



GENOTROPIN 36 UI (12 mg)
(Somatropina)
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

GENOTROPIN 36 UI (12 mg) Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho de GENOTROPIN 36 UI (12 mg) contiene en el compartimento I (Polvo): Somatropina equivalente a 12 mg de somatropina una vez reconstituidos en 1 mL.

Excipiente(s)

Para conocer una lista completa de los excipientes, consulte la sección 14.1.

La solución de somatropina recombinante reconstituida tiene una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/kg, y un pH aproximado de 6,7. La concentración de la solución reconstituida varía en la concentración y presentación.

Descripción

GENOTROPIN es una hormona polipeptídica de origen ADN recombinante. Tiene 191 residuos de aminoácidos, un peso molecular de 22.124 daltons, y un punto isoeléctrico (pH) de 5,0. La secuencia de aminoácidos del producto es idéntica a la hormona humana del crecimiento de origen pituitario (somatropina). GENOTROPIN se sintetiza en una cepa de *Escherichia coli* que ha sido modificada por la adición del gen de la hormona del crecimiento humana.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Inyección subcutánea

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

5. INDICACIONES Y USO CLÍNICO

GENOTROPIN (somatropina inyectable) se indica para:

Niños

Tratamiento a largo plazo en niños que tienen retrasos de crecimiento debido a una secreción inadecuada de la hormona de crecimiento endógena (deficiencia de la hormona del crecimiento [GHD]). Otras causas de talla baja deben ser excluidas.

Indicación de PEG

GENOTROPIN se indica para el tratamiento del retraso del crecimiento (valores de desviación estándar de la altura actual [SDS] <-2) en niños pequeños nacidos con PEG (peso y longitud al nacer por debajo de 2 SD) y que no han logrado alcanzar una recuperación en el crecimiento (velocidad del crecimiento SDS < 0 durante el último año) de 2 a 4 años o de edad más avanzada.

Indicación de ST (Síndrome de Turner)

Tratamiento para la talla baja asociado al síndrome de Turner en pacientes cuya epífisis no está cerrada.

Indicación de TBI (Talla baja idiopática)

Tratamiento de larga duración para la talla baja idiopática (TBI), también denominada baja estatura por deficiencia de la hormona de crecimiento, definida por el valor de desviación estándar del peso (SDS) $<-2,25$, y asociada con los índices de crecimiento que probablemente no permitan alcanzar la talla adulta en un rango normal, en pacientes pediátricos para quienes la evaluación diagnosticada excluye otras causas asociadas con la baja estatura que se debe observar o tratar por otros medios. El tratamiento para TBI con GENOTROPIN se debe indicar solo para aquellos pacientes cuya epífisis no está cerrada.

Adultos

GENOTROPIN (somatropina [origen rADN] inyectable) se indica en reemplazo de la hormona de crecimiento endógena en adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento y que cumplen con los siguientes criterios:

Inicio en adultos (AO): Los pacientes que presentan deficiencia en la hormona del crecimiento, ya sea por sí sola o asociada con múltiples deficiencias hormonales (hipopituitarismo), como resultado de una enfermedad de la hipófisis, enfermedad del hipotálamo, cirugía, terapia de radiación o trauma; o

Inicio en niños (CO): Los pacientes que presentaron deficiencia de la hormona de crecimiento durante la niñez como consecuencia de causas congénitas, genéticas, adquiridas o idiopáticas.

Los pacientes que fueron tratados con somatropina para la deficiencia de la hormona de crecimiento en la niñez y cuya epífisis está cerrada deben ser reevaluados antes de continuar con la terapia de la somatropina al nivel de dosis reducida recomendada para adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento. De acuerdo con los estándares actuales, la confirmación del diagnóstico en adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento en ambos grupos implica realizar una adecuada prueba de estimulación de la hormona de crecimiento con dos excepciones: (1) pacientes con múltiples deficiencias diferentes de la hormona pituitaria debido a enfermedades orgánicas; y (2) pacientes con deficiencia congénita/genética de la hormona de crecimiento.

Geriatría

En pacientes de 65 años y mayores no se ha evaluado la seguridad ni la efectividad de GENOTROPIN (consulte la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones Especiales, Geriatría**).

6. CONTRAINDICACIONES

GENOTROPIN (somatropina inyectable) no debe utilizarse cuando se presente cualquier indicio de actividad neoplásica. Las lesiones intercraneales deben estar inactivas y se debe completar la terapia antitumoral antes de la implementación de la terapia. Se debe interrumpir el suministro de GENOTROPIN si hay signos de crecimiento del tumor.

La hormona del crecimiento debe utilizarse para acelerar el crecimiento en niños con epífisis fusionadas.

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

El GENOTROPIN está contraindicado en pacientes con enfermedades críticas agudas debido a las complicaciones que pueden surgir de una cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal (consulte la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

El GENOTROPIN está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

El GENOTROPIN está contraindicado en pacientes con síndrome de Prader-Willi que son obesos de riesgo, que tengan antecedentes de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea del sueño. Hubo registros de muerte súbita cuando se suministró somatropina a estos tipos de pacientes. El GENOTROPIN no está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos que tienen retraso en el crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente (consulte la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES SERIAS**).

Algunas formulaciones de las hormonas de crecimiento contienen metacresol como preservante. Estas formulaciones no se deben administrar en los pacientes con una sensibilidad conocida a estos preservantes (consulte la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, General**).

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias y Precauciones Serias

- **Hubo registros de fatalidades asociadas con el uso de la somatropina en pacientes pediátricos con síndrome de Prader Willi que poseen uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de insuficiencia respiratoria o apnea del sueño o infecciones respiratorias indefinidas (es decir, no diagnosticada previamente/ligeramente sintomáticas) (consulte CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Trastornos congénitos).**
- **La terapia con GENOTROPIN debe ser supervisada por un médico con experiencia en diagnosticar y tratar pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento y cualquier cambio en la marca de los productos de somatropina debe realizarse con cautela y bajo supervisión médica.**
- **El GENOTROPIN rehidratado sólo se debe utilizar si la solución es transparente y no contiene partículas (consulte DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Rehidratación y precauciones específicas).**

General

Los pacientes y cuidadores que administran GENOTROPIN deben recibir la capacitación e instrucción sobre el adecuado uso de GENOTROPIN por parte de un médico o por un profesional de la salud debidamente calificado.

Las presentaciones de GENOTROPIN GoQuick en polvo liofilizado de 5 mg, 5,3 mg y 12 mg contienen m-cresol como preservante. Estos productos no se deben utilizar en pacientes que sean sensibles a este preservante.

La miositis es un evento adverso muy raro que puede estar relacionado al preservante de m-cresol. Si se presenta mialgia o dolor excesivo en el lugar donde se colocó la inyección, se debe contemplar la miositis y, si se confirma, se debe utilizar la presentación de somatropina sin m-cresol.

El lugar donde se aplica la inyección subcutánea de GENOTROPIN debe rotar diariamente entre los muslos, los glúteos y el abdomen a fin de evitar una lipoatrofia.

Se recomienda monitorear regularmente las concentraciones del factor-I de crecimiento insulínico (IGF-I) y mantenerlas en el rango normal para la edad y el sexo.

Para evitar la transmisión de enfermedades, los cartuchos de GENOTROPIN no deben ser utilizados por más de una persona.

Enfermedades Críticas Agudas

Se ha informado un aumento de la mortalidad en pacientes con enfermedades críticas agudas debido a complicaciones posteriores a una cirugía a corazón abierto, a una cirugía de abdomen o a un trauma accidental múltiple, o en aquellos con insuficiencia respiratoria aguda luego de un tratamiento con cantidades farmacológicas de somatropina (consulte la sección **CONTRAINDICACIONES**). No se estableció la seguridad del tratamiento con somatropina crónica en pacientes que reciben una dosis de reemplazo para las indicaciones aprobadas que al mismo tiempo presentan estas enfermedades. Por lo tanto, se debe comparar el beneficio potencial de la continuación del tratamiento con somatropina en pacientes que presentan enfermedades críticas agudas con el riesgo potencial.

Se estudiaron los efectos de GENOTROPIN en la recuperación en dos ensayos controlados con placebo el cual involucró a 522 pacientes adultos críticamente enfermos que padecían complicaciones causadas por cirugía a corazón abierto, cirugía de abdomen, trauma accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La tasa de mortalidad fue mayor en pacientes tratados con dosis diarias de 5,3 u 8 mg de GENOTROPIN comparada con pacientes que recibieron el tratamiento con placebo, 42% frente a 19%. Sobre la base de esta información, estos tipos de pacientes no se deben tratar con GENOTROPIN.

Carcinogénesis y Mutagénesis

No se realizaron estudios de carcinogénesis con rhGH. No se espera que rhGH sea cancerígeno en el ser humano ya que la molécula de rhGH es idéntica a la hormona nativa y el tratamiento es una terapia de sustitución. No se reveló mutagénesis

potencial de rhGH en una batería de pruebas que incluyó la prueba de Ames, una prueba diseñada para demostrar el potencial daño del cromosoma, inducción de mutación genética en células de mamíferos (L5178Y) in vitro y en células de la médula ósea intactas (ratas).

La leucemia se ha registrado en un pequeño número de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento, tratados con la hormona de crecimiento, incluyendo hormona de crecimiento de origen hipofisario así como también de origen ADN recombinante (somatrem y somatropina). Sobre la base de la evidencia actual, los expertos no han logrado concluir que la terapia de la hormona de crecimiento es la responsable de estos hechos.

Los pacientes tratados con la hormona del crecimiento pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar neoplasia.

Neoplasias

Los pacientes con tumores preexistentes o con GHD secundaria producto de una lesión intracraneal debe ser examinados con frecuencia debido a la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

En pacientes pediátricos, la bibliografía clínica no ha manifestado que exista una relación entre la terapia de reemplazo de somatropina y la recurrencia de un tumor o nuevos tumores extracraneales en el sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, en los sobrevivientes de cáncer infantil, se ha registrado un incremento del riesgo a presentar una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina luego de su primera neoplasia. Los tumores intracraneales, en especial los meningiomas, fueron los más comunes estas segundas neoplasias, particularmente en pacientes tratados con radiaciones en la cabeza. En los adultos, se desconoce si existe alguna relación entre la terapia de reemplazo de somatropina y la recurrencia de tumores en el SNC. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente ante cualquier transformación maligna de lesiones en la piel.

Epíffisis Cerradas

La somatropina no debe utilizarse para acelerar el crecimiento en pacientes pediátricos con epíffisis cerradas.

El tratamiento de trastornos del crecimiento pediátrico con hormonas de crecimiento se debe interrumpir cuando el paciente alcanza una talla adulta satisfactoria o cuando las epíffisis se cierran.

Trastornos Congénitos

Hubo registros de fatalidades asociadas con el uso de la hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader Willi que poseen uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de insuficiencia respiratoria o apnea del sueño o infecciones respiratorias indefinidas. Otro factor de riesgo posible puede ser el género masculino (consulte la sección **CONTRAINDICACIONES**).

Síndrome de Prader Willi:

Los pacientes con el síndrome de Prader Willi deben ser evaluados por signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores y apnea del sueño antes de comenzar con el tratamiento con somatropina.

Si los pacientes tratados con somatropina presentan signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores (incluyendo el aumento en el ronquido) y/o la nueva aparición de apnea, se debe interrumpir el tratamiento con somatropina y el paciente debe recibir tratamiento para la obstrucción de las vías respiratorias superiores y/o apnea del sueño.

A todos los pacientes con el síndrome de Prader Willi tratados con somatropina también se les debe realizar un control de peso eficaz y un monitoreo para detectar signos de infección respiratoria, que se debe diagnosticar lo antes posible y tratar de manera agresiva (consulte la sección **CONTRAINDICACIONES**).

GENOTROPIN NO está indicado en Canadá para el tratamiento del retraso del crecimiento confirmado genéticamente debido al síndrome de Prader Willi.

Síndrome de Turner:

Los pacientes con síndrome de Turner corren un mayor riesgo de desarrollar hipertensión intracraneal. Por lo tanto, estos pacientes deben ser evaluados por signos y síntomas de hipertensión intracraneal y, si se presenta, esta condición se debe tratar antes de comenzar el tratamiento con somatropina.

Se debe evaluar cuidadosamente a los pacientes con el síndrome de Turner para detectar otitis media y otros trastornos del

oído antes y durante el tratamiento con somatropina, debido a que estos pacientes tienen un mayor riesgo de presentar trastornos del oído y la audición (consulte la sección **REACCIONES ADVERSAS**).

Los pacientes con síndrome de Turner tienen riesgo de presentar trastornos cardiovasculares (es decir, hipertensión, apoplejía, dilatación de la aorta, aneurisma y disección) y estos pacientes deben ser controlados minuciosamente en caso presenten o empeoren estas condiciones antes y durante el tratamiento con somatropina.

Los pacientes con el síndrome de Turner tienen un mayor riesgo inherente de desarrollar una enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Por lo tanto, a estos pacientes deben realizarse pruebas periódicas de la función de la tiroides y deben ser tratados adecuadamente (consulte Endócrino y metabolismo).

Nota: Anomalías esqueléticas como la escoliosis se observan con frecuencia en pacientes no tratados con el síndrome de Turner.

Dependencia/Confiabilidad

El GENOTROPIN no se considera un medicamento potencial a producir drogodependencia. El GENOTROPIN no tiene efectos estimulantes, depresivos o alucinógenos en el sistema nervioso central que podrían causar dependencia física o psicológica.

Potencial de uso incorrecto: El uso inapropiado de la somatropina por parte de personas a las que no se les ha indicado el uso de somatropina, puede tener como resultado consecuencias negativas en la salud clínicamente relevantes.

Endocrino y Metabolismo

Durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa, ya que puede ser necesario un ajuste en su tratamiento antidiabético.

El tratamiento con somatropina puede disminuir la sensibilidad a la insulina, especialmente en dosis más altas en pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus, tales como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus; en aquellos en tratamiento con corticosteroides en altas dosis y en pacientes con una tolerancia a la glucosa disminuida o una diabetes mellitus preexistente. Como resultado, la tolerancia a la glucosa disminuida que no se diagnosticó previamente y la diabetes mellitus evidente se pueden manifestar durante el tratamiento con somatropina. Por lo tanto, los pacientes que reciben somatropina deben ser controlados en caso de que presenten metabolismo de glucosa anormal o diabetes mellitus. Se ha informado una nueva aparición de diabetes mellitus tipo 2 en adultos y niños en tratamiento con somatropina.

En los pacientes con terapia de reemplazo hormonal de hipopituitarismo estándar deben ser controlados cuidadosamente cuando se los trata con somatropina.

La somatropina puede incrementar la conversión extratiroidal de la tiroxina (T4) a la triyodotironina (T3) y puede manifestar un incipiente hipotiroidismo. Debido a que el tratamiento inapropiado del hipotiroidismo puede impedir la respuesta óptima a la somatropina, se debe evaluar la función tiroidea antes de comenzar la terapia con somatropina y se debe controlar regularmente durante el tratamiento, con una frecuencia de no menos de un año.

Notas Relacionadas con los Posibles Efectos de la Somatropina sobre el Metabolismo Glucocorticoide: La enzima microsomal 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD-1) es necesaria para la conversión de la cortisona en su metabolito activo, cortisol en el tejido hepático y adiposo. La hormona de crecimiento endógena y la somatropina exógena inhiben la actividad de la 11 β HSD-1. Por lo tanto, la deficiencia en la hormona del crecimiento se asocia al aumento relativo de la actividad de la enzima 11 β HSD-1, que a su vez genera un aumento relativo en el cortisol sérico. El tratamiento con somatropina puede inhibir la enzima 11 β HSD-1, lo que genera la disminución relativa de las concentraciones de cortisol sérico.

Además, la somatropina puede aumentar la actividad de CYP3A4, una enzima del citocromo P450 presente en el catabolismo glucocorticoides. En consecuencia, al aumentar la actividad de CYP3A4, la somatropina puede disminuir potencialmente la concentración de cortisol sérico. Debido a que la somatropina puede tanto inhibir la enzima 11 β HSD-1 (una enzima necesaria para la producción de cortisol) como inducir la actividad de CYP3A4 (una enzima involucrada en la descomposición del cortisol), es necesario un monitoreo cuidadoso de las concentraciones de cortisol sérico en todos los pacientes en tratamiento concomitante con glucocorticoides y somatropina.

Como consecuencia de sus acciones en las enzimas presentes en el metabolismo de cortisol, el tratamiento de somatropina puede manifestar un hipoadrenalismo central (secundario) que no se diagnosticó previamente y se puede requerir un reemplazo de glucocorticoide. Además, los pacientes tratados con glucocorticoides debido a un hipoadrenalismo previamente diagnosticado (primario o secundario) pueden necesitar ajustes en sus dosis de mantenimiento o estrés luego del inicio del tratamiento con somatropina; esto puede ser especialmente válido para los pacientes tratados con acetato de cortisona y prednisona, ya que la conversión de estos medicamentos a sus metabolismos biológicamente activos depende de la actividad de la enzima 11 β HSD-1 (consulte la sección **Monitoreo y Pruebas de Laboratorio**).

Retención de Líquidos

La retención de líquidos durante la terapia de reemplazo de somatropina se puede presentar en adultos. Las manifestaciones clínicas de retención de líquido por lo general son transitorias y dependen de la dosis.

Inmunidad

Reacciones alérgicas localizadas:

Los pacientes en tratamiento con somatropina pueden presentar enrojecimiento, hinchazón, dolor, inflamación o picazón en el lugar de la inyección (consulte la sección **REACCIONES ADVERSAS**).

La mayoría de estas reacciones menores generalmente se solucionan en pocos días o pocas semanas. Estas reacciones se pueden presentar si la inyección no se aplica correctamente (irritación por el agente desinfectante de la piel o por una mala técnica de inyección), o si el paciente es alérgico a la somatropina o a alguno de los ingredientes no medicinales (consulte la sección **CONTRAINDICACIONES**).

Con poca frecuencia, la administración subcutánea de somatropina puede resultar en una lipoatrofia o lipohipertrofia. La rotación regular del lugar de aplicación de la inyección puede ayudar a prevenir estas reacciones.

Se les debe advertir a los pacientes que consulten a su médico en caso de presentar cualquiera de las condiciones descritas anteriormente.

En pocas oportunidades, la reacción en el lugar de la inyección puede requerir la interrupción de la terapia de somatropina.

Reacciones alérgicas sistémicas:

Como cualquiera otra proteína, se puede presentar una reacción alérgica localizada o sistémica. Los parientes/pacientes deben ser informados sobre la posible aparición de tales reacciones y deben buscar atención médica si se presentan las reacciones alérgicas.

Estas reacciones se pueden caracterizar por una erupción generalizada (con prurito), falta de aliento, sibilancia, edema angioneurótico y disminución de la presión arterial (consulte la sección **REACCIONES ADVERSAS**).

Los casos severos de alergia generalizada, incluida la reacción anafiláctica, pueden ser potencialmente mortales (consulte la sección **CONTRAINDICACIONES**).

Si se presenta cualquier hipersensibilidad seria o reacción alérgica, se debe interrumpir la terapia con somatropina de inmediato y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

Producción de anticuerpos:

Un pequeño porcentaje de pacientes tratados con somatropina puede desarrollar anticuerpos durante el tratamiento que posiblemente podrían disminuir la respuesta al tratamiento (consulte la sección **REACCIONES ADVERSAS**).

Los pacientes que han presentado reacción alérgica a otros productos de la somatropina pueden presentar una reacción alérgica al GENOTROPIN.

Hipertensión Intracraneal

Se han registrado hipertensión intracraneal (HIC) con papiledema, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas o vómitos en un reducido número de pacientes tratados con productos de hormona de crecimiento. Los síntomas generalmente se presentan dentro de las primeras ocho semanas de iniciación de la terapia de hormona de crecimiento. En todos los casos informados, los signos y síntomas asociados a las HIC se solucionaron luego de finalizar la terapia o de reducir la dosis de

la hormona de crecimiento. Se recomienda un examen de fondo de ojos en pacientes que comienzan con la terapia de hormona del crecimiento, y periódicamente durante el curso del tratamiento. Si se observa un papiledema en fondo de ojos durante el tratamiento con somatropina, se debe suspender el tratamiento. Si se diagnostica HIC provocada por la somatropina, se puede reiniciar este tratamiento con dosis más bajas una vez que se hayan desaparecido los signos y síntomas asociados a la HIC. Los pacientes con síndrome de Turner corren un mayor riesgo de desarrollar HIC.

Musculoesquelético

Se puede producir un malestar musculoesquelético (dolor, hinchazón y/o rigidez) durante el tratamiento con somatropina (consulte la sección **REACCIONES ADVERSAS**). Estos síntomas se pueden resolver espontáneamente, mediante un tratamiento con analgésicos, o luego de la disminución de la dosis (consulte la sección **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Se puede presentar hinchazón de los pies y las manos durante el tratamiento con somatropina y puede derivar en el síndrome del túnel carpiano, el cual se puede mejorar reduciendo la dosis de somatropina

No se ha demostrado que la somatropina aumente la presentación de escoliosis. No obstante, se puede dar la progresión de la escoliosis preexistente en pacientes pediátricos que experimentan crecimiento rápido. En consecuencia, debido a que la somatropina incrementa el índice de crecimiento, los pacientes con antecedentes de escoliosis que son tratados con somatropina deben ser controlados para la progresión de la escoliosis.

El desplazamiento de la epífisis de la cabeza femoral se puede presentar con más frecuencia en pacientes con trastornos endócrinos (incluyendo deficiencia en la hormona del crecimiento, síndrome de Turner e hipotiroidismo) o en pacientes que experimentan crecimiento rápido. Se debe evaluar cuidadosamente a cualquier paciente pediátrico con un principio de cojera o dolor en las caderas o rodillas durante el tratamiento con somatropina (consulte la sección **Monitoreo y Pruebas de Laboratorio**).

Pancreatitis

Rara vez se han informado casos de pancreatitis en niños y adultos en tratamiento con somatropina, con alguna evidencia que respalda un mayor riesgo en niños que en adultos. La pancreatitis se debe considerar en cualquier paciente tratado con somatropina, especialmente en el niño que manifiesta dolor abdominal severo persistente

Deterioro Renal/Hepático/Biliar/Pancreático

De ser necesario, ajustar las dosis de somatropina en pacientes con deterioro renal, hepático, biliar o pancreático.

Estudios en el Sistema Reproductivo

No se han llevado a cabo estudios clínicos con GENOTROPIN adecuados ni debidamente controlados sobre la función reproductiva (consulte la sección **Poblaciones Especiales, Mujeres Embarazadas**)

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos tratados durante el período de organogénesis y no han arrojado evidencias de efectos nocivos en el feto. Sin embargo, no existen estudios adecuados ni debidamente controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en seres humanos, se debe administrar este medicamento durante el embarazo solamente si es evidentemente necesario.

Información para los Pacientes

Se debe informar a los pacientes o a sus cuidadores acerca de las posibles ventajas y desventajas de la terapia con GENOTROPIN incluyendo los efectos secundarios. Se debe destacar que a pesar de que son poco probables los eventos adversos serios, su aparición debe ser compensada por los beneficios que produce.

Si el médico aconseja el uso en el hogar, se le deben ofrecer instrucciones al paciente para el uso de las inyecciones, almacenamiento, transporte y otra información pertinente. (Consulte la sección **INFORMACIÓN PARA EL CONSUMIDOR, INSTRUCCIONES DE ADMINISTRACIÓN**).

Poblaciones Especiales

Mujeres Embarazadas:

No existen estudios adecuados ni debidamente controlados sobre el tratamiento con GENOTROPIN en mujeres embarazadas. Por lo tanto, la seguridad del GENOTROPIN no se ha establecido en esta subpoblación. Se desconoce si el

GENOTROPIN puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. El GENOTROPIN se debe administrar a mujeres embarazadas sólo si los beneficios son evidentemente mayores a los riesgos bajo supervisión médica.

Se les debe aconsejar a las pacientes femeninas que le informen a su doctor si están embarazadas, si quedaron embarazadas o están buscando embarazarse.

Mujeres Lactantes:

No existe investigación experimental disponible que mencione si la hormona peptídica, tal como la hormona de crecimiento, se transmite a través de la leche materna pero es muy poco probable la absorción gastrointestinal de la proteína intacta en el infante.

Pacientes Obesos:

Los individuos obesos tienen una mayor probabilidad de manifestar efectos adversos cuando se tratan con un régimen basado en el peso (consulte la sección **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Pacientes Pediátricos: (consulte la sección **INDICACIONES Y USO CLÍNICO**)

Los niños que tienen trastornos endócrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, pueden desarrollar desplazamiento de la epífisis de la cabeza femoral con más frecuencia que aquellos que son de la población general. Se debe evaluar a todo paciente pediátrico que desarrolle una renguera durante la terapia con somatropina.

Nota: Algo de la talla alcanzada durante el tratamiento con somatropina se puede perder en caso de interrumpir el tratamiento antes de alcanzar la talla buscada.

Síndrome de Turner: consulte la Sección **Trastornos Congénitos**.

Talla Baja Idiopática: En niños con talla baja idiopática, se deben descartar todas otras razones o tratamientos médicos que pueden explicar el trastorno del crecimiento antes de comenzar con el tratamiento con GENOTROPIN. El tratamiento con GENOTROPIN para la talla baja idiopática se le debe prescribir solo a aquellos pacientes cuya epífisis no está cerrada y los debe controlar un médico con el conocimiento suficiente de la talla baja idiopática y la efectividad/seguridad del perfil de GENOTROPIN.

Pequeño para la Edad Gestacional: En niños que nacieron pequeños para la edad gestacional (PEG), de deben descartar otras razones o tratamientos médicos que pueden explicar el trastorno del crecimiento antes de comenzar con el tratamiento con somatropina (GENOTROPIN). La experiencia con pacientes PEG con el síndrome de Silver-Russell es limitada, así como en el inicio del tratamiento en pacientes PEG cercanos al comienzo de la pubertad.

En los niños de baja estatura nacidos PEG, se recomienda medir la concentración del IGF-I antes de iniciar el tratamiento y monitorearla cada 6 meses de ahí en adelante. Si en las determinaciones repetidas las concentraciones del IGF-I exceden las +2 SD en comparación con las referencias para la edad y el estado de pubertad, se puede tomar en cuenta la proporción IGF-I/IGFBP-3 para considerar el ajuste de la dosis.

Pacientes Adultos:

Antes de continuar con el tratamiento con somatropina en el nivel de dosis reducido necesario para los adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento, se debe volver a evaluar a los pacientes con un cierre de las epífisis que recibieron un tratamiento con somatropina en la niñez, conforme a los criterios proporcionados en la sección **INDICACIONES Y USO CLÍNICO**.

La experiencia de tratamiento prolongado en adultos es limitada. Durante los estudios postcomercialización se han informado eventos adversos tales como edema periférico, mialgia, artralgia y parestesias (consulte la sección **REACCIONES ADVERSAS**).

La deficiencia de la hormona de crecimiento en adultos es una condición de por vida y se la debe tratar en consecuencia. La experiencia con pacientes mayores a sesenta años es limitada.

Nota: Con base en la evaluación de los datos del ensayo clínico, los datos post-comercialización y los informes espontáneos, el síndrome del túnel carpiano parece presentarse con más frecuencia en pacientes mayores de 40 años que en

pacientes más jóvenes. En casi la mitad de los casos informados, se ha excedido la dosis de somatropina recomendada. En la mayoría de los casos, la condición desaparece espontáneamente o al disminuir la dosis, al interrumpir o suspender el tratamiento. No se debe exceder la dosis máxima recomendada.

Geriatría:

En pacientes de 65 años y mayores no se ha evaluado la seguridad ni la efectividad de GENOTROPIN. Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a la acción del GENOTROPIN y, por eso, son más propensos a presentar reacciones adversas. Para pacientes ancianos se debe considerar una pequeña dosis de inicio y el incremento de pequeñas dosis.

Monitoreo y Pruebas de Laboratorio

Los niveles séricos de fósforo inorgánico, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea (PTH) y el IGF-I pueden aumentar durante el tratamiento con somatropina.

Adultos: Los pacientes adultos, durante el tratamiento de la GH, deben ser controlados en un intervalo de 1 a 2 meses durante el ajuste de la dosis cada 6 meses a partir de inicio del tratamiento con evaluaciones clínicas, evaluaciones de los efectos adversos, niveles de IGF-I y otros parámetros de respuesta de la GH. Otras pruebas de laboratorio deben incluir el perfil lipídico y la glucosa en ayunas. Esto se debe evaluar una vez al año.

El médico debe examinar cuidadosamente y en intervalos regulares a los pacientes con una neoplasia intracraneal o extracraneal en remisión que se encuentren en tratamiento con somatropina. Para evitar el desarrollo del síndrome del túnel carpiano, se debe disminuir la dosis en caso de que se presente un edema persistente o una parestesia severa (consulte la sección **REACCIONES ADVERSAS**).

Niños:

Los niños durante el tratamiento con la GH, deben ser controlados cada 3 a 6 meses con evaluaciones de los niveles de IGF-I/IGFBP-3 y evaluaciones clínicas expresadas en el incremento de talla (ED por año) y cambio en la velocidad del crecimiento.

Se debe controlar la edad ósea periódicamente durante la administración de somatropina.

El médico debe examinar cuidadosamente y en intervalos regulares a los pacientes con una neoplasia intracraneal o extracraneal en remisión que se encuentren en tratamiento con somatropina.

En los niños de baja estatura nacidos PEG, se recomienda medir la concentración del IGF-I antes de iniciar el tratamiento y monitorearla cada 6 meses de ahí en adelante. Si en las determinaciones repetidas las concentraciones del IGF-I exceden las +2 SD en comparación con las referencias para la edad y el estado de pubertad, se puede tomar en cuenta la proporción IGF-I/IGFBP-3 para considerar el ajuste de la dosis.

8. REACCIONES ADVERSAS

Generalidades de las Reacciones Adversas al Medicamento

Los pacientes con insuficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por tener un déficit en el volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina este déficit se corrige rápidamente. En los pacientes adultos son comunes los efectos adversos relacionados a la retención de líquido, rigidez en las extremidades, artralgia, mialgia y parestesia. En general, estos efectos adversos son de leves a moderados, se presentan dentro del primer mes y se apaciguan espontáneamente o al reducir la dosis.

La incidencia de los efectos adversos se relaciona a la dosis administrada, a la edad del paciente, y posiblemente, a la inversa, relacionados con la edad del paciente cuando aparece la deficiencia de la hormona de crecimiento. En los niños, estos efectos adversos no son comunes.

Se ha informado que la somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente al afectar a las proteínas portadoras o al incrementarse la depuración hepática. La relevancia clínica de estos descubrimientos son limitados. No obstante, la terapia de reemplazo con corticosteroides se debe optimizar antes de comenzar con la administración de GENOTROPIN (somatropina inyectable) (consulte la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrino y Metabolismo**).

Ensayos Clínicos sobre las Reacciones Adversas al Medicamento

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy específicas, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar los índices observados en la práctica y no se deben comparar con los índices de los ensayos clínicos de otros medicamentos. La información de los ensayos clínicos sobre las reacciones adversas al medicamento es útil para la identificación de los eventos adversos relacionados con el medicamento y para la aproximación de las tasas.

Niños

Anticuerpos Anti-hGH

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de la inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la positividad de la incidencia observada del anticuerpo (que incluye la neutralización del anticuerpo) en el ensayo puede estar influenciada por distintos factores que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el tiempo de colección de la muestra, las medicaciones concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, es desorientador comparar la incidencia de anticuerpos al GENOTROPIN con la incidencia de anticuerpos a otros productos. En el caso de la hormona de crecimiento, los anticuerpos con capacidades de unión menores a 2 mg/mL no se han asociado con la atenuación del crecimiento. En un número muy reducido de pacientes tratados con somatropina, cuando la capacidad de unión fue mayor a 2 mg/mL, se observó la interferencia a la respuesta de crecimiento.

En una cantidad 419 pacientes pediátricos evaluados en estudios clínicos con GENOTROPIN en polvo liofilizado, 244 habían sido previamente tratados con GENOTROPIN o con otras preparaciones de hormona de crecimiento y 175 no habían recibido terapia previa con la hormona de crecimiento. Los anticuerpos a la hormona de crecimiento (anticuerpos anti-hGH) se presentaron en seis pacientes previamente tratados al inicio del estudio. Tres de los seis resultaron negativos a los anticuerpos anti-hGH durante 6 a 12 meses de tratamiento con GENOTROPIN. Del resto de los 413 pacientes, ocho (1,9%) presentaron anticuerpos anti-hGH detectables durante el tratamiento con GENOTROPIN; ninguno tuvo capacidad de unión del anticuerpo >2 mg/l. No hubo pruebas de que la respuesta de crecimiento al GENOTROPIN se viera afectada en estos pacientes con anticuerpo positivo.

Ensayos Clínicos con Niños con GHD

Se registraron, con poca frecuencia los eventos descritos a continuación en los estudios clínicos realizados a niños tratados con GENOTROPIN: reacciones en el lugar de la inyección, por ejemplo, dolor o ardor relacionados a la inyección, fibrosis, nódulos, erupción, inflamación, pigmentación, sangrado, lipoatrofia, dolor de cabeza, hipotiroidismo, hiperglucemia leve.

Ensayos Clínicos con Niños con PEG

En estudios clínicos realizados a 273 pacientes pediátricos que nacieron pequeños para la edad gestacional tratados con GENOTROPIN, se registraron los siguientes eventos clínicamente relevantes: hiperglucemia leve transitoria, un paciente con hipertensión intracraneal benigna, dos pacientes con pubertad precoz central, dos pacientes con prominencia maxilar, y varios pacientes con agravación de escoliosis preexistente, reacciones en el lugar de la inyección y evolución autolimitada de nevos pigmentados. Los niveles del IGF-I oscilan entre <20 ng/ml/mL y 593 ng/mL.

Los anticuerpos Anti-GH se evaluaron al inicio del ensayo, en 12 o 24 meses en niños con PEG tratados con GENOTROPIN involucrados en el estudio 89-041. A los 12 meses, el estudio incluyó 27 niños no tratados para PEG, 59 niños tratados con GENOTROPIN para PEG con una dosis de 33 µg/kg de peso corporal por día y 51 niños pequeños tratados con GENOTROPIN para PEG con una dosis de 67µg/kg de peso corporal por día. A los 24 meses, el estudio incluyó 10 niños no tratados para PEG, 62 niños pequeños tratados con GENOTROPIN para PEG con una dosis de 33 µg/kg de peso corporal por día (incluyendo 9 niños que no recibieron tratamiento durante los primeros 12 meses del estudio) y 56 niños tratados con GENOTROPIN para PEG con una dosis de 67 µg/kg de peso corporal por día (incluyendo 8 niños que no recibieron tratamiento durante los primeros 12 meses del estudio). Ninguno de estos pacientes resultó positivo para los anticuerpos anti-GH al inicio del estudio o en cualquier momento del curso de los 24 meses del estudio.

TABLA 1: EVENTOS ADVERSOS INFORMADOS EN $\geq 1\%$ DE LOS NIÑOS (PERIODO INICIAL HASTA EL MES 12) – TODAS LAS CAUSAS

Sistema Corporal/Término Preferente	No tratados N=76	0,033 mg/kg/por día N=105	0,067 mg/kg/por día N=117	0,1 mg/kg/por día N=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Piel y Anexos				
Nevo	0	0	1 (0,9)	2 (10,5)
Trastorno de las uñas	0	1 (1,0)	0	0
Erupción eritematosa	0	1 (1,0)	0	0
Trastorno de la piel	0	1 (1,0)	0	0
Urticaria aguda	0	1 (1,0)	0	0
Musculoesquelético				
Fractura	0	1 (1,0)	1 (0,9)	0
Malformación esquelética	0	0	0	1 (5,3)
Malformación de los dientes	0	1 (1,0)	0	0
Sistema Nervioso Central y Periférico				
Convulsiones	0	1 (1,0)	0	0
Disfonía	0	1 (1,0)	0	0
Dolor de cabeza	0	1 (1,0)	0	0
Visión				
Estrabismo	1 (1,3)	0	1 (0,9)	0
Audición y Sistema Vestibular				
Trastorno del oído no especificado de otro modo	0	1 (1,0)	1 (0,9)	0
Psiquiátrico				
Nerviosismo	0	1 (1,0)	0	0
Trastorno de personalidad	1 (1,3)	0	0	1 (5,3)
Gastrointestinal				
Dolor abdominal	0	0	1 (0,9)	0
Anorexia	1 (1,3)	2 (1,9)	0	0
Trastorno del ano	1 (1,3)	0	0	0
Enteritis	1 (1,3)	0	0	0
Gastroenteritis	0	2 (1,9)	2 (1,7)	0
Hernia no especificada de otro modo	1 (1,3)	0	1 (0,9)	0
Intervención quirúrgica	0	1 (1,0)	2 (1,7)	0
Vómitos	2 (2,6)	0	1 (0,9)	0
Metabolismo y Nutrición				
Hiperglucemia	0	1 (1,0)	0	0
Extra Cardíaco				
Vena distendida	0	1 (1,0)	0	0
Respiratorio Total				
Intervención quirúrgica	1 (1,3)	2 (1,9)	4 (3,4)	1 (5,3)
Apnea	0	1 (1,0)	0	0
Asma	2 (2,6)	0	3 (2,6)	0
Bronquitis	0	5 (4,8)	4 (3,4)	0
Tos	2 (2,6)	0	4 (3,4)	1 (5,3)
Epistaxis	1 (1,3)	0	0	0
Laringitis	0	0	1 (0,9)	1 (5,3)
Neumonía	0	2 (1,9)	2 (1,7)	1 (5,3)
Rinitis	1 (1,3)	2 (1,9)	6 (5,1)	1 (5,3)
Infección del tracto respiratorio superior	1 (1,3)	7 (6,7)	7 (6,0)	2 (10,5)

Sistema Corporal/Término Preferente	No tratados N=76	0,033 mg/kg/por día N=105	0,067 mg/kg/por día N=117	0,1 mg/kg/por día N=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Glóbulo Rojo				
Anemia	1 (1,3)	0	0	0
Glóbulo Blanco				
Linfadenopatía	1 (1,3)	0	0	0
Plaquetas/Sangrado				
Púrpura trombocitopénica	0	1 (1,0)	0	0
Trombocitopenia	0	1 (1,0)	0	0
Sistema Reproductivo Masculino				
Trastorno de los testículos	1 (1,3)	1 (1,0)	0	0
Total General				
Intervención quirúrgica	0	1 (1,0)	2 (1,7)	0
Accidente	0	0	0	1 (5,3)
Reacción alérgica	0	1 (1,0)	0	0
Alergia	2 (2,6)	0	1 (0,9)	0
Fiebre	2 (2,6)	0	1 (0,9)	1 (5,3)
Síntomas similares a la gripe	0	0	2 (1,7)	0
Lugar de la Aplicación				
Reacción en el lugar de la inyección	0	1 (1,0)	0	0
Perforación de la membrana timpánica	0	1 (1,0)	0	0
Mecanismos de Resistencia				
Herpes zóster	0	1 (1,0)	1 (0,9)	0
Infección	0	3 (2,9)	3 (2,6)	0
Infección bacteriana	1 (1,3)	3 (2,9)	0	0
Infección por hongos	0	1 (1,0)	0	0
Infección viral	6 (7,9)	7 (6,7)	8 (6,8)	0
Otitis media	1 (1,3)	8 (7,6)	8 (6,8)	0
Faringitis	6 (7,9)	5 (4,8)	5 (4,3)	0

Reacciones Adversas al Medicamento del Ensayo Clínico Poco Comunes (en el Inicio del Estudio hasta los 12 Meses)

Las reacciones adversas al medicamento del ensayo clínico con una frecuencia menor al 1% se presentan en la siguiente lista:

Trastornos de la piel y anexos cutáneos: *eczema*

Trastornos musculoesqueléticos: *anormalidad del desarrollo óseo, malformación de la columna vertebral*

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: *ataxia*

Trastornos psiquiátricos: *reacción agresiva, falta de concentración*

Trastornos gastrointestinales: *dolor abdominal, malabsorción*

Trastornos endocrinos: *ginecomastia, pubertad precoz*

Trastornos respiratorios: *sinusitis*

Trastornos urinarios: *disuria*

Trastornos generales: *hepatomegalia*

TABLA 2: EVENTOS ADVERSOS INFORMADOS EN $\geq 1\%$ DE LOS NIÑOS (MES 12 A 24) – TODAS LAS CAUSAS

Sistema Corporal/Término Preferente	No tratados N=53	0,033 mg/kg/por día N = 106	0,067 mg/kg/por día N = 118	0,1 mg/kg/por día N = 19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Piel y Anexos				
Eczema	0	1 (0,9)	2 (1,7)	0
Decoloración de la piel	0	0	2 (1,7)	0

Sistema Corporal/Término Preferente	No tratados N=53	0,033 mg/kg/por día N = 106	0,067 mg/kg/por día N = 118	0,1 mg/kg/por día N = 19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Musculoesquelético				
Osteomielitis	0	0	0	1 (5,3)
Sistema Nervioso Central y Periférico				
Convulsiones	0	0	0	1 (5,3)
Visión				
Miopía	0	0	1 (0,8)	2 (10,5)
Estrabismo	0	0	0	1 (5,3)
Visión anormal	1 (1,9)	0	0	0
Psiquiátrico				
Agitación	0	0	2 (1,7)	0
Gastrointestinal				
Gastroenteritis	2 (3,8)	1 (0,9)	2 (1,7)	0
Intervención quirúrgica	1 (1,9)	2 (1,9)	4 (3,4)	0
Respiratorio				
Intervención quirúrgica	0	4 (3,8)	3 (2,5)	1 (5,3)
Asma	0	2 (1,9)	2 (1,7)	0
Bronquitis	0	3 (2,8)	3 (2,5)	1 (5,3)
Tos	1 (1,9)	4 (3,8)	2 (1,7)	0
Neumonía	1 (1,9)	1 (0,9)	1 (0,8)	1 (5,3)
Rinitis	1 (1,9)	4 (3,8)	4 (3,4)	1 (5,3)
Sinusitis	0	0	0	1 (5,3)
Infección del tracto respiratorio superior	2 (3,8)	5 (4,7)	2 (1,7)	0
Urinario				
Incontinencia urinaria	1 (1,9)	0	0	0
General				
Intervención quirúrgica	2 (3,8)	3 (2,8)	5 (4,2)	1 (5,3)
Reacción alérgica	1 (1,9)	1 (0,9)	0	0
Alergia	1 (1,9)	1 (0,9)	3 (2,5)	0
Fiebre	0	1 (0,9)	2 (1,7)	0
Síntomas similares a la gripe	0	2 (1,9)	4 (3,4)	1 (5,3)
Edema de faringe	1 (1,9)	0	0	0
Dolor	2 (3,8)	0	1 (0,8)	0
Mecanismos de Resistencia				
Balanopostitis	0	0	0	1 (5,3)
Herpes simple	0	1 (0,9)	0	1 (5,3)
Infección	0	1 (0,9)	2 (1,7)	0
Infección bacteriana	2 (3,8)	3 (2,8)	0	0
Infección viral	3 (5,7)	13 (12,3)	5 (4,2)	0
Otitis media	1 (1,9)	7 (6,6)	5 (4,2)	4 (21,1)
Faringitis	2 (3,8)	8 (7,5)	8 (6,8)	0

Reacciones Adversas al Medicamento del Ensayo Clínico Poco Comunes (de los 12 a los 24 Meses del Estudio)

Las reacciones adversas al medicamento del ensayo clínico con una frecuencia menor al 1% se presentan en la siguiente lista:

Trastornos de la piel y anexos cutáneos *acné, trastorno de las uñas, prurito, sequedad de la piel, aumento de sudoración, urticaria*

Trastornos musculoesqueléticos: *artralgia, fractura, malformación de la columna vertebral*

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: *Ausencias, dolores de cabeza*

Visión: *conjuntivitis*

Trastornos de la audición y del sistema vestibular: *dolor de oído*

Trastornos gastrointestinales: *dolor abdominal, anorexia, enteritis*
Trastornos del sistema de metabolismo y nutrición: *hipoglucemia*
Trastornos endocrinos: *pubertad precoz*
Extra cardíaco: *vena distendida*
Trastornos respiratorios: *adenoma tiroideo*
Glóbulos rojos: *anemia*
Glóbulos blancos: *linfadenopatía*
Trastornos de plaquetas/sangre: *púrpura, trombocitopenia*
Trastornos urinarios: *cistitis, infección del tracto urinario, malformación urogenital*
Trastorno de neoplasia: *neoplasia no especificada de otro modo*
Trastornos generales: *accidente*

TABLA 3: EVENTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES (INFORMADOS EN ≥1% DE LOS NIÑOS TRATADOS CON SOMATROPINA DE MANERA CONTINUA HASTA EL MES 72) – POBLACIÓN DE 0 A 72 MESES

Sistema Corporal/Término Preferente	0,033 mg/kg/por día	0,067 mg/kg/por día	Total N= 62
	N = 37	N = 25	
	n (%)	n (%)	n (%)
Piel y Anexos			
Angioedema	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Eczema	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Fístula incompleta	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Trastorno de las uñas	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Prurito	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Erupción eritematosa	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Trastorno de la piel	3 (8,1)	0	3 (4,8)
Exfoliación de la piel	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Aumento de la sudoración	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Urticaria	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Verruga	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Musculoesquelético			
Artrosis	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Fractura	3 (8,1)	1 (4,0)	4 (6,5)
Malformación de las articulaciones	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Malformación de la columna vertebral	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Malformación de los dientes	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Sistema Nervioso Central y Periférico			
Ausencias	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Dolor de cabeza	2 (5,4)	0	2 (3,2)
Hiperquinesia	0	2 (8,0)	2 (3,2)
Contracción muscular involuntaria	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Neuritis	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Parálisis	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Visión			
Conjuntivitis	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Audición y Sistema Vestibular			
Trastorno del oído no especificado de otro modo	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Dolor de oído	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Psiquiátrico			
Falta de concentración	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Pensamiento anormal	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Gastrointestinal			
Dolor abdominal	3 (8,1)	1 (4,0)	4 (6,5)
Anorexia	1 (2,7)	0	1 (1,6)

Sistema Corporal/Término Preferente	0,033 mg/kg/por día N = 37	0,067 mg/kg/por día N = 25	Total N= 62
	n (%)	n (%)	n (%)
Diarrea	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Enteritis	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Gastroenteritis	4 (10,8)	6 (24,0)	10 (16,1)
Hernia no especificada de otro modo	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Obstrucción intestinal	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Estomatitis aftosa	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Intervención quirúrgica	1 (2,7)	2 (8,0)	3 (4,8)
Trastorno de los dientes	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Vómitos	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Metabólico y Nutricional			
Hipoglucemia	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Endocrinos			
Osteomalacia	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Pubertad precoz	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Respiratorio			
Intervención quirúrgica	7 (18,9)	4 (16,0)	11 (17,7)
Asma	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Bronquitis	4 (10,8)	5 (20,0)	9 (14,5)
Tos	5 (13,5)	2 (8,0)	7 (11,3)
Laringitis	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Neumonía	2 (5,4)	1 (4,0)	3 (4,8)
Rinitis	13 (35,1)	6 (24,0)	19 (30,6)
Sinusitis	2 (5,4)	0	2 (3,2)
Infección del tracto respiratorio superior	9 (24,3)	9 (36,0)	18 (29,0)
Glóbulo Rojo			
Anemia	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Glóbulo Blanco			
Linfadenopatía	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Plaquetas/Sangrado			
Hematoma	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Urinario			
Cistitis	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Incontinencia urinaria	1 (2,7)	1 (4,0)	2 (3,2)
Infección del tracto urinario	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Malformación urogenital	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Sistema Reproductivo Masculino			
Trastornos del pene	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Trastorno de los testículos	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Neoplasias			
Neoplasia no especificada de otro modo	1 (2,7)	0	1 (1,6)
General			
Intervención quirúrgica	0	3 (12,0)	3 (4,8)
Reacción alérgica	3 (8,1)	0	3 (4,8)
Alergia	2 (5,4)	0	2 (3,2)
Valor de laboratorio desviado	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Fatiga	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Fiebre	1 (2,7)	2 (8,0)	3 (4,8)
Hepatomegalia	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Hipotermia	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Reacción inflamatoria no especificada de otro modo	0	1 (4,0)	1 (1,6)

Sistema Corporal/Término Preferente	0,033 mg/kg/por día N = 37	0,067 mg/kg/por día N = 25	Total N= 62
	n (%)	n (%)	n (%)
Síntomas similares a la gripe	2 (5,4)	2 (8,0)	4 (6,5)
Dolor	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Lugar de la Aplicación			
Atrofia en el lugar de la inyección	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Fibrosis en el lugar de la inyección	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Reacción en el lugar de la inyección	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Otitis externa	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Mecanismos de Resistencia			
Absceso	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Herpes ocular	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Herpes simple	2 (5,4)	1 (4,0)	3 (4,8)
Infección	5 (13,5)	6 (24,0)	11 (17,7)
Infección bacteriana	6 (16,2)	0	6 (9,7)
Infección por hongos	1 (2,7)	0	1 (1,6)
Infección viral	14 (37,8)	3 (12,0)	17 (27,4)
Otitis media	9 (24,3)	8 (32,0)	17 (27,4)
Faringitis	12 (32,4)	7 (28,0)	19 (30,6)
Septicemia	0	1 (4,0)	1 (1,6)
Eventos			
Mordedura	2 (5,4)	0	2 (3,2)
Molusco contagioso	0	1 (4,0)	1 (1,6)

Eventos Adversos que Llevan a la Finalización del Tratamiento

Las reacciones adversas al medicamento del ensayo clínico que llevan a la finalización del tratamiento se indican a continuación agrupados por dosis:

0,033 mg/kg/por día Púrpura trombocitopénica

0,067 mg/kg/por día reacción agresiva, ataxia, distrofia de la retina (2 pacientes)

Terapia discontinua: Diabetes mellitus, intervención quirúrgica, malformación muscular.

Eventos Adversos Respiratorios en Niños PEG

En estudios abiertos de PEG, el porcentaje de eventos adversos respiratorios para 3 grupos de tratamiento activo (16,2% en 0,033 mg/kg/por día, 20,5% en 0,067 mg/kg/por día y 26,3% en 0,1 mg/kg/por día) fue mayor que en los grupos no tratados (10,5%) entre 0 a 12 meses. Entre 12 a 24 meses, la incidencia de eventos respiratorios también fue mayor en 3 grupos de tratamiento activo (18,9% en 0,033 mg/kg/por día; 13,6% in 0,067 mg/kg/por día; 21,1% en 0,1 mg/kg/por día) comparado al 7,5% en el control del grupo sin tratar. Los eventos respiratorios adversos incluyen generalmente las infecciones del tracto respiratorio superior. Los eventos adversos clasificados como 'mecanismo de resistencia' que incluye infección viral, otitis media y faringitis se presentaron en índices mayores en 2 de los grupos de tratamiento activo (21,9% en 0,033 mg/kg/por día; 19,7% en 0,067 mg/kg/por día; 0% en 0,1 mg/kg/por día) comparado al control del grupo sin tratar (15,8%) entre 0 a 12 meses. Entre 12 a 24 meses, la incidencia eventos adversos de mecanismos de resistencia fue mayor en 3 grupos de tratamiento activo (25,5% en 0,033 mg/kg/por día; 16,1% in 0,067 mg/kg/por día; 31,6% en 0,1 mg/kg/por día) comparado al 13,2% en el control del grupo sin tratar. Sin embargo, ninguna de las diferencias ente los cuatro grupos de estudio para evaluar una importancia estadística.

Los eventos adversos registrados con mayor frecuencia en los períodos de estudio fueron: infecciones virales, otitis media, faringitis, infecciones de las vías respiratorias superiores y rinitis. En general, estos eventos fueron consistentes con el patrón de las enfermedades infantiles normales en este grupo de edad. No existe evidencia de un patrón relacionado a la dosis aparente. Hubo un mayor número de pacientes en 2 de los grupos de estudio de tratamiento con somatropina (0,033 mg/kg/por día, n=105; 0,067 mg/kg/por día, n=117) que en el grupo que no recibió tratamiento (n=76); sin embargo, el grupo con dosis más alta (0,1 mg/kg/por día) consistía sólo de 19 pacientes. A pesar de que los investigadores no consideraron que estos eventos estén relacionados con el tratamiento, no se pueden descartar.

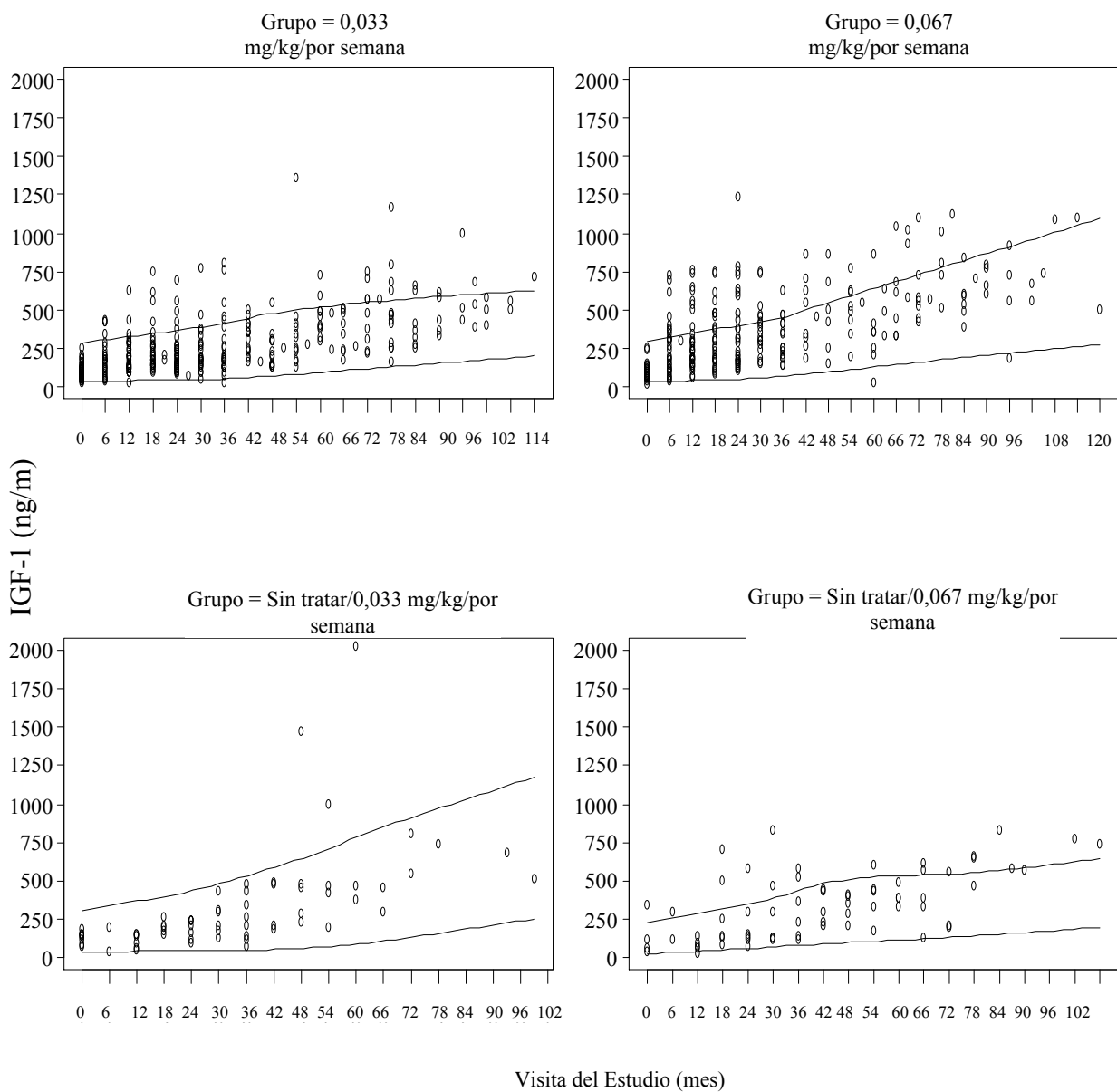
Niveles del IGF-I

La Tabla 4 sintetiza la frecuencia de las personas con niveles de IGF-I por debajo/por encima o dentro de los rangos normales, organizado para todos los grupos de tratamiento de lado a lado y a través de todas las visitas de CTN 89-041 (Francia). Los grupos de sujetos que no recibieron tratamiento/0,033 mg/kg/por semana y sin tratamiento/0,067 mg/kg/por semana incluye los sujetos que sirvieron para el control sin tratamiento durante 12 meses o más, y luego se los trató con GENOTROPIN 0,033 mg/kg/por semana o 0,067 mg/kg/por semana, respectivamente. En la figura 1, las líneas sólidas de referencia se crearon para hacer un promedio de los límites superior e inferior de los rangos normales individuales a través de todos los sujetos con los niveles observados de IGF-I en un punto temporal estipulado. Como tal, las líneas de referencia son para la inferencia en general, ya que representan una aproximación de los valores normativos exactos. Como se puede observar en los distintos gráficos, los niveles del IGF-I generalmente oscilan entre <20 ng/mL y 593 ng/mL.

TABLA 4: FRECUENCIA DE SUJETOS CON NIVELES DE IGF-I INFERIORES/SUPERIORES O EN LOS RANGOS NORMALES EN TODOS LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO Y ENTRE TODAS LAS VISITAS (ESTUDIO 89-041)

Mes	Grupo de tratamiento																							
	0,033 mg/kg/por semana						0,067 mg/kg/por semana						Sin tratar 0,033 mg/kg/por semana						Sin tratar 0,067 mg/kg/por semana					
	Estado de IGF-I						Estado de IGF-I						Estado de IGF-I						Estado de IGF-I					
	Inferior		Normal		Superior		Inferior		Normal		Superior		Inferior		Normal		Superior		Inferior		Normal		Superior	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
0	1	2,5	38	95,0	1	2,5	1	3,2	30	96,8	-	-	-	-	7	87,5	1	12,5	-	-	4	100,0	-	-
6	-	-	24	85,7	4	14,3	3	11,1	20	74,1	4	14,8	-	-	2	100,0	-	-	-	-	2	100,0	-	-
12	2	5,4	31	83,8	4	10,8	2	5,7	22	62,9	11	31,4	2	33,3	4	66,7	-	-	2	40,0	3	60,0	-	-
18	1	3,4	23	79,3	5	17,2	3	10,7	17	60,7	8	28,6	-	-	4	80,0	1	20,0	-	-	5	83,3	1	16,7
24	4	10,8	27	73,0	6	16,2	3	11,1	14	51,9	10	37,0	1	14,3	6	85,7	-	-	-	-	6	85,7	1	14,3
30	1	4,3	18	78,3	4	17,4	-	-	12	70,6	5	29,4	-	-	6	100,0	-	-	-	-	5	83,3	1	16,7
36	3	11,5	17	65,4	6	23,1	-	-	10	66,7	5	33,3	1	12,5	6	75,0	1	12,5	-	-	6	100,0	-	-
42	-	-	8	53,3	7	46,7	-	-	3	37,5	5	62,5	-	-	4	100,0	-	-	-	-	3	60,0	2	40,0
48	1	7,1	11	78,6	2	14,3	-	-	4	66,7	2	33,3	-	-	3	60,0	2	40,0	-	-	4	80,0	1	20,0
54	1	8,3	8	66,7	3	25,0	-	-	5	62,5	3	37,5	-	-	2	40,0	3	60,0	-	-	4	80,0	1	20,0
60	-	-	6	60,0	4	40,0	1	14,3	5	71,4	1	14,3	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	2	50,0	2	50,0
66	-	-	6	75,0	2	25,0	-	-	5	83,3	1	16,7	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	3	60,0	2	40,0
72	-	-	6	66,7	3	33,3	-	-	5	62,5	3	37,5	-	-	2	100,0	-	-	-	-	2	66,7	1	33,3

FIGURA 1: PEG 89-041: VALORES DE IGF-I POR MES DE ESTUDIO



Ensayos clínicos con niños con síndrome de Turner

En dos estudios clínicos con GENOTROPIN en paciente pediátricos con síndrome de Turner, los eventos adversos registrados con mayor frecuencia fueron las enfermedades respiratorias (influenza, amigdalitis, otitis, sinusitis) dolor en las articulaciones e infección en el tracto urinario: El único evento adverso relacionado al tratamiento que se presentó en más de un paciente fue el dolor en las articulaciones. En un estudio realizado en niños con el Síndrome de Turner (ST), ninguno de los 42 pacientes abandonó el estudio de manera temprana y en el segundo estudio, ninguno de los pacientes se retiró antes de los 18 meses.

TABLA 5: RESUMEN DE EVENTOS ADVERSOS (EA) QUE OCURRIERON EN AL MENOS 1 PACIENTE DEL ESTUDIO 87-055 – TODAS LAS CAUSAS

Término del Diccionario de la OMS	GENOTROPIN N = 22	GENOTROPIN más etinilestradiol N = 20
Dolor en las articulaciones	4 (18,2%)	3 (15,0%)
Epilepsia	1 (4,5%)	1 (5,0%)
Sinusitis	1 (4,5%)	1 (5,0%)
Celulitis	1 (4,5%)	0
Infección del tracto urinario	0	1 (5,0%)
Micción disfuncional	0	1 (5,0%)
Primer período menstrual	1 (4,5%)	0
Varicela	1 (4,5%)	0
Sarampión	1 (4,5%)	0
Herpes Zóster	1 (4,5%)	0
Total de EA	9 (41,0%)	6 (30,0%)

TABLA 6: RESUMEN DE EVENTOS ADVERSOS QUE OCURRIERON EN AL MENOS 1 PACIENTE DEL ESTUDIO 86-092 – TODAS LAS CAUSAS

Término del diccionario de la OMS	GENOTROPIN N = 17	GENOTROPIN + oxandrolona N = 17
Trastornos de la piel y anexos		
Furunculosis	1 (5,9%)	0
Pérdida de cabello	1 (5,9%)	0
Eczema	0	1 (5,9%)
Trastorno de sistema musculoesquelético		
Dolor en las articulaciones	1 (5,9%)	1 (5,9%)
Fractura de radio	0	1 (5,9%)
Trastornos de la audición y del sistema vestibular		
Membrana timpánica	1 (5,9%)	0
Trastornos psiquiátricos		
Nerviosismo	1 (5,9%)	0
Aumento del Apetito	0	2 (11,8 %)
Sistemas hepático y biliar		
Hepatitis A	1 (5,9%)	0
Lesión hepática	0	1 (5,9%)
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento del valor de la insulina	0	1 (5,9%)
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	1 (5,9%)	0
Tiroiditis	1 (5,9%)	0
Trastorno vascular (extra cardíaco)		
Rubefacción	1 (5,9%)	0
Infecciones Respiratorias		
Otitis	3 (17,6%)	1 (5,9%)
Amigdalitis	2 (11,8%)	3 (17,6%)
Rinitis	1	0
Sinusitis	2 (11,8%)	1 (5,9%)
Gripe	1 (5,9%)	4 (23,5%)
Neumonía	0	1 (5,9%)
Bronquitis	0	2 (11,8 %)
Glóbulos blancos y trastornos del sistema reticuloendotelial		
Neutropenia crónica	1 (5,9%)	0
Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de la coagulación		
Epistaxis	2 (11,8%)	0
Hematoma	0	1 (5,9%)
Trastornos del sistema urinario		
Infección del tracto urinario	3 (17,6%)	0
Hematuria	1 (5,9%)	0
Enuresis	0	1 (5,9%)
Trastornos del sistema reproductivo		
Metrorragia	0	1 (5,9%)
Leucorrea	0	1 (5,9%)
Sangrado vaginal ligero	0	1 (5,9%)
Hemorragia	0	1 (5,9%)
Vaginitis	0	1 (5,9%)
El cuerpo en general: trastornos generales.		
Accidente automovilístico	0	1 (5,9%)
Fatiga	0	1 (5,9%)
Alteración de la voz	0	1 (5,9%)

Ensayos Clínicos en Niños con Síndrome de Turner

En un estudio con pacientes con ST, las infecciones respiratorias que (otitis, amigdalitis, sinusitis, gripe, bronquitis) representaron la mayoría de los eventos adversos en los niños con ST con ocho pacientes en el grupo de GENOTROPIN y 11 pacientes en los grupos de GENOTROPIN y oxandrolona. La evaluación de los casos de las infecciones respiratorias no se relacionó con el medicamento del estudio. Ningún paciente abandonó el tratamiento debido a un evento adverso relacionado al tratamiento. Se sabe que los pacientes más jóvenes, incluyendo los pacientes con ST, tratados o no tratados, generalmente tienen mayor probabilidad de presentar otitis media o problemas auditivos.

En un segundo estudio, un paciente experimentó sinusitis, celulitis orbitaria y convulsiones generalizadas. Estos acontecimientos se consideraron poco probablemente relacionados con el medicamento del estudio por el investigador y también por su baja frecuencia.

Ensayos Clínicos con Niños con Talla Baja Idiopática

En dos estudios clínicos abiertos con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con talla baja idiopática (TBI), los eventos adversos más comúnmente encontrados incluyen infecciones de las vías respiratorias superiores, gripe, amigdalitis, nasofaringitis, gastroenteritis, dolor de cabeza, aumento del apetito, fiebre, fractura, alteración del estado de ánimo y artralgia. En uno de los dos estudios, durante el tratamiento con GENOTROPIN, la desviación estándar (SD) de los valores de IGF-1 se mantuvieron en el rango normal. Los valores de IGF-1 SD por encima de +2 SD se observaron según se indica a continuación: 1 persona (3%), 10 personas (30%) y 16 personas (38%) en el control sin tratamiento, 0, 23 y grupos de 0,47 mg/kg/por semana, respectivamente, tuvo al menos una evaluación; mientras que 0 personas (0%), 2 personas (7%) y 6 personas (14%) tuvieron dos mediciones consecutivas de IGF-1 por encima de +2 SD.

TABLA 7: INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS EMERGENTES DEL TRATAMIENTO QUE SE PRESENTARON EN AL MENOS 1 PACIENTE

Sistema Corporal/Término Preferente	Prepuberal			Puberal		GENOTROPIN ^a 0,033 y 0,067 mg/kg/por día N = 112	Controles Sin Tratar ^b N = 61
	0,033 mg/kg/por día N = 47	0,067 mg/kg/por día N = 49	Controles sin tratar N = 46	0,067 mg/kg/por día N = 16	Controles sin tratar N = 15		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático							
Anemia	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Eosinofilia	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Anemia por deficiencia de hierro	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Linfadenopatía	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Síndrome de mononucleosis	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos							
Nevo epidérmico	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Nevo pigmentado	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Displasia esquelética	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos del oído y el laberinto							
Náuseas	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Vértigo	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Trastornos endocrinos							
Retraso en la pubertad	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (6,6)
Bocio	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Quiste hipofisario	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Pubertad precoz	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trastorno tiroideo	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos oculares							
Astigmatismo	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Conjuntivitis	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (1,6)
Conjuntivitis alérgica	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Inflamación ocular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Enrojecimiento ocular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Alteración visual	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales							
Dolor abdominal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Dolor en la parte alta del abdomen	1 (2,1)	4 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,5)	0 (0,0)
Estreñimiento	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Náuseas	0 (0,0)	2 (4,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	1 (1,6)

Sistema Corporal/Término Preferente	Prepuberal			Puberal		GENOTROPIN ^a 0,033 y 0,067 mg/kg/por día N = 112	Controles Sin Tratar ^b N = 61
	0,033 mg/kg/por día N = 47	0,067 mg/kg/por día N = 49	Controles sin tratar N = 46	0,067 mg/kg/por día N = 16	Controles sin tratar N = 15		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Trastorno de los dientes	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Vómitos	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración							
Molestias en el pecho	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Dolor de pecho	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Recurrencia de la enfermedad	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fatiga	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Hambre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Edema periférico	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Dolor	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Pirexia	8 (17,0)	4 (8,2)	2 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	13 (11,6)	2 (3,3)
Sed	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Trastornos del sistema inmunológico							
Hipersensibilidad	1 (2,1)	3 (6,1)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	2 (3,3)
Alergia estacional	1 (2,1)	3 (6,1)	1 (2,2)	1 (6,3)	1 (6,7)	5 (4,5)	2 (3,3)
Infecciones e infestaciones							
Apendicitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Infección por Borrelia	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Infección del oído	1 (2,1)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Infección ocular	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Gastroenteritis	7 (14,9)	4 (8,2)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	12 (10,7)	1 (1,6)
Impétigo	1 (2,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Mononucleosis infecciosa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Gripe	8 (17,0)	7 (14,3)	2 (4,3)	3 (18,8)	1 (6,7)	18 (16,1)	3 (4,9)
Infección por micoplasma	2 (4,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Nasofaringitis	7 (14,9)	5 (10,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (10,7)	1 (1,6)
Orquitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Otitis media aguda	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Parotiditis	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Tos ferina	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Faringitis	3 (6,4)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	4 (3,6)	1 (1,6)
Neumonía	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Pielonefritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Infección de las vías respiratorias	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Rinitis	1 (2,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Fiebre escarlata	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Sinusitis	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Infección estreptocócica	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Amigdalitis	7 (14,9)	5 (10,2)	2 (4,3)	1 (6,3)	1 (6,7)	13 (11,6)	3 (4,9)
Infección del tracto respiratorio superior	14 (29,8)	20 (40,8)	5 (10,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	36 (32,1)	7 (11,5)
Infección del tracto urinario	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Varicela	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (3,3)
Infección viral	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales							
Fractura de tobillo	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fractura de clavícula	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Conmoción cerebral	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Contusión	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Lesión ocular	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Caída	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fractura de fémur	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fractura de la mano	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Lesión en la cabeza	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Luxación de la articulación	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (0,9)	1 (1,6)
Lesión de la articulación	2 (4,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Lesión de extremidades	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (6,7)	2 (1,8)	2 (3,3)
Fractura de extremidades inferiores	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Lesión en la boca	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Sobredosis	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fractura de radio	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Accidente de tránsito	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (6,7)	2 (1,8)	2 (3,3)
Fractura de cráneo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)

Sistema Corporal/Término Preferente	Prepuberal			Puberal		GENOTROPIN ^a 0,033 y 0,067 mg/kg/por día N = 112	Controles Sin Tratar ^b N = 61
	0,033 mg/kg/por día N = 47	0,067 mg/kg/por día N = 49	Controles sin tratar N = 46	0,067 mg/kg/por día N = 16	Controles sin tratar N = 15		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fractura de tibia	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Herida	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Investigaciones							
Disminución de inmunoglobulina G en sangre	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Disminución de testosterona en sangre	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (0,9)	1 (1,6)
Soplo cardíaco	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Disminución de la hemoglobina	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Frecuencia cardíaca irregular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Sonido cardíaco anormal	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Disminución de la tiroxina	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Disminución libre de la tiroxina	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Trastornos metabólicos y nutricionales							
Trastornos del apetito	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Disminución del apetito	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Aumento del apetito	6 (12,8)	5 (10,2)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	14 (12,5)	0 (0,0)
Intolerancia a la lactosa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Marcada reducción de la ingesta diaria	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo							
Artralgia	2 (4,3)	5 (10,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (6,7)	7 (6,3)	2 (3,3)
Trastornos de la espalda	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dolor de espalda	0 (0,0)	5 (10,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	2 (13,3)	5 (4,5)	3 (4,9)
Trastorno de la mandíbula	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Malestar en miembros	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Deformidad en las extremidades inferiores	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Calambres musculares	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Dolor de cuello	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Osteocondrosis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Dolor en la extremidad	1 (2,1)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Síndrome de dolor patelofemoral	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Periostitis	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Escoliosis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Tendinitis	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Torticollis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso							
Trastorno de la atención	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Epilepsia	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Parálisis facial	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Dolor de cabeza	5 (10,6)	9 (18,4)	5 (10,9)	2 (12,5)	0 (0,0)	16 (14,3)	5 (8,2)
Migraña	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	1 (6,7)	3 (2,7)	2 (3,3)
Trastornos del movimiento	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trastorno del sistema nervioso	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Parestesia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Epilepsia Petit-Mal	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hiperactividad psicomotora	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Síncope	2 (4,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Trastornos psiquiátricos							
Agresión	3 (6,4)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,4)	0 (0,0)
Apatía	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Déficit de atención/trastorno de hiperactividad	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Estado depresivo	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Depresión	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trastorno de disociación de la identidad	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastorno de la alimentación	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Estado de ánimo elevado	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Estado de ánimo eufórico	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastorno impulsividad	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Irritabilidad	2 (4,3)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)

Sistema Corporal/Término Preferente	Prepuberal			Puberal		GENOTROPIN ^a 0,033 y 0,067 mg/kg/por día N = 112	Controles Sin Tratar ^b N = 61
	0,033 mg/kg/por día N = 47	0,067 mg/kg/por día N = 49	Controles sin tratar N = 46	0,067 mg/kg/por día N = 16	Controles sin tratar N = 15		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Trastorno mental	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (3,3)
Alteración del humor	3 (6,4)	7 (14,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	12 (10,7)	0 (0,0)
Cambios de humor	3 (6,4)	3 (6,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,4)	1 (1,6)
Cambio de personalidad	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Rechazo a ir a la escuela	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastorno del sueño	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fobia social	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Síntomas de estrés	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos renales y urinarios							
Cálculos en la vejiga	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas							
Dismenorrea	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Ginecomastia	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hidrocele	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Menorragia	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fimosis	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Torsión testicular	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Asma	1 (2,1)	3 (6,1)	2 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	5 (4,5)	2 (3,3)
Tos	2 (4,3)	2 (4,1)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	5 (4,5)	1 (1,6)
Disnea	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Congestión nasal	1 (2,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Dolor faringolaríngeo	1 (2,1)	5 (10,2)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,4)	2 (3,3)
Rinitis alérgica	1 (2,1)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos							
Manchas color café con leche	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Quiste dérmico	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dermatitis alérgica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Eczema	2 (4,3)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (1,6)
Hiperhidrosis	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Uñas encarnadas	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastorno de la pigmentación	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Prurigo	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Psoriasis	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastorno de la piel	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Urticaria	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (3,3)
Circunstancias sociales							
Uso de lentes correctivos	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Muerte de padres	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Muerte de parientes	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Muerte de hermanos	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Padres divorciados	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Agresión física	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fumador	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Problemas sociales	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Procedimientos médicos y quirúrgicos							
Apendicectomía	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Operación de tumor cerebral	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Inserción de tubos en el oído	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Reparación de hernia	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Operación de meniscos	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Escisión de neoplasia cutánea	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Cirugía	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	1 (1,6)
Amigdalectomía	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Extracción dental	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos vasculares							
Hipertensión	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hipotensión	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

TABLA 8: ESTUDIO TRN 88-080: EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO BASADOS EN LA DEFINICIÓN DE PROBABLE, POSIBLE, NO EVALUABLE Y DESCONOCIDO E

INFORMADOS EN ≥2% DE LOS SUJETOS TRATADOS CON GENOTROPIN														
Evento Adverso	GENOTROPI N ^a 0,033 y 0,067 mg/kg/por día N = 112		Controles Sin Tratar ^b N = 61		Prepuberal						Puberal			
					0,033 mg/kg/por día N = 47		0,067 mg/kg/por día N = 49		Controles sin tratar N = 46		0,067 mg/kg/por día N = 16		Controles sin tratar N = 15	
	n	%	N	%	N	%	n	%	N	%	N	%	n	%
Infección de las vías respiratorias superiores	15	13,4	2	3,3	8	17,0	6	12,2	2	4,3	1	6,3	0	0,0
Aumento del apetito	14	12,5	0	0,0	6	12,8	5	10,2	0	0,0	3	18,8	0	0,0
Alteración del humor	11	9,8	0	0,0	3	6,4	6	12,2	0	0,0	2	12,5	0	0,0
Dolor de cabeza	10	8,9	1	1,6	5	10,6	4	8,2	1	2,2	1	6,3	0	0,0
Gripe	9	8,0	0	0,0	5	10,6	3	6,1	0	0,0	1	6,3	0	0,0
Gastroenteritis	6	5,4	0	0,0	3	6,4	3	6,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nasofaringitis	6	5,4	1	1,6	4	8,5	2	4,1	1	2,2	0	0,0	0	0,0
Agresión	5	4,5	0	0,0	3	6,4	2	4,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Fractura ^c	4	3,6	0	0,0	2	4,2	2	4,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Dolor faringolaríngeo	4	3,6	1	1,6	1	2,1	3	6,1	1	2,2	0	0,0	0	0,0
Rinitis alérgica	4	3,6	0	0,0	1	2,1	3	6,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cambios de humor	4	3,6	1	1,6	3	6,4	1	2,0	1	2,2	0	0,0	0	0,0
Infección del oído	3	2,7	0	0,0	1	2,1	2	4,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amigdalitis	3	2,7	2	3,3	0	0,0	2	4,1	2	4,3	1	6,3	0	0,0
Tos	3	2,7	1	1,6	1	2,1	2	4,1	1	2,2	0	0,0	0	0,0

^aIncluye a todos los Sujetos Tratados con GENOTROPIN en la Población de Análisis de Seguridad.
^bIncluye a todos los Controles Sin Tratar en la Población de Análisis de Seguridad.
^cConsta de: fractura de tobillo (n=1 GENOTROPIN), fractura de clavícula (n=1 GENOTROPIN), fractura de radio (n=1 GENOTROPIN), fractura de tibia (n=2 GENOTROPIN).

Estudio 88-080: Eventos Adversos que Llevan a la Finalización del Tratamiento

Los ensayos clínicos sobre las reacciones adversas provocadas por la finalización del tratamiento se indican a continuación: Trastorno de disociación de la personalidad, quiste hipofisario, cambio en el humor e irritabilidad

TABLA 9: ESTUDIO 89-050: INCIDENCIA (%) DE EVENTOS ADVERSOS EMERGENTES DEL TRATAMIENTO INFORMADOS EN ≥1% DE LOS PACIENTES.

Sistema Corporal/Término Preferente	GENOTROPIN 0,047 mg/kg/por día N = 18		Grupos de control N = 19	
	n	%	N	%
TRASTORNOS ENDOCRINOS				
Hipotiroidismo	2	11,1	0	0,0
Infección	3	16,7	1	5,3
TRASTORNOS OCULARES				
Hipermetropía	1	5,6	0	0,0
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES DEL LUGAR DE LA ADMINISTRACIÓN				
Enfermedad similar a la gripe	2	11,1	0	0,0
Erupción en el lugar de la inyección	1	5,6	0	0,0
Pirexia	1	5,6	0	0,0
INVESTIGACIONES				
Aumento de la alanina aminotransferasa	1	5,6	0	0,0
Aumento del aspartato aminotransferasa	1	5,6	0	0,0
Incremento de insulina en sangre	1	5,6	0	0,0
Disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	1	5,6	0	0,0

TABLA 9: ESTUDIO 89-050: INCIDENCIA (%) DE EVENTOS ADVERSOS EMERGENTES DEL TRATAMIENTO INFORMADOS EN ≥1% DE LOS PACIENTES.

Aumento de la hormona de estimulación tiroidea en sangre	1	5,6	0	0,0
El aumento de triyodotironina	1	5,6	0	0,0
Aumento de triglicéridos en sangre	1	5,6	0	0,0
Aumento del porcentaje de eosinófilos	2	11,1	0	0,0
Disminución de estradiol	1	5,6	0	0,0
TRASTORNOS METABÓLICOS Y NUTRICIONALES				
Deterioro de la tolerancia a la glucosa	1	5,6	0	0,0
Deficiencia de elementos traza	1	5,6	0	0,0
TRASTORNOS DEL OÍDO Y EL LABERINTO				
Otitis media con derrame	1	5,6	0	0,0
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES				
Diarrea	1	5,6	1	5,3
Náuseas	1	5,6	0	0,0
Hernia umbilical	1	5,6	0	0,0
Vómitos	2	11,1	1	5,3
INFECCIONES E INFESTACIONES				
Amigdalitis aguda	4	22,2	0	0,0
Bronquitis	3	16,7	3	15,8
Infección del oído	1	5,6	0	0,0
Infección febril	2	11,1	1	5,3
Gastroenteritis	2	11,1	1	5,3
Sarampión	0	0,0	1	5,3
Nasofaringitis	2	11,1	0	0,0
Otitis media	1	5,6	1	5,3
Otitis media aguda	0	0,0	1	5,3
Rinitis	2	11,1	0	0,0
Rubéola	1	5,6	0	0,0
Fiebre escarlata	1	5,6	1	5,3
Sinusitis	1	5,6	0	0,0
Infección de la piel	1	5,6	0	0,0
Amigdalitis	3	16,7	0	0,0
INFECCIONES E INFESTACIONES				
Infección del tracto respiratorio superior	2	11,1	1	5,3
Varicela	0	0,0	1	5,3
Infección viral	2	11,1	0	0,0
Infección viral del tracto respiratorio superior	0	0,0	1	5,3
LESIONES, INTOXICACIÓN Y COMPLICACIONES PROCEDIMENTALES				
Mordida de artrópodo	1	5,6	0	0,0
Conmoción cerebral	1	5,6	0	0,0
Caída	1	5,6	0	0,0
Fractura de pie	1	5,6	0	0,0
Lesión cutánea	1	5,6	0	0,0
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO				
Artralgia	1	5,6	0	0,0
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO				
Trastorno de la atención	1	5,6	0	0,0
Mareos	1	5,6	0	0,0
Dolor de cabeza	4	22,2	0	0,0
Deterioro mental	1	5,6	0	0,0
Epilepsia Petit-Mal	1	5,6	0	0,0
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS				
Leucocituria	1	5,6	0	0,0

TABLA 9: ESTUDIO 89-050: INCIDENCIA (%) DE EVENTOS ADVERSOS EMERGENTES DEL TRATAMIENTO INFORMADOS EN ≥1% DE LOS PACIENTES.				
TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LAS MAMAS				
Balanitis	0	0,0	1	5,3
Induración de mamas	1	5,6	0	0,0
Hinchazón mamaria	1	5,6	0	0,0
Ginecomastia	1	5,6	0	0,0
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS				
Asma	0	0,0	1	5,3
Tos	1	5,6	0	0,0
Dolor faringolaríngeo	1	5,6	0	0,0
TRASTORNOS DE LA PIEL Y TEJIDOS SUBCUTÁNEOS				
Dermatitis alérgica	1	5,6	0	0,0
Dermatitis atópica	1	5,6	0	0,0
Eczema	1	5,6	0	0,0
Hiperhidrosis	1	5,6	0	0,0
Neurodermatitis	1	5,6	1	5,3
Prurito	1	5,6	0	0,0
Psoriasis	1	5,6	0	0,0
PROCEDIMIENTOS MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS				
Adenoidectomía	0	0,0	1	5,3
Adenoamigdalectomía	0	0,0	1	5,3
Miringotomía	0	0,0	1	5,3
Polipectomía nasal	0	0,0	1	5,3
Operación de hernia umbilical	1	5,6	0	0,0

Ensayos Clínicos con Niños con Talla Baja Idiopática

En los estudios de la TBI, los eventos adversos respiratorios más frecuentes encontrados, vistos en $\geq 5\%$ de los sujetos, incluidas las infecciones e infestaciones (infecciones de las vías respiratorias altas, gripe, amigdalitis, rinofaringitis).

En el estudio fundamental, ocho de los 15 pacientes con infección respiratoria superior se encontraban en el grupo de tratamiento con dosis de GENOTROPIN más bajas (0,033 mg/kg/ por día; prepuberal) y siete recibieron 0,067 mg/kg/ por día (seis prepuberales y uno puberal).

La influenza se produjo en cuatro personas que recibieron 0,067 mg /kg/ por día (tres prepuberales y uno puberal) y en cinco personas que recibieron 0,033 mg/kg/ por día. La nasofaringitis también se registró sólo en prepúberes tratados con GENOTROPIN (cuatro con 0,033 mg/kg/ por día y dos con 0,067 mg/kg/ por día).

Adultos

Ensayos Clínicos con Adultos con GHD

La recurrencia de adenoma hipofisario y del craneofaringioma se informó en uno de cada caso. En estas categorías de pacientes, la recurrencia tumoral no es poco común, pero hasta el momento no es posible comparar las tasas entre los pacientes en tratamiento con GH y los que no tienen dicha sustitución.

En los ensayos clínicos con GENOTROPIN en 1145 adultos con GHD, la mayoría de los eventos adversos consistió de síntomas leves a moderados de retención de líquidos, incluyendo hinchazón periférica, artralgia, dolor y rigidez de las extremidades, edema periférico, mialgia, parestesia e hipoestesia. Estos hechos fueron registrados al comienzo del tratamiento y tienden a ser transitorios y a desaparecer con la reducción de la dosis.

La Tabla 10 muestra los eventos adversos registrados en más del 5% de los pacientes adultos con GHD, en ensayos clínicos después de varios tratamientos con GENOTROPIN. También se presentan las correspondientes tasas de incidencia de estos eventos adversos en los pacientes tratados con placebo durante la fase doble ciego de 6 meses de los ensayos clínicos.

TABLA 10. EVENTOS ADVERSOS INFORMADOS EN $\geq 5\%$ DE LOS 1145 PACIENTES ADULTOS CON GHD DURANTE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE GENOTROPIN Y PLACEBO, AGRUPADOS SEGÚN LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Evento Adverso	Fase Doble Ciega		Fase Abierta GENOTROPIN		
	Placebo 0-6 meses n= 572 % de pacientes	GENOTROPIN 0-6 meses n= 573 % de pacientes	6-12 meses n= 504 % de pacientes	12-18 meses n= 63 % de pacientes	18-24 meses n= 60 % de pacientes
Hinchazón periférica	5,1	17,5*	5,6	0	1,7
Artralgia	4,2	17,3*	6,9	6,3	3,3
Infección de las vías respiratorias superiores	14,5	15,5	13,1	15,9	13,3
Dolor, extremidades	5,9	14,7*	6,7	1,6	3,3
Edema periférico	2,6	10,8*	3,0	0	0
Parestesia	1,9	9,6*	2,2	3,2	0
Dolor de cabeza	7,7	9,9	6,2	0	0
Rigidez en las extremidades	1,6	7,9*	2,4	1,6	0
Fatiga	3,8	5,8	4,6	6,3	1,7
Mialgia	1,6	4,9*	2,0	4,8	6,7
Dolor de espalda	4,4	2,8	3,4	4,8	5,0

* Aumento significativo en comparación con el placebo, $P \leq 0,025$: Prueba exacta de Fisher (de un lado)

n = número de pacientes que reciben tratamiento durante el período indicado.

% = porcentaje de pacientes que registraron el evento durante el período indicado.

Estudios de Extensión Post Ensayo Clínico en Adultos

En los estudios de extensión ampliados post ensayo clínico, diabetes mellitus se presentó en 12 de 3031 pacientes (0,4%) durante el tratamiento con GENOTROPIN. Los 12 pacientes en total tenían factores de predisposición, es decir, niveles elevados de hemoglobina glicosilada u obesidad marcada, antes de recibir el tratamiento con GENOTROPIN. De los 3031 que recibieron tratamiento con GENOTROPIN, 61 (2%) presentaron síntomas del síndrome del túnel carpiano, que se atenuaron luego de reducir la dosis o de interrumpir el tratamiento (52) o de la cirugía (9). Otros eventos adversos registrados fueron los edemas generalizados y la hipoestesia.

Reacciones Adversas al Medicamento Posteriores a la Comercialización

Debido a que estos eventos adversos se informan de manera voluntaria a través de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Los eventos adversos que se informaron durante la farmacovigilancia no difieren de aquellos descritos/analizados anteriormente en niños y adultos (consulte Ensayos clínicos de reacciones adversas).

La leucemia se ha registrado en un número reducido de niños con deficiencia de la GHD tratados con somatropina, somatrem (rhGH metionilada) y GH de origen hipofisario. No se conoce si estos casos de leucemia están relacionados con la terapia de la GH, la patología de la GH, u otros tratamientos tales como la terapia de radiación. Con base en la evidencia actual, los expertos no han podido concluir que el tratamiento de la GH per se sea el responsable de estos casos de leucemia. Aún no se ha establecido el riesgo para un niño con GHD, si hubiera alguno (consulte la sección Contraindicaciones y la sección Advertencias y Precauciones).

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante la administración apropiada de somatropina: dolores de cabeza (niños y adultos), ginecomastia (niños) y pancreatitis (consulte la sección Advertencias y Precauciones).

Se ha registrado la nueva aparición de diabetes mellitus tipo 2.

Se han informado el deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calve-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se ha demostrado una relación causal con la somatropina.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Descripción General

No se han realizado estudios sobre la interacción con otros medicamentos ya que la somatropina recombinante tiene el mismo aminoácido que la hormona de crecimiento derivada de la pituitaria.

La escasa información publicada indica que el tratamiento de la hormona de crecimiento incrementa el aclaramiento de antipirina mediado por el citocromo P450 (CP450) en el ser humano. Esta información sugiere que la administración de la hormona de crecimiento puede alterar el aclaramiento de los compuestos que son metabolizados por las enzimas hepáticas del CP450 (es decir, orticosteroides, esteroides gonadales, anticonvulsivos, ciclosporina). Se aconseja el control cuidadoso cuando la hormona del crecimiento se administra en combinación con otros medicamentos que se sabe que son metabolizados por las enzimas del hígado CP450.

β-hidroxiesteroide Deshidrogenasa de Tipo 1

La enzima microsomal 11β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11βHSD1) se requiere para la conversión de la cortisona en su metabolito activo, el cortisol en el tejido hepático y adiposo. La GH u la somatropina inhiben la enzima 11βHSD-1. En consecuencia, las personas que no se tratan para la deficiencia de la GH presentan un relativo aumento de la enzima 11βHSD-1 y del cortisol sérico. La introducción al tratamiento con somatropina puede resultar en la inhibición de la enzima 11βHSD-1 y reducir las concentraciones de cortisol sérico. Como consecuencia de ellos, el hipoadrenalismo central no diagnosticado previamente (posteriormente) se puede manifestar y puede ser necesaria la sustitución de glucocorticoides en pacientes tratados con somatropina. Asimismo, los pacientes tratados con glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir ajustes en sus dosis de mantenimiento o de estrés luego del inicio del tratamiento con somatropina; esto puede ser especialmente válido para los pacientes tratados con acetato de cortisona y prednisona, ya que la conversión de estos medicamentos a sus metabolismos activos biológicos depende de la actividad de la enzima 11βHSD-1.

Glucocorticoides Concomitantes

El tratamiento con glucocorticoides concomitantes puede inhibir el efecto acelerador de crecimiento en la hormona de crecimiento. Los niños con GHD que además tienen deficiencia de ACTH deben tener la dosis de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar la inhibición en el efecto de crecimiento.

Estrógeno por Vía Oral

En los pacientes que se indica reemplazo de estrógeno por vía oral, se puede requerir una dosis mayor de somatropina a fin de alcanzar el objetivo del tratamiento.

Insulina o Antidiabéticos por Vía Oral/Inyectable

Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, es necesario ajustar la dosis de insulina y/o del agente por vía oral/inyectable en los pacientes que necesitan de un tratamiento para la diabetes mellitus (consulte la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

10. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La terapia con GENOTROPIN (somatropina inyectable) se debe supervisar por un médico con experiencia en diagnosticar y manejar pacientes pediátricos con trastorno de crecimiento asociado con la deficiencia de la hormona de crecimiento (GHD), el síndrome de Turner (ST), aquellos que nacieron pequeños para la edad gestacional (PEG) o talla baja idiopática (TBI) y los pacientes adultos a los que se les presentó la enfermedad tanto en la niñez como en la adultez.

El esquema de la dosis y administración de GENOTROPIN debe ser individualizado en relación a la respuesta de crecimiento de cada paciente.

La respuesta a la terapia con somatropina tiende a disminuir con el paso del tiempo. Sin embargo, en los pacientes pediátricos, el fracaso de aumentar el índice de crecimiento, especialmente durante el primer año del tratamiento, indica la necesidad de una evaluación del cumplimiento y evaluación de las otras causas de la falta de crecimiento, como el hipotiroidismo, la desnutrición, la edad y los anticuerpos a la GH recombinante (rhGH) ósea avanzada.

El tratamiento con GENOTROPIN para la baja estatura se debe suspender cuando las epífisis están fusionadas.

Dosis Recomendada y Ajuste de la dosis

La dosis recomendada de GENOTROPIN es:

<u>Indicación</u>	<u>Dosis Recomendada (mg/kg por peso corporal)</u>	<u>Vía⁴</u>	<u>Comentarios</u>
Deficiencia de la Hormona del Crecimiento en Pacientes Pediátricos ¹	0,16-0,24 mg/kg peso corporal/por semana	SC	Dividido en 6-7 dosis Se debe confirmar el diagnóstico de la GHD antes de administrar GENOTROPIN.
Deficiencia de la Hormona de Crecimiento en Pacientes Adultos	0,15-0,3 mg/día ²	SC	Dividido en 6-7 dosis
Síndrome de Turner ¹	0,33 mg/kg de peso corporal por semana	SC	Dividido en 6-7 dosis
Talla Baja Idiopática ¹	HASTA 0,47 mg/kg de peso corporal por semana ³	SC	Dividido en 6-7 dosis
Pequeño para la Edad Gestacional ¹	HASTA 0,48 mg/kg de peso corporal por semana	SC	Dividido en 6-7 dosis

¹La dosis de GENOTROPIN se debe ajustar en cada paciente individual.

²La dosis final se debe aumentar de manera individual según se requiera respecto de la edad y el sexo hasta una dosis de mantenimiento máxima diaria de 1,33 mg. Las mujeres pueden necesitar dosis mayores que los hombres. Debido a que la producción de la hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, los requisitos de dosis pueden ser reducidos.

³El tratamiento se debe interrumpir cuando se está cerca de alcanzar la estatura adulta (velocidad de crecimiento <2 cm/año y/o edad ósea >16 años en niños y >14 años en niñas), o cuando la estatura se encuentre en el rango normal para los adultos (por encima de -2 SDS).

⁴GENOTROPIN se puede administrar en los muslos, glúteos o abdomen; se debe cambiar diariamente el lugar de la inyección subcutánea (SC) para ayudar a evitar una lipoatrofia.

Deficiencia de la Hormona de Crecimiento en Pacientes Adultos

La respuesta clínica, los efectos secundarios y la determinación de IGF-1 en el suero se pueden usar como guía para el ajuste de dosis. El nivel de IGF-1 no debe exceder el límite superior de la normalidad los niveles de IGF-1 emparejados por edad y sexo.

Se recomienda que las concentraciones de IGF-I se controlen regularmente y dosis de GH se reduzca en niños con un plasma de IGF-1 superiores a + 2SD.

Pequeño para la Edad Gestacional

La bibliografía reciente ha recomendado el tratamiento inicial con dosis más grandes de somatropina (es decir, 0,48 mg/kg/por semana), especialmente en niños muy pequeños (es decir, SD de altura <-3), o mayores/púberes, y que se debe reducir la dosis (por ejemplo, gradualmente hasta 0,24 mg/kg/por semana) si se observa un importante crecimiento en los primeros años de tratamiento. Por otro lado, en los niños más pequeños con PEG (es decir, aproximadamente < 4 años) con baja talla severa (es decir, valores de talla de referencia SDS entre -2 y -3), debe considerarse la posibilidad de iniciar el tratamiento con una dosis menor (por ejemplo, 0,24 mg/kg/por semana), y ajustando la dosis según sea necesario con el tiempo. En todos los niños, los médicos deben vigilar cuidadosamente la respuesta de crecimiento y ajustar la dosis de somatropina según sea necesario.

Se debe continuar con la dosificación hasta que se alcance la estatura final (consulte la sección **FARMACOLOGÍA DETALLADA, Farmacología Humana, Farmacodinámica**). Se debe suspender el tratamiento luego del primer año si la velocidad de crecimiento SDS está por debajo de +1. Se debe suspender el tratamiento si la velocidad de crecimiento es < 2 cm/por año y, si se requiere confirmación, la edad es >14 años (niñas) o >16 años (niños) correspondientes al cierre de las placas de crecimiento epifisario.

En los niños de baja estatura nacidos PEG, se recomienda medir la concentración del IGF-I antes de iniciar el tratamiento y monitorearla cada 6 meses de ahí en adelante. Si en las determinaciones repetidas las concentraciones del IGF-I exceden las +2 SD en comparación con las referencias para la edad y el estado de pubertad, se puede tomar en cuenta la proporción IGF-I/IGFBP-3 para considerar el ajuste de la dosis.

Administración

Todos los productos de medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permita. Si la solución está turbia NO se debe inyectar.

11. SOBREDOSIS:

Para el manejo de una sobredosis de medicamento sospechosa, contacte a su centro de control local.

Corto Plazo

Existe escasa información acerca de la sobredosis crónica o aguda con el GENOTROPIN (somatropina inyectable). Se sabe que la administración por vía intravenosa de la hormona de crecimiento ha resultado en una marcada disminución en la glucosa plasmática y posteriormente en la hiperglucemia. Se cree que puede surgir el mismo efecto en raras ocasiones con altas dosis de GENOTROPIN administrado por vía subcutánea o intramuscular.

Largo Plazo

La sobredosis a largo plazo puede provocar a signos y síntomas de acromegalia, relacionados con la sobreproducción de la hormona del crecimiento

12. ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

GENOTROPIN (somatropina inyectable) es una hormona polipeptídica de origen ADN recombinante. La secuencia del aminoácido del producto es idéntica a la de la hormona de crecimiento de origen hipofisario. GENOTROPIN estimula el crecimiento lineal en niños con deficiencia de la hormona de crecimiento. Las pruebas in vitro, las preclínicas y clínicas han demostrado que GENOTROPIN es terapéuticamente equivalente a la hormona del crecimiento pituitaria y alcanza perfiles farmacocinéticos similares en los adultos normales.

El tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento (GHD) con GENOTROPIN produce el aumento del índice de crecimiento y de IGF-I (factor de crecimiento similar a la insulina-I) que son similares a los observados después de la terapia con la hormona del crecimiento pituitaria.

El tratamiento de adultos con deficiencia de GH con GENOTROPIN aumenta los niveles séricos de IGF-I a los niveles normales, mejora la composición corporal y la calidad de vida.

Además, se han demostrado las siguientes acciones de GENOTROPIN y/u hormona de crecimiento pituitaria.

Crecimiento del Tejido

Crecimiento esquelético: El GENOTROPIN estimula el crecimiento esquelético en niños con GHD. El aumento medible en la longitud del cuerpo después de la administración de GENOTROPIN u de la hormona de crecimiento pituitaria resulta de un efecto sobre las placas epifisarias de los huesos largos. Las concentraciones de IGF-I, que pueden desempeñar un papel en el crecimiento del esqueleto, generalmente bajas en el suero de los niños con GHD pero tienden a aumentar durante el tratamiento con GENOTROPIN. También se observan elevaciones en la concentración de fosfatasa alcalina sérica media.

Crecimiento celular: Se ha demostrado que existe un menor número de células del músculo esquelético en niños con talla baja que carecen de la hormona del crecimiento endógena en comparación con los niños normales. El tratamiento con somatropina inyectable tiene como resultado el aumento del número y tamaño de las células musculares.

Metabolismo de Proteína

El crecimiento lineal se facilita en parte por el aumento de la síntesis de proteína celular. La retención de nitrógeno, como se demuestra por una disminución de la excreción urinaria de nitrógeno y nitrógeno de urea en suero, sigue la iniciación de la terapia con la hormona del crecimiento pituitaria. El tratamiento con GENOTROPIN resulta en una disminución similar de nitrógeno de urea en suero. En los adultos con GHD, el tratamiento con GENOTROPIN incrementa la síntesis de proteína y aumenta la masa corporal general.

Metabolismo de Carbohidratos

Los niños con hipopituitarismo a veces experimentan hipoglucemia en ayunas, que mejora con el tratamiento con GENOTROPIN. Las grandes dosis de hormona de crecimiento pueden afectar la tolerancia a la glucosa.

Metabolismo Lipídico

En pacientes con GHD, la administración de somatropina recombinante ha dado lugar a la movilización de lípidos, reducción de las reservas de grasa del cuerpo, y el aumento de los ácidos grasos en plasma.

Metabolismo Marcadores Óseos y Minerales

La somatotropina produce la retención de sodio, potasio y fósforo. En los niños, la retención de sodio, potasio y fósforo es producida por la hormona de crecimiento pituitaria. En los adultos tratados, los niveles de osteocalcina y procolágeno se incrementan significativamente. Las concentraciones séricas de fosfato inorgánico se incrementan en pacientes con GHD luego de la terapia con GENOTROPIN o la hormona de crecimiento pituitaria. El calcio en suero no se altera significativamente por el GENOTROPIN o la hormona de crecimiento pituitaria. La hormona de crecimiento puede producir calciuria.

Calidad de Vida

La calidad de vida evaluada por el Perfil de Salud de Nottingham mostró mejoras significativas en la "energía" y el "sueño" en el grupo tratado con GH en comparación con el grupo tratado con el placebo. El puntaje total de bienestar, producto de la Psicología General, Escala de Bienestar, fue significativamente mejor en el grupo tratado con GH con el medicamento que en el grupo placebo. Para la "ansiedad", la "depresión" y el "bienestar positivo" se descubrió una mejoría en el grupo tratado con GH, pero el efecto no fue estadísticamente significativo.

Farmacocinética

No existe diferencia aparente entre la respuesta positiva de crecimiento al GENOTROPIN administrado tanto vía IM como subcutánea cuando la frecuencia de la dosis es la misma.

Cuando se comparó la biodisponibilidad relativa con la referencia (Kabi-Vial 4 UI) en una dosis común de 0,1 UI/kg, ambas formulaciones de MiniQuick (0,4 mg y 2,0 mg) alcanzaron los estándares de bioequivalencia según lo estipulado en el documento de orientación canadiense, Normas de biodisponibilidad comparativa. Formulaciones utilizadas para efectos sistémicos.

Absorción

El perfil farmacocinético luego de la inyección (IM) es similar al de la inyección subcutánea. Entre estas dos vías de administración no se han observado diferencias importantes en el $T_{máx}$, la $C_{máx}$ ni el área bajo la curva.

Aproximadamente el 80 % de GENOTROPIN se absorbe luego de la aplicación de la inyección subcutánea. Las concentraciones máximas en suero se alcanzan 3 - 4 horas después de la inyección subcutánea.

13. FARMACOLOGÍA DETALLADA

Farmacología Humana

Farmacodinámica

Se han informado ampliamente los aspectos farmacológicos de la terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento.

La secreción pituitaria de la hormona del crecimiento se regula a través del factor de liberación de la hormona del crecimiento (GRF) y del factor de inhibición de la hormona del crecimiento (somatostatina), ambos secretados en el hipotálamo. La hormona del crecimiento secretada estimula la producción del IGF-I en tejidos tales como el cartílago y el hígado. Se sabe que el IGF-I mejora la captación de SO_4^{2-} en los tejidos del cartílago, por lo que estimula el crecimiento del cartílago.

Los estudios farmacológicos llevados a cabo en seres humanos demuestran un aumento dependiente de la dosis en los valores del IGF-I después de la administración de la GH. Los datos farmacodinámicos después de dosis subcutáneas únicas de 0,06, 0,12 y 0,24 UI/kg a 24 voluntarios adultos de sexo masculino sanos japoneses y a 24 voluntarios adultos de sexo masculino sanos caucásicos demuestran una relación evidente entre la respuesta y la dosis en el ABC_{0-1} para las concentraciones del IGF-I en suero. Luego de un aumento de la dosis de somatotropina de 0,06 a 0,12 UI/kg, el ABC para el IGF-I en suero aumentó 1,1 veces en los japoneses y 1,2 veces en los caucásicos. Con un aumento de 4 veces en la dosis de 0,06 a 0,24 UI/kg, hubo aumentos de 1,3 veces y 1,8 veces en el ABC en los grupos étnicos respectivos. Estos datos indican que la somatotropina provocó una respuesta farmacológica relativamente constante en las dosis en este rango (de 0,06 a 0,24 UI/kg).

Se evaluó el perfil farmacocinético de la somatotropina después de la administración cruzada única, subcutánea o intramuscular, de 8 UI a 8 pacientes de sexo masculino sanos. Entre las dos fases de tratamiento se incluyó un intervalo de reposo farmacológico de 2 semanas. Los niveles del IGF-I se determinaron antes y 24 horas después de la inyección subcutánea o intramuscular. Los niveles sanguíneos del ácido graso libre también se determinaron antes y 4 horas después de la administración. Los niveles del IGF-I y del ácido graso libre aumentaron significativamente respecto de los niveles previos al tratamiento, pero no fueron significativamente diferentes entre las dos vías de administración.

Se sabe que la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria tiene los siguientes efectos:

Efectos lipolíticos: GENOTROPIN genera un aumento posterior a la inyección en los ácidos grasos.

Somatomedinas: Se ha demostrado que GENOTROPIN aumenta el IGF-I en voluntarios sanos y aumenta la fosfatasa alcalina en niños con deficiencia de la hormona del crecimiento.

Actividad osteoblástica: Los signos de estimulación de la hormona del crecimiento de esta actividad son niveles altos de fosfatasa alcalina, los que se pueden observar en la mayoría de los pacientes durante el tratamiento con GENOTROPIN.

Equilibrio de Nitrógeno: En dos estudios a corto plazo se ha demostrado un efecto positivo de la somatropina recombinante sobre el equilibrio de nitrógeno, tanto en niños con deficiencia de la GH como en niños sin deficiencia de la GH. En la primera etapa de los dos estudios, se administró cloruro de amonio con etiqueta de ^{15}N antes y después de dos días de administración de somatropina recombinante ($3 \text{ IU/m}^2/\text{día}$ por vía SC). En nueve pacientes con deficiencia de la GH, el equilibrio de ^{15}N inicial era de $+79 \pm 15 \text{ mg/m}^2$, mientras que después de dos días de tratamiento con somatropina recombinante, se descubrió que era de $166 \pm 16 \text{ mg/m}^2$, un aumento de más del 200 por ciento del nivel inicial. En el segundo estudio, se administró una preparación mezclada de aminoácidos con etiqueta de ^{15}N a tres niños con deficiencia de la GH y a 34 niños sin deficiencia de la GH de estatura baja, antes y después de cuatro días de administración de somatropina recombinante (16 µg/kg , por vía SC, cada 12 horas). Antes de la exposición de la hormona del crecimiento, la media del recambio de proteínas del cuerpo completo, la síntesis y el catabolismo de todos los sujetos eran de $4,38 \pm 0,56$, $3,52 \pm 0,60$ y $3,38 \pm 0,5 \text{ g/kg/por día}$, respectivamente. La exposición de la hormona del crecimiento provocó un aumento en el recambio de proteínas corporales mediante la mejora tanto de la síntesis de proteínas como del catabolismo, donde la síntesis aumentó a un grado mayor que el catabolismo, lo que generó un aumento de más de un 200% en la acumulación neta de proteínas corporales durante el tratamiento previo, desde $0,14 \pm 0,03$ hasta $0,35 \pm 0,02 \text{ g/kg/por día}$ ($p < 0,001$).

Equilibrio de la grasa corporal y gastos de energía. La administración de somatropina recombinante durante seis semanas a nueve niños con deficiencia de la GH y a seis niños de estatura baja en una dosis media ($\pm \text{SE}$) de $15,1 \pm 0,8 \text{ IU/m}^2/\text{semana}$ en dosis diarias divididas, generó aumentos medios de $0,96 \text{ kg}$ en el peso y de $1,37 \text{ kg}$ en la masa sin grasa, acompañados de una disminución media de $0,41 \text{ kg}$ en la masa grasa. Además, se observaron aumentos importantes tanto en el gasto energético en reposo como en el gasto energético durante la vida libre diaria.

Respuesta inmunitaria. La respuesta inmunitaria de la somatropina recombinante es compleja y requiere de mayores estudios; sin embargo, en estudios individuales se ha descubierto que provoca una disminución en el porcentaje de células B y de células T, acompañada de alteraciones transitorias moderadas en las respuestas mitogénicas y en los niveles del receptor de Interleucina-2; también mejora la actividad de las células NK, pero no afecta la función de la célula LAK.

Efectos renales. Se ha descubierto que la somatropina recombinante ejerce un efecto sobre el riñón, lo que provoca la conservación del fósforo. El aumento de los niveles de calcitriol renal durante la privación del fósforo en niños con deficiencia de la GH se correlacionó de manera significativa con los niveles del IGF-I, lo que indica la posibilidad de un efecto mediado por el IGF-I de la hormona del crecimiento.

Se ha descubierto que la somatropina recombinante presenta un efecto dependiente de la dosis sobre la actividad osteoblástica y el patrón nocturno de osteocalcina. Si bien la administración de 2 UI al día a niños con deficiencia de la hormona del crecimiento era inadecuada para aumentar los niveles de osteocalcina sérica hasta aquellos observados en un grupo paralelo de voluntarios normales, los patrones nocturnos de osteocalcina sérica en pacientes que recibían 4 o 6 UI por día no eran estadísticamente diferentes que aquellos de los voluntarios normales.

En los ensayos clínicos realizados en niños pequeños nacidos PEG, se han administrado dosis de $0,24 \text{ mg/kg/por semana}$ ($0,033$ y $0,067 \text{ mg/kg/por día}$) para el tratamiento hasta el logro de la estatura final. También se ha administrado una dosis de $0,10 \text{ mg/kg/por día}$ para el tratamiento, pero se asoció a eventos adversos serios en el plazo de un periodo de estudio de 24 meses.

Farmacocinética

En el estudio CTN: 93-8122-003, la comparación de los perfiles farmacocinéticos (pK) en niños de baja estatura nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) se evaluaron antes (en el periodo inicial) y después de 6 meses de tratamiento continuo con GENOTROPIN. En esta sección del estudio, se incluyó a 18 niños PEG (7 de sexo femenino) de estatura baja (mediana de la estatura= $3,5 \text{ SDS}$) con una mediana de edad de 7,6 años (rango: 3,9-11,5 años) al inicio del estudio. Todos los pacientes eran prepuberales al momento de la realización de ambas pruebas, las que se llevaron a cabo en el periodo inicial y después de 180 días (rango entre 144 y 259 días) de tratamiento con GENOTROPIN con una dosis de 67 µg/kg de peso corporal/por día.

En los estudios pK, se administró una dosis de GENOTROPIN de 67µg/kg en el periodo inicial (antes del inicio del tratamiento con GENOTROPIN) y 24 horas después de la última dosis de GENOTROPIN. Se extrajeron muestras de sangre cada hora durante las primeras 6 horas, cada dos horas hasta las 16 horas y a las 20 y 24 horas. En el periodo inicial y después de 6 meses de tratamiento, se calcularon estadísticas descriptivas para los parámetros farmacocinéticos de ABC, C_{máx} y T_{máx}. Debido a una dosificación incorrecta, se excluyó a un niño de la evaluación farmacocinética.

Los perfiles de concentración sérica de la GH frente al tiempo variaron entre los pacientes. La distribución de la GH sérica se caracterizó por una fase de absorción lenta, donde se alcanzó la concentración máxima después de alrededor de 3 horas (rango entre 1,9 y 6,0 en ambos perfiles). En el periodo inicial, la dosis administrada generó una mediana de C_{máx} en el periodo inicial de 33,9 µg/L (rango: 23,1-60,4). Después de 6 meses de tratamiento con GENOTROPIN, la mediana de C_{máx} fue comparable en 32,6 µg/L (rango: 17,7-66,9). No hubo diferencias importantes entre la mediana de los valores de los otros perfiles farmacocinéticos en el periodo inicial ni después de 6 meses de tratamiento con GENOTROPIN. Sin embargo, a pesar de la similitud entre los dos perfiles pK generales, hubo una variación intraindividual considerable en las concentraciones séricas de la GH con respecto a las variables de ABC, C_{máx} y T_{máx}.

Los resultados indicaron que no hubo una acumulación de la GH en niños PEG después de 6 meses de tratamiento diario con GENOTROPIN y que no existían tendencias a un aumento ni a una disminución con respecto a los parámetros estudiados.

14. DATOS FARMACÉUTICOS

14.1 Lista de Excipientes

Cada cartucho con cámara de GENOTROPIN 36 UI (12 mg) Polvo Liofilizado para Solución Inyectable contiene:

Compartimento I (Polvo):

Glicina, manitol, fosfato disódico (anhidro), dihidrógeno fosfato de sodio (anhidro).

Compartimento II (Solvente):

m-Cresol, manitol, agua para inyección

14.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

14.3 Vida Útil

No administrar una vez superada la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

14.4 Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Antes de la reconstitución:

Mantenga refrigerado. Almacene a una temperatura de 2°C a 8°C hasta su vencimiento. No congele. No agite. Mantenga el aplicador GoQuick en su envoltorio de cartón para protegerla de la luz.

El aplicador GoQuick se puede mantener fuera del refrigerador durante un máximo de 4 semanas (a una temperatura de 25°C o menor). Durante o al final del período de 4 semanas, no se debe volver a poner el producto en el refrigerador. Luego de este periodo de 4 semanas, se debe descartar el aplicador GoQuick.

Después de la reconstitución:

Mantenga refrigerado. Almacene a una temperatura de 2 °C a 8 °C durante un máximo de 4 semanas. No congele. No agite. Mantenga el aplicador GoQuick reconstituido en su envoltorio de cartón para protegerla de la luz.

Una vez extraída del refrigerador, la solución reconstituida se puede mantener a temperatura ambiente durante un máximo de 2 horas antes de cada inyección. Una vez administrada la inyección, la solución reconstituida se debe volver a almacenar en el refrigerador. El ciclo se puede repetir durante un periodo permitido de 4 semanas.

14.5 Precauciones Especiales para el Desecho y la Manipulación

El desecho de los medicamentos no administrados y de todos los materiales que han entrado en contacto con estos debe ser conforme a las regulaciones locales.

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV – Bélgica

15. INSTRUCCIONES DE ADMINISTRACIÓN

Información Importante

Por favor lea todas estas instrucciones antes de administrar GoQuick.

Si tiene consultas sobre su dosis o su tratamiento con GENOTROPIN, contacte a su doctor o al personal de enfermería.

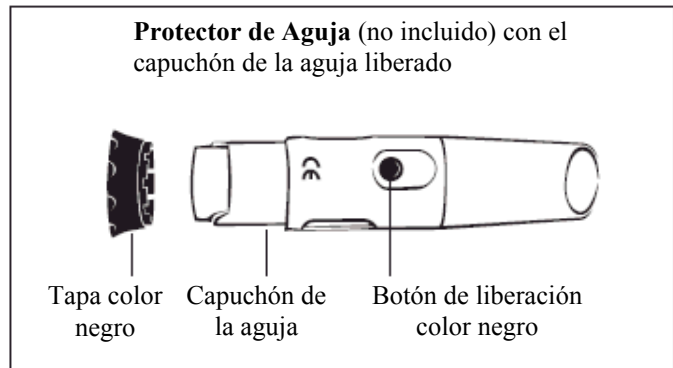
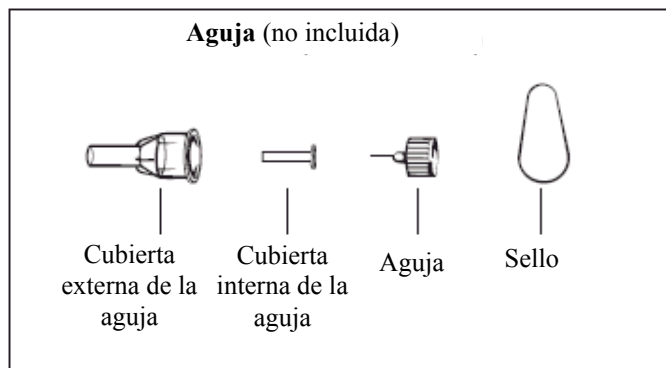
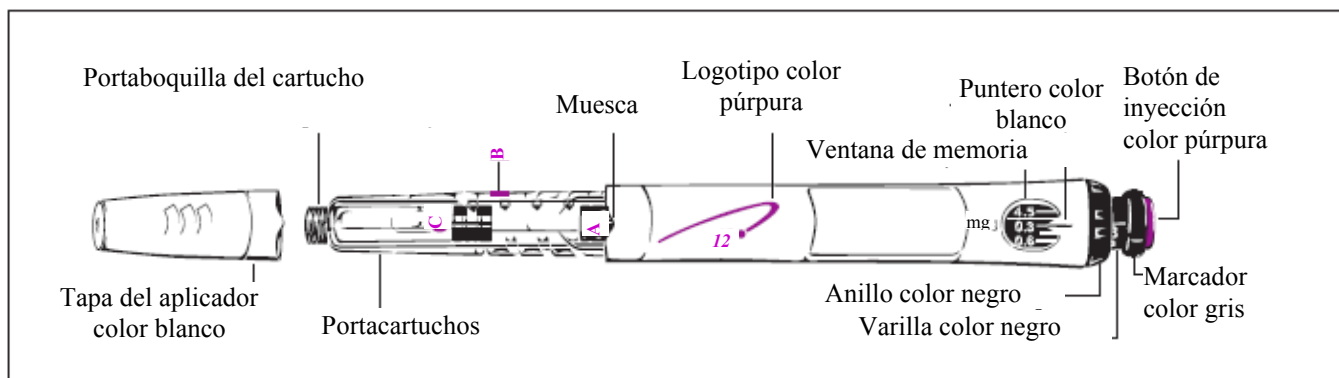
Acerca de GoQuick

GoQuick es un aplicador de inyección precargada, multidosis y desechable que contiene 12 mg de somatropina. Después de la reconstitución, la concentración de somatropina es de 12 mg por mL. La cantidad de GENOTROPIN en el aplicador se mezcla solamente una vez, cuando se abre un nuevo aplicador. Un único aplicador se puede utilizar hasta 28 días después de la mezcla. Nunca debe cambiar los cartuchos. Cuando el aplicador esté vacío, solamente debe abrir uno nuevo.

El aplicador tiene memoria de dosis. En un aplicador nuevo, la dosis se ajusta una sola vez. Posteriormente, el aplicador entrega la misma dosis en cada inyección. Puede utilizar el aplicador con o sin el protector de aguja opcional.

Antes de Administrar GoQuick

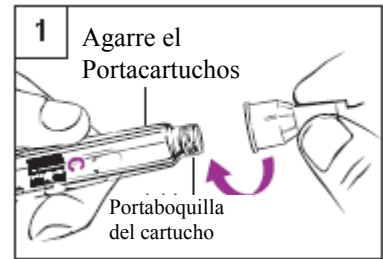
- Pida a su doctor o al personal de enfermería que lo capacite.
- Conozca su dosis. Conozca las partes del aplicador.
- Asegúrese de tener el aplicador con el botón de inyección color púrpura.
- Lave sus manos.



Configuración y Utilización de un Nuevo GoQuick

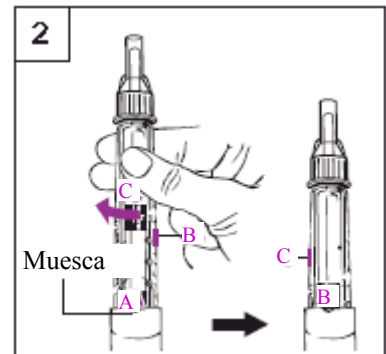
Paso 1. Adjunte la Aguja

- Extraiga del aplicador la tapa de color blanco.
- Pele el sello de una nueva aguja.
- Agarre firmemente el portacartuchos. (Figura 1)
- Empuje la aguja hacia el portaboquilla del cartucho.
- Enrosque suavemente la aguja en el aplicador. No ajuste excesivamente.
- Deje las cubiertas de la aguja en la aguja.



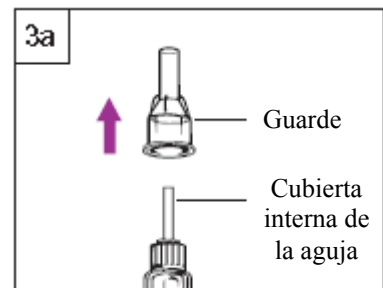
Paso 2. Mezcle el GENOTROPIN

- Sostenga el aplicador con el extremo de la aguja apuntando hacia arriba y la letra **A** frente suyo. (Figura 2).
- Con firmeza**, gire el portacartuchos hacia el aplicador hasta que la letra **B** haga clic en la muesca.
 - Incline suavemente el aplicador de lado a lado. No agite el aplicador. Si la agita, puede dañar la hormona del crecimiento.
- Revise que el líquido en el cartucho sea transparente. El polvo debe estar disuelto.
 - Si no lo está, incline suavemente el aplicador de lado a lado unas pocas veces más.
- Revise nuevamente el líquido. Asegúrese de que sea transparente.
 - Si el líquido es transparente, vaya al Paso 3.
 - Si el líquido aún es turbio o si detecta algo de polvo, utilice un nuevo aplicador.

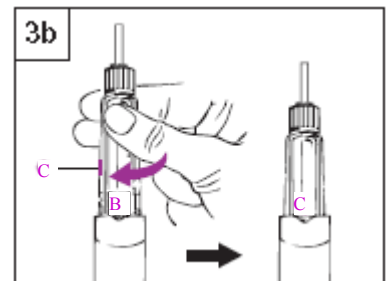


Paso 3. Extraiga el Aire

- Retire la cubierta externa de la aguja. Guárdela para volver a tapar la aguja. (Figura 3a)
- Deje la cubierta interna de la aguja.

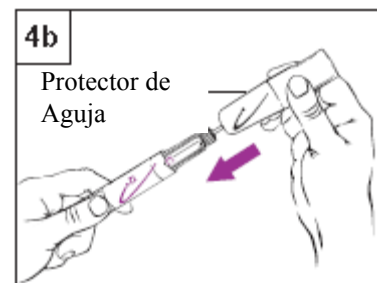
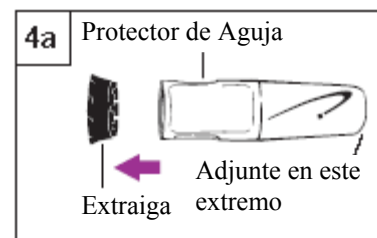


- Sostenga el aplicador con el extremo de la aguja apuntando hacia arriba. (Figura 3b)
- Golpee suavemente el portacartuchos para ayudar a que cualquier aire atrapado se mueva hacia la parte superior.
- Con firmeza**, gire el portacartuchos hacia el aplicador hasta que la letra **C** haga clic en la muesca.
 - Puede aparecer algo de líquido alrededor de la cubierta interna de la aguja.



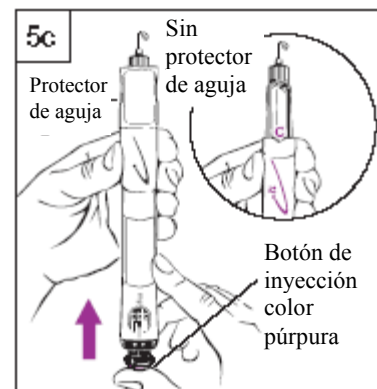
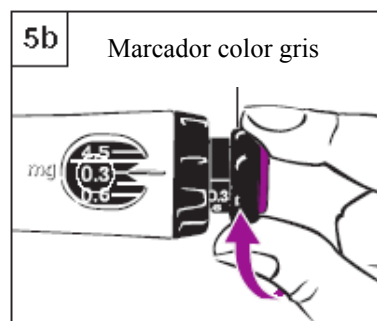
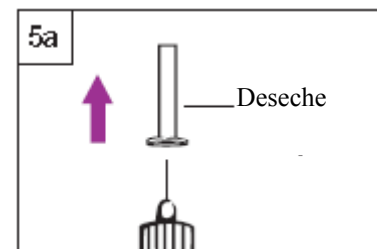
Paso 4. Adjunte el Protector de Aguja (Opcional)

- a. Extraiga la tapa de color negro del protector de aguja. (Figura 4a)
 - Si el capuchón de la aguja se sale, vuelva a ponerlo en el protector de aguja y empuje hasta que haga clic.
- b. Sostenga el aplicador en una mano por debajo del logotipo color púrpura. Con la otra mano, sostenga el protector de la aguja por debajo del capuchón de la aguja. (Figura 4b)
- c. Alinee el logotipo color negro en el protector de aguja con el logotipo color púrpura en el aplicador. Empuje cuidadosamente el protector de aguja hacia el aplicador hasta que se encaje en su lugar.

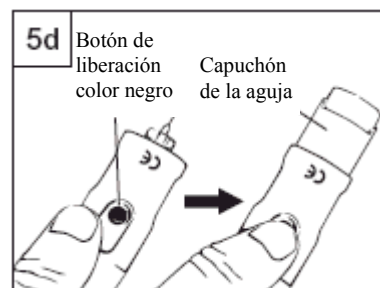


Paso 5. Prepare el aplicador

- a. Retire la cubierta interna de la aguja. Deséchela. (Figura 5a)
- b. Revise en la ventana de memoria que el ajuste sea de 0,3 mg.
- c. Gire el marcador color gris en dirección de las flechas hasta que deje de hacer clic. (Figura 5b)
- d. Sostenga el aplicador de la aguja apuntando hacia arriba. (Figura 5c con y sin protector de aguja)
- e. Presione el botón de inyección color púrpura hasta que aparezca el líquido.
- f. Si el líquido no aparece en la Etapa "e", repita los Pasos b-e en esta sección un máximo de dos veces.
- g. Si el líquido aún no aparece, no utilice el aplicador.

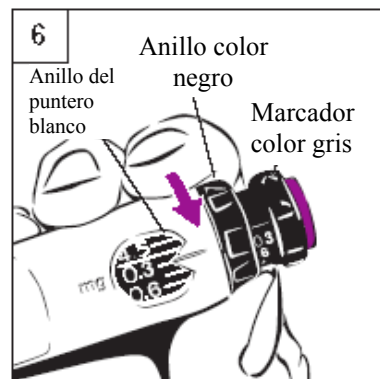


- h. Si utiliza el protector de aguja, presione el botón color negro para liberar el capuchón de la aguja. (Figura 5d)



Paso 6. Ajuste la Dosis

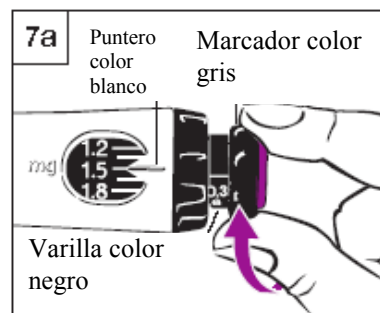
- Utilice el anillo color negro para ajustar la dosis. Tenga cuidado de no girar el marcador color gris mientras ajusta la dosis.
 - a. Sostenga el anillo color negro como se muestra en la Figura 6.
 - b. Gire el anillo color negro hasta que su dosis se alinee con el puntero color blanco. Su médico o el personal de enfermería le ha indicado su dosis.
 - c. Si gira su dosis más allá del puntero color blanco, gire en reversa el anillo color negro para ajustar la dosis correcta.
 - d. Una vez que haya ajustado su dosis, no la cambie, a menos que su médico o el personal de enfermería se lo indique.



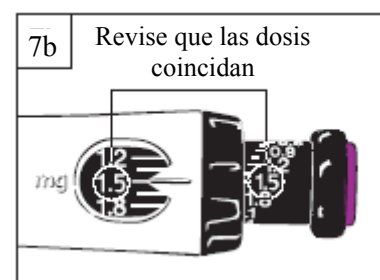
Nota: Si no puede girar el anillo color negro, presione el botón de inyección color púrpura hasta que deje de hacer clic. Luego continúe con el ajuste de su dosis con el anillo color negro.

Paso 7. Prepare una Dosis

- a. Gire el marcador color gris en dirección de las flechas hasta que deje de hacer clic. (Figura 7a)
- b. Su dosis en la varilla color negro se debe alinear con el puntero color blanco.

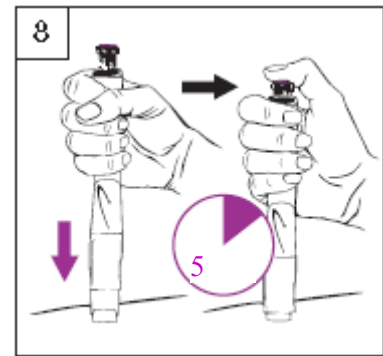


- c. Revise que la dosis que preparó en la varilla color negro sea la misma dosis que ajustó en la ventana de memoria. En la Figura 7b se muestra un ejemplo.
- d. Si las dosis no coinciden, asegúrese de que ha girado el marcador color gris en dirección de la flecha hasta que ya no haga clic.



Paso 8. Administre la Inyección

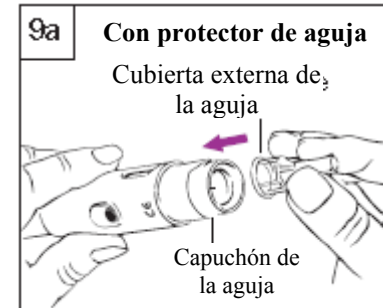
- a. Prepare un lugar de inyección tal y como le ha indicado su médico o el personal de enfermería.
- b. Sostenga el aplicador sobre el lugar de inyección.
- c. Empuje el aplicador hacia abajo para insertar la aguja en la piel.
- d. Con su pulgar, presione el botón de inyección color púrpura hasta que deje de hacer clic. (Figura 8)
 - Cuente 5 segundos antes de extraer la aguja de la piel. Mientras cuenta, mantenga una leve presión en el botón con su pulgar.
- e. Extraiga el aplicador directamente de la piel.



Paso 9. Extraiga la Aguja; Tape y Almacene su aplicador

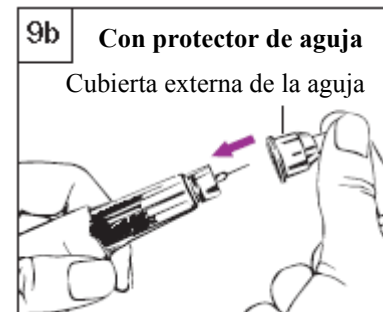
Paso 9a: Con protector de aguja

- a. Coloque cubierta externa de la aguja en el extremo del capuchón de la aguja. (Figura 9a)
- b. Utilice la cubierta de la aguja para empujar el capuchón de la aguja hacia adentro hasta que se fije en su lugar.
- c. Utilice la cubierta de la aguja para desenroscar la aguja y colóquela en un envase apropiado para agujas utilizadas.
- d. Deje el protector de aguja en el aplicador.
- e. Coloque la tapa color negro en el protector de aguja. Almacene su aplicador en el refrigerador.



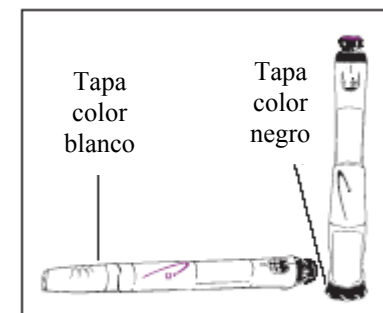
Paso 9b: Sin protector de aguja

- a. No toque la aguja.
- b. Tape cuidadosamente la aguja con la cubierta externa de la aguja. (Figura 9b)
- c. Utilice la cubierta de la aguja para desenroscar la aguja y colóquela en un envase apropiado para agujas utilizadas.
- d. Coloque la tapa color blanco en el aplicador. Almacene su aplicador en el refrigerador.

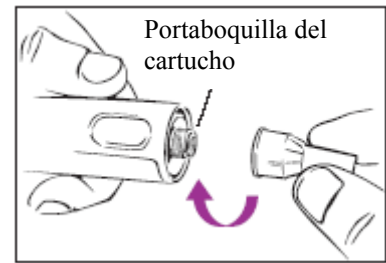


Uso de Rutina de GoQuick

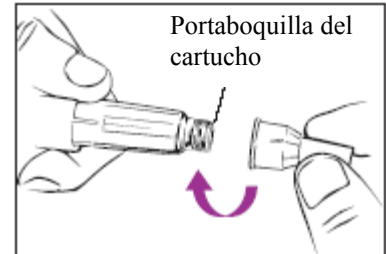
1. Extraiga la tapa color negro del protector de aguja o la tapa color blanco del aplicador.



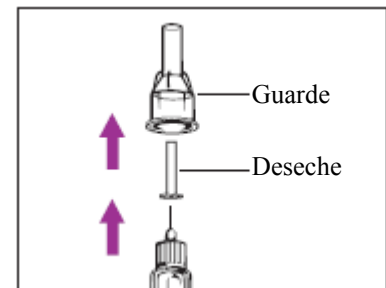
2. Adjunte una nueva aguja.
- Con el protector de aguja:
 - Si se libera el capuchón de la aguja, presione para volverlo a su lugar.
 - Adjunte una nueva aguja al portaboquilla del cartucho.



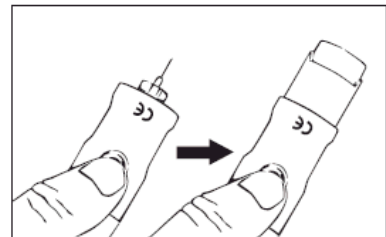
- Sin el protector de aguja:
 - Adjunte una nueva aguja al portaboquilla del cartucho.



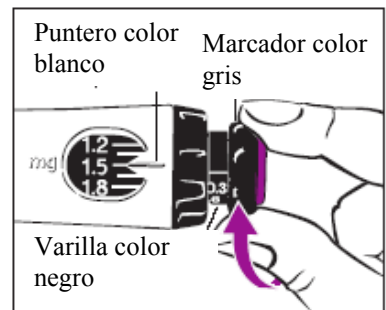
3. Extraiga ambas cubiertas de aguja. Guarde la cubierta externa de la aguja.



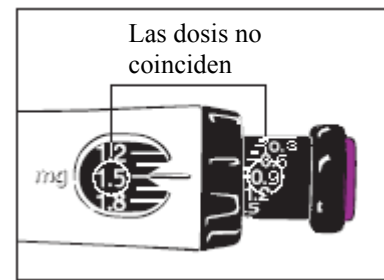
4. Si utiliza el protector de aguja, presione el botón color negro para extender el capuchón de la aguja.



5. Para preparar la dosis, gire el marcador color gris hasta que deje de hacer clic.



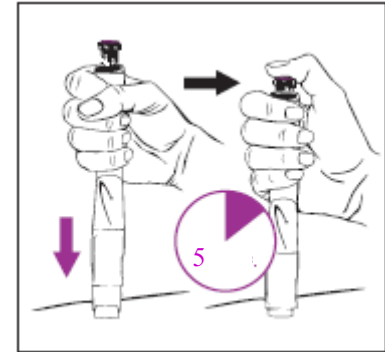
6. Revise que la dosis que preparó sea la misma dosis que ajustó en la ventana de memoria.
- Si la dosis que preparó es menor, el aplicador no contendrá la dosis completa de GENOTROPIN.
 - Cuando no quede una dosis completa en el aplicador, siga las instrucciones de su médico o del personal de enfermería.



7. Prepare un lugar de inyección tal y como le ha indicado su médico o el personal de enfermería.

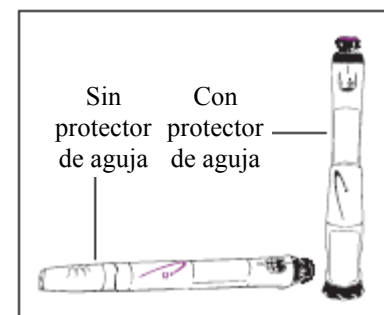
8. Administre la inyección.

- Empuje el aplicador hacia abajo para insertar la aguja en la piel.
- Presione el botón de inyección color púrpura hasta que deje de hacer clic.
- Cuento 5 segundos antes de extraer la aguja de la piel. Mientras cuenta, mantenga una leve presión en el botón con su pulgar.
- Extraiga el aplicador directamente de la piel.



9. Extraiga la aguja.

- Con el protector de aguja:
 - Utilice la cubierta externa de la aguja para empujar el capuchón de la aguja hacia adentro hasta que se fije en su lugar.
- Sin el protector de aguja:
 - Tape cuidadosamente la aguja con la cubierta externa de la aguja.
- Utilice la cubierta externa de la aguja para desenroscar la aguja. Deseche la aguja en un envase apropiado para agujas utilizadas.



10. Tape su protector de aguja o aplicador y almacénelo en el refrigerador.

16. INFORMACIÓN ADICIONAL

Almacenamiento

- Consulte la sección 14.4 de este inserto para ver cómo almacenar su GoQuick.
- Luego de 4 semanas deseche (o descarte) el aplicador, incluso si tiene medicamento.
- No congele ni esponga GoQuick a la congelación.
- No utilice su GoQuick después de su fecha de vencimiento.
- Siga las leyes locales de salud y seguridad para desechar (o descartar) su aplicador. Si no está seguro de cómo proceder, consulte a su médico o al personal de enfermería.

Manipulación

- No mezcle el polvo y el líquido de GoQuick, a menos que haya una aguja en el aplicador.
- No almacene su GoQuick con la aguja puesta. Se puede filtrar GENOTROPIN desde el aplicador y se pueden formar burbujas de aire en el cartucho. Siempre extraiga la aguja y adjunte la tapa del aplicador o la tapa del protector de aguja antes de su almacenamiento.
- Tenga cuidado de no derramar su GoQuick.
- Sí se produce un derrame en el aplicador, debe realizar otra preparación según se describe en el Paso 5 (Configuración y Utilización de un Nuevo GoQuick). Pero, si alguna parte de su GoQuick parece rota o dañada, no utilice el aplicador. Pida otro aplicador a su médico o al personal de enfermería.
- Limpie el aplicador y el protector de aguja con un paño húmedo. No coloque el aplicador en agua.

Agujas

- Siempre utilice una nueva aguja para cada inyección.
- Coloque todas las agujas utilizadas en un envase “para objetos punzocortantes” apropiado. Siga las leyes locales de salud y seguridad para desechar su aplicador. Si no está seguro de cómo proceder, consulte a su médico o al personal de enfermería.
- No comparta su aplicador ni las agujas.

General

- Los números y líneas en el portacartuchos pueden ayudarlo a calcular cuánto GENOTROPIN queda en el aplicador.
- Si en el Paso 6 de uso de rutina el aplicador no contiene la dosis completa de GENOTROPIN, la escala en la varilla color negro indicará la cantidad de medicamento restante en el aplicador.
- Los pacientes ciegos o que tienen algún grado de pérdida de la visión también deben utilizar GoQuick solamente con la ayuda de alguien capacitado para utilizar el aplicador.
- Siga las instrucciones de su médico o del personal de enfermería sobre cómo limpiar sus manos y su piel cuando prepare y administre la inyección.
- No descarte su protector de aguja; para extraerlo del aplicador, solamente debe girarlo hacia afuera. Guárdelo para utilizarlo con cada aplicador nuevo.
- Si tiene preguntas acerca de cómo utilizar GoQuick, consulte a su médico o al personal de enfermería.