

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar EGRIFTA® de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para EGRIFTA®.

EGRIFTA® (tesamorelin inyectable) para uso subcutáneo
Aprobación inicial en EE. UU.: 2010

INDICACIONES Y USO

EGRIFTA® es un análogo del factor liberador de la hormona de crecimiento (hormone growth releasing factor, GRF) indicado para la reducción del exceso de grasa abdominal en pacientes infectados por VIH con lipodistrofia. (1)

Limitaciones de uso:

- No se ha estudiado la seguridad y el beneficio cardiovascular a largo plazo de EGRIFTA®. (1)
- No está indicado para el manejo de la pérdida de peso (efecto neutro en el peso). (1)
- No existen datos que respalden una mejora en el cumplimiento de las terapias antirretrovirales en pacientes VIH positivo que toman EGRIFTA®. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de EGRIFTA® es de 2 mg inyectados por vía subcutánea una vez al día. (2.1)
- Reconstituir con el diluyente suministrado según las recomendaciones. (2.2)
- Administrar por vía subcutánea en la piel abdominal, alternando los lugares de aplicación. (2.3)

FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

- Cada frasco de EGRIFTA® contiene 1 mg de tesamorelin (3). Otro frasco contiene el diluyente para la reconstitución, agua estéril para inyección, Farmacoepa de Estados Unidos (United States Pharmacoepa, USP). (3)

CONTRAINDICACIONES

- Inhibición del eje hipotálamico-hipofisiario debido a hipofisectomía, hipopituitarismo o tumor/cirugía de hipófisis, radioterapia en la cabeza o traumatismo de cráneo (4.1)
- Neoplasia maligna activa (4.2)
- Hipersensibilidad conocida a tesamorelin y/o manitol (4.3)
- Embarazo (4.4)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información general de dosificación
- 2.2 Procedimiento de reconstitución
- 2.3 Administración

3 FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

- 4.1 Inhibición del eje hipotálamico-hipofisiario
- 4.2 Neoplasia maligna activa
- 4.3 Hipersensibilidad
- 4.4 Embarazo

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Neoplasias
- 5.2 Aumento del IGF-1
- 5.3 Retención de líquidos
- 5.4 Intolerancia a la glucosa
- 5.5 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.6 Reacciones en el lugar de la inyección
- 5.7 Enfermedad crítica aguda

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Neoplasias: La neoplasia maligna preexistente debe estar inactiva y se debe haber completado su tratamiento antes de comenzar la terapia con EGRIFTA®. (5.1)
- Aumento del IGF-1: Controlar en forma regular en todos los pacientes. Considerar la discontinuación en pacientes con aumentos persistentes. (5.2)
- Retención de líquidos: Puede incluir edema, artralgia y síndrome del túnel carpiano. (5.3)
- Intolerancia a la glucosa: Puede desarrollarse con el uso de EGRIFTA®. Evaluar el estado de la glucosa antes de la terapia con EGRIFTA® y durante esta. (5.4)
- Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, urticaria): Aconsejar a los pacientes solicitar atención médica inmediata ante una sospecha. (5.5)
- Reacciones en el lugar de la inyección: Aconsejar a los pacientes alternar los lugares de aplicación. (5.6)
- Enfermedad crítica aguda: Considerar la discontinuación. (5.7)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia (>5 % y más frecuentes que con placebo): Artralgia, eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, dolor en las extremidades, edema periférico y mialgia. (6.1)

Para reportar acerca de **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**, comuníquese con **THERA patient support** al número de teléfono gratuito **1-833-23-THERA (1-833-238-4372)**, o bien con la FDA al **1-800-FDA-1088** o en www.fda.gov/medwatch

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Fármacos metabolizados por el citocromo P450: Controlar atentamente si se usan con EGRIFTA®. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Madres en período de lactancia: Las madres infectadas por VIH-1 no deben amamantar para evitar la posibilidad de contagio posnatal del VIH-1. (8.3)
- Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la eficacia. (8.4)

Consulte la **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE** y la **ficha técnica con información para el paciente aprobada por la FDA en la Sección 17**.

Revisado: 07/2018

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Fármacos metabolizados por el citocromo P450
- 7.2 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11βHSD-1)

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres en período de lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal y hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas en el prospecto, no están descritas en la lista.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

EGRIFTA[®] (tesamorelin inyectable) está indicado para la reducción del exceso de grasa abdominal en pacientes infectados por VIH con lipodistrofia (*consulte Estudios clínicos [14]*).

Limitaciones de uso:

- Debido a que no se ha estudiado y se desconoce la seguridad cardiovascular a largo plazo y el posible beneficio cardiovascular a largo plazo del tratamiento con EGRIFTA[®], se debe considerar cuidadosamente si se continuará el tratamiento con EGRIFTA[®] en pacientes que no demuestran una respuesta de eficacia clara, de acuerdo con el grado de reducción en el tejido adiposo visceral medido por la circunferencia de la cintura o mediante exploración por tomografía computarizada (computerized tomography, CT).
- EGRIFTA[®] no está indicado para el manejo de la pérdida de peso (efecto neutro en el peso).
- No existen datos que respalden una mejora en el cumplimiento de las terapias antirretrovirales en pacientes VIH positivo que toman EGRIFTA[®].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información general de dosificación

La dosis recomendada de EGRIFTA[®] es de 2 mg inyectados por vía subcutánea una vez al día.

El lugar de inyección recomendado es el abdomen. Los lugares de inyección deben alternarse en diferentes áreas del abdomen. No se debe inyectar en tejido cicatricial, en moretones o en el ombligo.

2.2 Procedimiento de reconstitución

En el folleto de INSTRUCCIONES DE USO incluido en las cajas que contienen EGRIFTA[®] y el diluyente se proveen instrucciones detalladas para reconstituir EGRIFTA[®].

Se deben reconstituir dos frascos de 1 mg de EGRIFTA[®] con el diluyente suministrado con el producto.

Reconstituir el primer frasco de 1 mg de EGRIFTA[®] con 2.2 ml de diluyente. Mezclar haciendo rodar el frasco entre las manos con cuidado durante 30 segundos. **No agitar.** Reconstituir el segundo frasco de 1 mg de EGRIFTA[®] con toda la solución del primer frasco. Mezclar haciendo rodar el frasco entre las manos con cuidado durante 30 segundos. **No agitar.**

Administrar EGRIFTA[®] inmediatamente después de la reconstitución y desechar toda la solución de EGRIFTA[®] no utilizada. Si no se usa inmediatamente, la solución de EGRIFTA[®] reconstituida debe desecharse. No congelar ni refrigerar la solución de EGRIFTA[®] reconstituida.

2.3 Administración

Siempre se debe inspeccionar visualmente la solución de EGRIFTA® reconstituida para detectar partículas y alteración del color antes de la administración, si la solución y el recipiente lo permiten. Solo se debe inyectar EGRIFTA® si la solución es transparente, incolora y no contiene partículas.

EGRIFTA® debe inyectarse por vía subcutánea en la piel del abdomen. Los lugares de inyección deben alternarse en diferentes áreas del abdomen. No se debe inyectar en tejido cicatricial, en moretones o en el ombligo.

3 FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

EGRIFTA® (tesamorelin inyectable) se suministra en un frasco que contiene 1 mg de tesamorelin en forma de polvo liofilizado. El diluyente (agua estéril para inyección, USP 10 ml) se provee en un frasco separado.

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Inhibición del eje hipotálamico-hipofisiario

EGRIFTA® está contraindicado en pacientes con inhibición del eje hipotálamico-hipofisiario debido a hipofisectomía, hipopituitarismo o tumor/cirugía de hipófisis, radioterapia en la cabeza o traumatismo de cráneo.

4.2 Neoplasia maligna activa

EGRIFTA® está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas activas (recientemente diagnosticadas o recurrentes). Cualquier neoplasia maligna preexistente debe estar inactiva y se debe haber completado su tratamiento antes de iniciar la terapia con EGRIFTA®.

4.3 Hipersensibilidad

EGRIFTA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a tesamorelin y/o manitol (un excipiente) (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*).

4.4 Embarazo

EGRIFTA® está contraindicado en mujeres embarazadas. Durante el embarazo, el tejido adiposo visceral aumenta debido a los cambios metabólicos y hormonales normales. Modificar este cambio fisiológico del embarazo con EGRIFTA® no ofrece ningún beneficio conocido y podría provocar daño fetal. La administración de acetato de tesamorelin a ratas durante la organogénesis y la lactancia provocó hidrocefalia en las crías a una dosis aproximadamente dos y cuatro veces mayor que la dosis clínica, respectivamente, en función de la exposición al fármaco medida (área bajo la curva [area under the curve, AUC]). Si ocurre un embarazo, discontinuar la terapia con EGRIFTA®. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Neoplasias

EGRIFTA[®] induce la liberación de la hormona de crecimiento (growth hormone, GH) endógena, un factor de crecimiento conocido. Por lo tanto, los pacientes con una neoplasia maligna activa no deben ser tratados con EGRIFTA[®] (*consulte Contraindicaciones [4.2]*).

En pacientes con antecedentes de neoplasias no malignas, la terapia con EGRIFTA[®] debe iniciarse luego de una evaluación minuciosa del posible beneficio del tratamiento. En pacientes con antecedentes de neoplasias malignas tratadas y estables, la terapia con EGRIFTA[®] debe iniciarse solo luego de una evaluación minuciosa del posible beneficio del tratamiento en relación con el riesgo de reactivación de la neoplasia maligna subyacente.

Asimismo, la decisión de iniciar el tratamiento con EGRIFTA[®] se debe considerar minuciosamente debido al riesgo elevado de desarrollo de neoplasias malignas en pacientes VIH positivos.

5.2 Aumento del IGF-1

EGRIFTA[®] estimula la producción de GH y aumenta el IGF-1 sérico. Debido a que el IGF-1 es un factor de crecimiento y se desconoce el efecto de los aumentos prolongados en los niveles de IGF-1 en el desarrollo o la progresión de neoplasias malignas, deben controlarse atentamente los niveles de IGF-1 durante la terapia con EGRIFTA[®]. Se debe considerar minuciosamente la discontinuación de EGRIFTA[®] en pacientes con aumentos persistentes de los niveles de IGF-1 (p. ej., puntaje de desviación estándar [standard deviation score, SDS] >3), especialmente si la respuesta de eficacia no es sólida (p. ej., en función de los cambios en el tejido adiposo visceral medidos por la circunferencia de la cintura o mediante exploración por CT).

Durante los ensayos clínicos se controló a los pacientes cada tres meses. Entre los pacientes que recibieron EGRIFTA[®] durante 26 semanas, el 47.4 % tuvo niveles de IGF-1 mayores que 2 en el puntaje de desviación estándar (SDS) y el 35.6 % tuvo SDS >3, y este efecto se observó con tan solo 13 semanas de tratamiento. Entre los pacientes que continuaron bajo tratamiento con EGRIFTA[®] por un total de 52 semanas, al final del tratamiento, el 33.7 % tenía IGF-1 SDS >2 y el 22.6 % tenía IGF-1 SDS >3.

5.3 Retención de líquidos

Puede ocurrir retención de líquidos durante la terapia con EGRIFTA[®], lo cual se cree que está relacionado con la inducción de la secreción de GH. Se manifiesta como un aumento de la turgencia del tejido y molestia musculoesquelética que provoca una variedad de reacciones adversas (p. ej., edema, artralgia, síndrome del túnel carpiano) que son pasajeras o se resuelven con la discontinuación del tratamiento.

5.4 Intolerancia a la glucosa

El tratamiento con EGRIFTA[®] puede provocar intolerancia a la glucosa. Durante los ensayos clínicos de fase 3, los porcentajes de pacientes con HbA_{1c} elevada (≥ 6.5 %) desde el inicio a la semana 26 fueron del 4.5 % y el 1.3 % en los grupos de EGRIFTA[®] y placebo, respectivamente. Se observó un mayor riesgo de desarrollar diabetes con EGRIFTA[®] (nivel de HbA_{1c} ≥ 6.5 %) en relación con el placebo (razón de riesgo y probabilidades por intención de tratar de 3.3 [CI 1.4, 9.6]). Por lo tanto, el estado de la glucosa se debe evaluar minuciosamente antes de iniciar el tratamiento con EGRIFTA[®]. Además, se

debe controlar periódicamente a todos los pacientes tratados con EGRIFTA[®] para detectar cambios en el metabolismo de la glucosa a fin de diagnosticar a quienes desarrollen una deficiencia de tolerancia a la glucosa o diabetes. La diabetes es un factor de riesgo cardiovascular conocido y los pacientes que desarrollan intolerancia a la glucosa tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes. Se debe ejercer precaución al tratar con EGRIFTA[®] a pacientes VIH positivos con lipodistrofia si desarrollan intolerancia a la glucosa o diabetes, y se debe considerar minuciosamente la discontinuación del tratamiento con EGRIFTA[®] en pacientes que no demuestran una respuesta de eficacia clara de acuerdo con el grado de reducción en el tejido adiposo visceral medido por la circunferencia de la cintura o mediante exploración por CT.

Dado que EGRIFTA[®] aumenta el IGF-1, se debe controlar, a intervalos regulares, a los pacientes con diabetes que están recibiendo tratamiento constante con EGRIFTA[®] para detectar el posible desarrollo o empeoramiento de retinopatía.

5.5 Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con EGRIFTA[®]. Ocurrieron reacciones de hipersensibilidad en el 3.6 % de los pacientes con lipodistrofia asociada a VIH tratados con EGRIFTA[®] en los ensayos clínicos de fase 3. Estas reacciones incluyeron prurito, eritema, sofocos, urticaria y otras erupciones. En casos de sospecha de reacciones de hipersensibilidad se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica sin demora, y el tratamiento con EGRIFTA[®] se debe discontinuar de inmediato.

5.6 Reacciones en el lugar de la inyección

El tratamiento con EGRIFTA[®] puede causar reacciones en el lugar de la inyección, que incluyen eritema, prurito, dolor, irritación y moretones en el lugar de la inyección. La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección fue del 24.5 % en pacientes tratados con EGRIFTA[®] y del 14.4 % en pacientes tratados con placebo durante las primeras 26 semanas de tratamiento en los ensayos clínicos de fase 3. En el caso de los pacientes que continuaron EGRIFTA[®] por otras 26 semanas, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección fue del 6.1 %. Para reducir la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección, se recomienda alternar el lugar de la inyección a diferentes áreas del abdomen.

5.7 Enfermedad crítica aguda

Después del tratamiento con cantidades farmacológicas de la hormona de crecimiento, se ha informado aumento de la mortalidad en pacientes con enfermedad crítica aguda debido a complicaciones posteriores a una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal o politraumatismo accidental, o en quienes padecen insuficiencia respiratoria aguda. No se ha estudiado a EGRIFTA[®] en pacientes con enfermedad crítica aguda. Dado que EGRIFTA[®] estimula la producción de la hormona de crecimiento, se debe considerar minuciosamente la discontinuación de EGRIFTA[®] en pacientes con enfermedad crítica.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia son reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, urticaria) debido al efecto de la GH (p. ej., artralgia, dolor en las extremidades, edema periférico, hiperglucemia, síndrome del túnel carpiano), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, prurito, dolor, urticaria, irritación, hinchazón, hemorragia en el lugar de la inyección).

Durante las primeras 26 semanas de tratamiento (fase principal) ocurrieron interrupciones como consecuencia de reacciones adversas en el 9.6 % de los pacientes que recibían EGRIFTA[®] y en el 6.8 % de los pacientes que recibían placebo. Aparte de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad identificados durante los estudios y que discontinuaron la participación en el estudio según el protocolo (2.2 %), los motivos más frecuentes de discontinuación del tratamiento con EGRIFTA[®] fueron reacciones adversas debido al efecto de la GH (4.2 %) y reacciones en el lugar de la inyección (4.6 %).

Durante las siguientes 26 semanas de tratamiento (fase de extensión) ocurrieron discontinuaciones como consecuencia de eventos adversos en el 2.4 % de los pacientes en el grupo de T-T (pacientes tratados con tesamorelin de la semana 0 a la 26 y con tesamorelin de la semana 26 a la 52) y el 5.2 % de los pacientes en el grupo de T-P (pacientes tratados con tesamorelin de la semana 0 a la 26 y con placebo de la semana 26 a la 52).

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Setecientos cuarenta pacientes VIH positivos, con lipodistrofia y exceso de grasa abdominal se expusieron a EGRIFTA[®] en los ensayos clínicos de fase 3; de estos, 543 recibieron EGRIFTA[®] durante la fase inicial de 26 semanas, controlada con placebo (*consulte Estudios clínicos [14]*).

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron con más frecuencia con EGRIFTA[®] en relación con el placebo y tuvieron una incidencia de ≥ 1 % durante las primeras 26 semanas entre todos los estudios.

Tabla 1. Reacciones adversas reportadas en ≥ 1 % y más frecuentes en pacientes tratados con EGRIFTA[®] que en pacientes tratados con placebo durante la fase principal de 26 semanas (estudios combinados)

Clasificación de sistema de órganos Término preferido	Incidencia de pacientes (%) con reacciones adversas al fármaco	
	EGRIFTA [®] (N=543)	Placebo (N=263)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	13.3	11.0
Dolor en las extremidades	6.1	4.6
Mialgia	5.5	1.9
Dolor musculoesquelético	1.8	0.8
Rigidez musculoesquelética	1.7	0.4
Rigidez de las articulaciones	1.5	0.8
Espasmos musculares	1.1	0.8
Hinchazón de las articulaciones	1.1	0.0
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Eritema en el lugar de la inyección	8.5	2.7
Prurito en el lugar de la inyección	7.6	0.8
Edema periférico	6.1	2.3
Dolor en el lugar de la inyección	4.1	3.0
Irritación en el lugar de la inyección	2.9	1.1
Dolor	1.7	1.1
Hemorragia en el lugar de la inyección	1.7	0.4
Urticaria en el lugar de la inyección	1.7	0.4
Hinchazón en el lugar de la inyección	1.5	0.4
Reacción en el lugar de la inyección	1.3	0.8
Dolor en el pecho	1.1	0.8
Erupción en el lugar de la inyección	1.1	0.0
Trastornos del sistema nervioso		
Parestesia	4.8	2.3
Hipoestesia	4.2	1.5
Síndrome del túnel carpiano	1.5	0.0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	4.4	3.8
Vómitos	2.6	0.0
Dispepsia	1.7	0.8
Dolor abdominal superior	1.1	0.8
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	1.1	0.4
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	2.0	1.5
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		

	Incidencia de pacientes (%) con reacciones adversas al fármaco	
Clasificación de sistema de órganos Término preferido	EGRIFTA [®] (N=543)	Placebo (N=263)
Erupción	3.7	1.5
Prurito	2.4	1.1
Sudoración nocturna	1.1	0.4
Trastornos vasculares Hipertensión	1.3	0.8
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento Distensión muscular	1.1	0.0
Investigaciones Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	1.5	0.4

Los niveles medios de glucosa sanguínea en ayunas e insulina en ayunas no fueron significativamente diferentes entre pacientes tratados con EGRIFTA[®] y pacientes tratados con placebo después de 26 semanas de tratamiento.

En los ensayos clínicos de fase 3 de EGRIFTA[®], la HbA_{1c} inicial (semana 0) media fue de 5.26 % entre los pacientes del grupo de EGRIFTA[®] y de 5.28 % entre los pacientes del grupo del placebo. En la semana 26, la HbA_{1c} media fue más alta entre los pacientes tratados con EGRIFTA[®] en comparación con el placebo (5.39 % frente a 5.28 % para los grupos de EGRIFTA[®] y placebo, respectivamente, con una diferencia media del tratamiento de 0.12 %, p=0.0004). Los pacientes que recibían EGRIFTA[®] tuvieron un mayor riesgo de desarrollar diabetes (nivel de HbA_{1c} \geq 6.5 %) en comparación con el placebo (4.5 % frente a 1.3 %), con una razón de riesgo de 3.3 (intervalo de confianza [confidence interval, CI] de 1.4, 9.6).

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas observadas durante la semana 26 a 52 de los ensayos clínicos de fase 3, que tuvieron una incidencia de \geq 1 % y se observaron con más frecuencia con EGRIFTA[®] en relación con el placebo:

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en ≥ 1 % y más frecuentes en pacientes tratados con EGRIFTA[®] que en pacientes tratados con placebo durante la fase de extensión de 26 semanas de los estudios combinados (semana 26 a semana 52 de los estudios)

Clasificación de sistema de órganos Término preferido	Incidencia de pacientes (%) con reacciones adversas al fármaco	
	T-T ¹ (semana 26 a 52) (N=246)	T-P ² (semana 26 a 52) (N=135)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor en las extremidades	3.3	0.7
Mialgia	1.2	0.0
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Prurito en el lugar de la inyección	2.0	0.0
Edema periférico	2.0	0.0
Eritema en el lugar de la inyección	1.2	0.0
Trastornos del sistema nervioso		
Parestesia	1.6	1.5
Hipoestesia	1.6	0.7
Neuropatía periférica	1.6	1.5
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	2.0	0.7
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	1.6	0.7
Insomnio	1.2	0.0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Prurito	1.2	0.7
Urticaria	1.2	0.0
Sudoración nocturna	1.2	0.0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	1.6	1.5
Sofocos	1.2	0.7

¹T-T = tesamorelin para la semana 0 a 26 y tesamorelin para la semana 26 a 52

²T-P = tesamorelin para la semana 0 a 26 y placebo para la semana 26 a 52

Para los pacientes que continuaron desde la semana 26 a la 52, los niveles medios de glucosa sanguínea en ayunas, insulina en ayunas y HbA_{1c} no fueron diferentes entre los grupos de T-T y T-P.

6.2 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas y péptidos terapéuticos, existe la posibilidad de que se desarrollen anticuerpos contra EGRIFTA[®] in vivo. En ensayos clínicos de fase 3 combinados se detectaron anticuerpos IgG contra tesamorelin en el 49.5 % de los pacientes tratados con EGRIFTA[®] durante 26 semanas y en el 47.4 % de los pacientes que recibieron EGRIFTA[®] durante 52 semanas. En el subconjunto de pacientes con reacciones de hipersensibilidad se detectaron anticuerpos IgG contra tesamorelin en el 85.2 %. Se observó reactividad cruzada a la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (growth hormone-releasing hormone, GHRH) endógena en aproximadamente el 60 % de los pacientes que desarrollaron anticuerpos contra tesamorelin. Los pacientes con y sin anticuerpos IgG contra tesamorelin tuvieron reducciones medias similares en el tejido adiposo visceral (visceral adipose tissue, VAT) y la respuesta del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1), que sugiere la presencia de anticuerpos, no alteró la eficacia de EGRIFTA[®]. En un grupo de pacientes que tenían anticuerpos contra tesamorelin después de 26 semanas de tratamiento (56 %) y que fueron reevaluados 6 meses más tarde, después de interrumpir el tratamiento con EGRIFTA[®], el 18 % aún arrojaba resultados positivos de anticuerpos.

Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra tesamorelin y hGHRH in vitro en la semana 52 en el 10 % y el 5 % de los pacientes tratados con EGRIFTA[®], respectivamente. No parecieron influir en la eficacia, según se demuestra en los cambios comparables en el VAT y el nivel de IGF-1 en pacientes con y sin anticuerpos neutralizantes in vitro.

La incidencia de positividad de anticuerpos observada en un ensayo depende en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología, la manipulación de la muestra, el momento de obtención de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra EGRIFTA[®] y de la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erradas.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Fármacos metabolizados por el citocromo P450

La administración concomitante de EGRIFTA[®] con simvastatina, un sustrato que se metaboliza a través de CYP3A, demostró que EGRIFTA[®] no afectó significativamente los perfiles farmacocinéticos de la simvastatina en sujetos sanos. Este resultado sugiere que EGRIFTA[®] podría no afectar significativamente la actividad de CYP3A. No se han evaluado otras isoenzimas de CYP450 con EGRIFTA[®]. Sin embargo, los datos publicados indican que la GH puede modular la depuración de antipirina mediada por el citocromo P450 (CYP450) en el hombre. Estos datos sugieren que la GH puede alterar la depuración de compuestos conocidos por ser metabolizados por las enzimas hepáticas CYP450 (p. ej., corticosteroides, esteroides sexuales, anticonvulsivos, ciclosporina). Debido a que tesamorelin estimula la producción de GH, se recomienda un control minucioso cuando EGRIFTA[®] se administra en combinación con otros fármacos conocidos por ser metabolizados por las enzimas hepáticas CYP450 (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).

7.2 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11βHSD-1)

Se sabe que la GH inhibe a la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11βHSD-1), una enzima microsomal requerida para la conversión de la cortisona a su metabolito activo, cortisol, en el tejido hepático y adiposo. Debido a que tesamorelin estimula la producción de la GH, los pacientes que reciben reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente pueden requerir un aumento de las dosis de mantenimiento o dosis de estrés luego de iniciar EGRIFTA[®], especialmente en pacientes tratados con acetato de cortisona y prednisona, ya que la conversión de estos fármacos a sus metabolitos biológicamente activos depende de la actividad de 11βHSD-1.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría X del embarazo (*consulte Contraindicaciones [4.4]*).

EGRIFTA[®] está contraindicado en mujeres embarazadas. Durante el embarazo, el tejido adiposo visceral aumenta debido a los cambios metabólicos y hormonales normales. Modificar este cambio fisiológico del embarazo con EGRIFTA[®] no ofrece ningún beneficio conocido y podría provocar daño fetal. La administración de acetato de tesamorelin a ratas durante la organogénesis y la lactancia provocó hidrocefalia en las crías a una dosis aproximadamente dos y cuatro veces mayor que la dosis clínica, respectivamente, en función de la exposición al fármaco medida (AUC). Si ocurre un embarazo, discontinuar la terapia con EGRIFTA[®]. Si se usa el fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

La administración de acetato de tesamorelin a ratas durante la organogénesis y la lactancia provocó hidrocefalia en las crías a una dosis aproximadamente dos y cuatro veces mayor que la dosis clínica, respectivamente, en función de la exposición al fármaco medida (AUC). La dosis real en animales fue de 1.2 mg/kg. Durante la organogénesis, dosis más bajas, aproximadamente 0.1 a 1 vez mayores que la dosis clínica, causaron un retraso en la osificación craneal en ratas. Las dosis reales en animales fueron de 0.1 a 0.6 mg/kg. No ocurrieron efectos adversos en el desarrollo en conejos que recibieron dosis aproximadamente hasta 500 veces mayores que la dosis clínica.

8.3 Madres en período de lactancia

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por VIH en los Estados Unidos no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de contagio posnatal de la infección por VIH-1. Debido tanto al potencial de contagio de la infección con VIH-1 como a las reacciones adversas graves en los lactantes, se debe indicar a las madres que reciben EGRIFTA[®] que no amamenten.

Se desconoce si EGRIFTA[®] se excreta en la leche humana. La administración de acetato de tesamorelin a ratas durante la organogénesis y la lactancia provocó hidrocefalia en las crías a una dosis aproximadamente dos y cuatro veces mayor que la dosis clínica, respectivamente, en función de la exposición al fármaco medida (AUC). La dosis real en animales fue de 1.2 mg/kg.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos. EGRIFTA[®] no se debe usar en niños con epífisis abiertas, entre quienes el exceso de GH y IGF-1 puede provocar aceleración del crecimiento lineal y crecimiento excesivo.

8.5 Uso geriátrico

No existe información sobre el uso de EGRIFTA[®] en pacientes mayores de 65 años de edad con VIH y lipodistrofia.

8.6 Insuficiencia renal y hepática

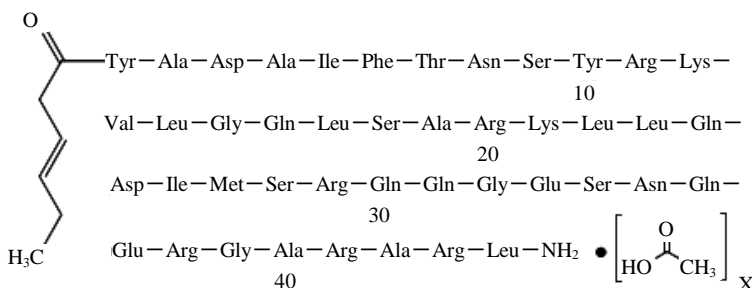
No se ha establecido la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de EGRIFTA[®] en pacientes con disfunción renal o hepática.

10 SOBREDOSIS

No se dispone de datos de sobredosis.

11 DESCRIPCIÓN

EGRIFTA[®] contiene tesamorelin (como sal de acetato), un análogo del factor de liberación de la hormona de crecimiento (GRF) humana. El precursor peptídico del acetato de tesamorelin se produce en forma sintética y está compuesto por la secuencia de aminoácidos 44 del GRF humano. El acetato de tesamorelin se produce adhiriendo una porción de hexenoil, una cadena C6 con una doble unión en la posición 3, al residuo de tirosina en la parte N-terminal de la molécula. La fórmula molecular del acetato de tesamorelin es $C_{221}H_{366}N_{72}O_{67}S \cdot x C_2H_4O_2$ ($x \approx 7$) y su peso molecular (base libre) es de 1535.9 daltones. La fórmula estructural del acetato de tesamorelin es:



EGRIFTA[®] es un polvo liofilizado estéril, de color blanco a blanquecino, sin conservantes para inyección subcutánea. Después de la reconstitución con el diluyente suministrado (agua estéril para inyección, USP), una solución de EGRIFTA[®] es transparente e incolora. Cada frasco de dosis única de EGRIFTA[®] contiene 1 mg de tesamorelin como base libre (1.1 mg de acetato de tesamorelin, anhidro) y el siguiente ingrediente inactivo: 50 mg de manitol, USP.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

In vitro, tesamorelin se une y estimula a los receptores de GRF humanos con potencia similar al GRF endógeno (*consulte Farmacología clínica [12.2]*).

El factor de liberación de la hormona de crecimiento (GRF), también conocido como hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), es un péptido hipotálmico que actúa en las células somatotropas pituitarias para estimular la síntesis y la liberación pulsátil de la hormona de crecimiento endógena (GH), que es anabólica y lipolítica. La GH ejerce sus efectos interactuando con receptores específicos en una variedad de células diana, incluidos condrocitos, osteoblastos, miocitos, hepatocitos y adipocitos, lo cual provoca una gran cantidad de efectos farmacodinámicos. Algunos, pero no todos estos efectos, son mediados principalmente por el IGF-1 producido en el hígado y en los tejidos periféricos.

12.2 Farmacodinámica

Efectos en los niveles de IGF-1 e IGFBP-3

Tesamorelin estimula la secreción de la hormona de crecimiento y posteriormente aumenta los niveles de IGF-1 y de la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP-3) (*consulte Estudios clínicos [14]*).

Otras hormonas pituitarias

No se observaron cambios clínicamente significativos en los niveles de otras hormonas pituitarias, incluidas la hormona estimuladora de la tiroides (thyroid-stimulating hormone, TSH), la hormona luteinizante (luteinizing hormone, LH), la hormona adrenocorticotrópica (adrenocorticotropic hormone, ACTH) y la prolactina, en sujetos que recibieron EGRIFTA[®] en ensayos clínicos de fase 3.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Se determinó que la biodisponibilidad absoluta de EGRIFTA[®] luego de la administración subcutánea de una dosis de 2 mg es inferior al 4 % en sujetos adultos sanos. La farmacocinética de dosis únicas y múltiples de EGRIFTA[®] se ha caracterizado en sujetos sanos y pacientes infectados por VIH sin lipodistrofia luego de la administración subcutánea de 2 mg.

Los valores medios [coeficiente de variación [coefficient of variation, CV]] de la medida de absorción (AUC) para tesamorelin fueron 634.6 (72.4) y 852.8 (91.9) pg.h/ml en sujetos sanos y pacientes infectados por VIH, respectivamente, luego de la administración subcutánea de una dosis única de EGRIFTA[®] de 2 mg. Los valores de concentración máxima media de tesamorelin (CV) ($C_{m\acute{a}x}$) fueron 2874.6 (43.9) pg/ml en sujetos sanos y 2822.3 (48.9) pg/ml en pacientes infectados por VIH. La mediana de la concentración plasmática máxima de tesamorelin ($t_{m\acute{a}x}$) fue de 0.15 h en ambas poblaciones.

Distribución

El volumen de distribución medio (\pm desviación estándar [standard deviation, SD]) de tesamorelin luego de la administración subcutánea de una dosis única fue de 9.4 ± 3.1 l/kg en sujetos sanos y 10.5 ± 6.1 l/kg en pacientes infectados por VIH.

Metabolismo

No se han realizado estudios de metabolismo formales en seres humanos.

Eliminación

La media de la vida media de eliminación ($T_{1/2}$) de tesamorelin fue de 26 y 38 minutos en sujetos sanos y pacientes infectados por VIH, respectivamente, luego de la administración subcutánea durante 14 días consecutivos.

Interacciones medicamentosas

Simvastatina

El efecto de la administración de dosis múltiples de EGRIFTA[®] (2 mg) en la farmacocinética de simvastatina y ácido de simvastatina se evaluó en sujetos sanos. La administración concomitante de EGRIFTA[®] y simvastatina (un sustrato de CYP3A sensible) provocó una disminución del 8 % en la medida de absorción (AUC_{inf}) y un aumento del 5 % en la tasa de absorción ($C_{m\acute{a}x}$) de simvastatina. Para el ácido de simvastatina, hubo una disminución del 15 % en el AUC_{inf} y una disminución del 1 % en la $C_{m\acute{a}x}$ (consulte *Interacciones medicamentosas* [7.1]).

Ritonavir

El efecto de la administración de dosis múltiples de EGRIFTA[®] (2 mg) en la farmacocinética de ritonavir se evaluó en sujetos sanos. La administración concomitante de EGRIFTA[®] con ritonavir provocó una disminución del 9 % en el AUC_{inf} y una disminución del 11 % en la $C_{m\acute{a}x}$ de ritonavir (consulte *Interacciones medicamentosas*).

Poblaciones específicas

No se ha establecido la farmacocinética de tesamorelin en pacientes con disfunción renal o hepática, en pacientes pediátricos o en pacientes de edad avanzada.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de por vida en roedores con acetato de tesamorelin. No se reveló potencial de mutagenicidad del acetato de tesamorelin en una batería de pruebas que incluyeron la inducción de mutaciones genéticas en bacterias (prueba Ames), mutaciones genéticas en células de mamíferos cultivadas in vitro (células de hámster CHOK1) y daño cromosómico en animales intactos (células de médula ósea en ratones). No se observaron efectos en la fertilidad en ratas macho y hembra luego de la administración de acetato de tesamorelin en dosis de hasta 0.6 mg/kg (aproximadamente equivalentes a la exposición clínica) durante 28 días en machos y 14 días en

hembras. En el estudio de toxicidad de 26 semanas, las hembras que recibieron dosis aproximadamente entre 16 y 25 veces mayores que la dosis clínica tuvieron más probabilidades de estar en diestro.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se realizaron dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes infectados por VIH con lipodistrofia y exceso de grasa abdominal (lipohipertrofia abdominal). Ambos estudios (Estudio 1 y 2) consistieron en una fase principal de 26 semanas y una fase de extensión de 26 semanas. Los principales criterios de inclusión fueron la edad de 18 a 65 años, una circunferencia de cintura de ≥ 95 cm (37.4 pulgadas), una relación de cintura a cadera de ≥ 0.94 para los hombres y ≥ 94 cm (37.0 pulgadas) y ≥ 0.88 para las mujeres, respectivamente, y una glucosa sanguínea en ayunas (fasting blood glucose, FBG) < 150 mg/dl (8.33 mmol/l). Los criterios de exclusión principales incluyeron el IMC ≤ 20 kg/m², diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, si el paciente recibía tratamiento previo con insulina o con agentes hipoglucémicos o sensibilizadores de la insulina orales, antecedentes de neoplasia maligna e hipopituitarismo. Los pacientes recibían un régimen antirretroviral estable durante al menos 8 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión/exclusión fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir 2 mg de EGRIFTA[®] o placebo por vía subcutánea todos los días durante 26 semanas. La evaluación de eficacia principal para cada uno de estos estudios fue el cambio porcentual desde el inicio a la semana 26 (fase principal) en el tejido adiposo visceral (VAT), según lo evaluado mediante exploración por tomografía computarizada (CT) al nivel vertebral L4-L5. Los criterios de valoración secundarios incluyeron cambios desde el inicio en los resultados informados por el paciente en relación con imagen corporal, triglicéridos, relación de colesterol total con colesterol HDL, niveles de IGF-1 y parámetros de seguridad. Otros criterios de valoración incluyeron cambios desde el inicio en la circunferencia de la cintura, el tejido subcutáneo abdominal (abdominal subcutaneous tissue, SAT), grasa del tronco y masa corporal magra. En ambos estudios, los pacientes tratados con EGRIFTA[®] que completaron el período de tratamiento de 26 semanas fueron aleatorizados nuevamente a la terapia a ciego con placebo o 2 mg de EGRIFTA[®] todos los días por un período de tratamiento adicional de 26 semanas (fase de extensión) para evaluar el mantenimiento de la reducción del VAT y recopilar datos de seguridad a largo plazo. Para la inclusión en los estudios de fase de extensión, los sujetos debían haber completado la fase principal con FBG ≤ 150 mg/dl.

Fase principal (inicio a la semana 26):

Estudio 1

Este estudio aleatorizó a 412 pacientes infectados por VIH con lipodistrofia y exceso de grasa abdominal para recibir EGRIFTA[®] (N=273) o placebo (N=137). Al inicio para los dos grupos combinados, la edad media era de 48 años; el 86 % eran hombres; el 75 % eran blancos, el 14 % eran negros/afroamericanos y el 8 % eran hispanos; el peso medio era de 90 kg; el IMC medio era de 29 kg/m²; la circunferencia media de la cintura era de 104 cm; la circunferencia media de la cadera era de 100 cm; el VAT medio era de 176 cm²; el recuento de células CD4 medio era de 606 células/mm³; el 69 % tenía carga viral no detectable (<50 copias/ml); y el 33.7 % aleatorizado a EGRIFTA[®] y el 36.6 % aleatorizado a placebo tenía deficiencia de tolerancia a la glucosa, mientras que el 5.6 % aleatorizado a EGRIFTA[®] y el 6.7 % aleatorizado a placebo tenía diabetes mellitus controlada por la dieta. La tasa de cumplimiento de la semana 26 en el Estudio 1 fue del 80 %.

Estudio 2

Este estudio aleatorizó a 404 pacientes infectados por VIH con lipodistrofia y exceso de grasa abdominal para recibir EGRIFTA[®] (N=270) o placebo (N=126). Al inicio para los dos grupos combinados, la edad media era de 48 años; el 84 % eran hombres; el 77 % eran blancos, el 12 % eran negros/afroamericanos y el 9 % eran hispanos; el peso medio era de 88 kg; el IMC medio era de 29 kg/m²; la circunferencia media de la cintura era de 105 cm; la circunferencia media de la cadera era de 100 cm; el VAT medio era de 189 cm²; el recuento de células CD4 medio era de 592 células/mm³; el 83 % tenía carga viral no detectable (<50 copias/ml); y el 44.1 % aleatorizado a EGRIFTA[®] y el 39.7 % aleatorizado a placebo tenía deficiencia de tolerancia a la glucosa, mientras que el 9.3 % aleatorizado a EGRIFTA[®] y el 9.5 % aleatorizado a placebo tenía diabetes mellitus controlada por la dieta. La tasa de cumplimiento de la semana 26 en el Estudio 2 fue del 74 %.

En las Tablas 3 y 4 se presentan los resultados de las fases principales de los Estudios 1 y 2.

Tabla 3: Cambios desde el inicio a la semana 26 en el tejido adiposo visceral (cm²) por grupo de tratamiento (población con intención de tratar con extrapolación de la última observación realizada)

FASE PRINCIPAL (inicio a la semana 26)				
	Estudio 1		Estudio 2	
	EGRIFTA[®] (N=273)	Placebo (N=137)	EGRIFTA[®] (N=270)	Placebo (N=126)
Inicio (cm²)	178 (77)	171 (77)	186 (87)	195 (95)
Cambio (cm²)	-27	4	-21	-0
Media de la diferencia en el tratamiento (CI del 95 %)	-31 (-39,-24)		-21 (-29,-12)	
Media del cambio (%)¹	-18	2	-14	-2
Media de la diferencia en el tratamiento (CI del 95 %)¹	-20 (-24, -15)		-12 (-16, -7)	

Los datos iniciales se expresan como media (SD); el cambio se refiere a las medias de mínimos cuadrados (least-squares mean, LSM); CI: intervalo de confianza.

¹ Resultados derivados del modelo estadístico: $\text{Ln}(\text{VAT semana 26}/\text{VAT inicio}) = \text{Ln}(\text{VAT inicio}) +$ grupo de tratamiento

Tabla 4: Cambios desde el inicio a la semana 26 en IGF-1, IGFBP-3, peso y circunferencia de la cintura por grupo de tratamiento (población con intención de tratar con extrapolación de la última observación realizada)

FASE PRINCIPAL (inicio a la semana 26)					
		Estudio 1		Estudio 2	
		EGRIFTA [®] (N=273)	Placebo (N=137)	EGRIFTA [®] (N=270)	Placebo (N=126)
IGF-1 (ng/ml)	Inicio	161 (59)	168 (75)	146 (66)	149 (59)
	Cambio	107	-15	108	3
	Media de la diferencia en el tratamiento (CI del 95 %)	122 (101, 141)		105 (85, 126)	
IGFBP-3 (mg/l)	Inicio	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)
	Cambio	0.4	-0.2	0.8	-0.0
	Media de la diferencia en el tratamiento (CI del 95 %)	0.6 (0.5, 0.8)		0.8 (0.5, 1.0)	
Peso (kg)	Inicio	90 (14)	90 (14)	89 (14)	87 (16)
	Cambio	-0.4	0.0	0.5	0.3
	Media de la diferencia en el tratamiento (CI del 95 %)	-0.4 (-1.3, 0.5)		0.2 (-0.7, 1.3)	
Circunferencia de la cintura (cm)	Inicio	104 (10)	105 (9)	105 (9)	105 (9)
	Cambio	-3 (5)	-1 (4)	-2 (5)	-1 (5)
	Media de la diferencia en el tratamiento (CI del 95 %)	-2 (-2.8, -0.9)		-1 (-2.5, -0.3)	

Los datos iniciales se expresan como media (SD); el cambio se refiere a las medias de mínimos cuadrados (LSM); CI: intervalo de confianza.

Un análisis de subgrupos por sexo demostró que no hubo diferencias significativas en el cambio porcentual desde el inicio en el tejido adiposo visceral (VAT) y las respuestas del IFG-1, respectivamente, entre hombres y mujeres.

En la semana 26, el tratamiento con EGRIFTA[®] provocó una reducción desde el inicio en la grasa del tronco media de 1.0 kg en el Estudio 1 y 0.8 kg en el Estudio 2, respectivamente (comparada con un aumento de 0.4 kg en el Estudio 1 y de 0.2 kg en el Estudio 2, respectivamente, en pacientes que recibían placebo). El tratamiento con EGRIFTA[®] provocó un aumento desde el inicio en la masa corporal magra media de 1.3 kg en el Estudio 1 y de 1.2 kg en el Estudio 2, respectivamente (comparado con una disminución de 0.2 kg en el Estudio 1 y 0.03 kg en el Estudio 2, respectivamente, en pacientes que recibían placebo).

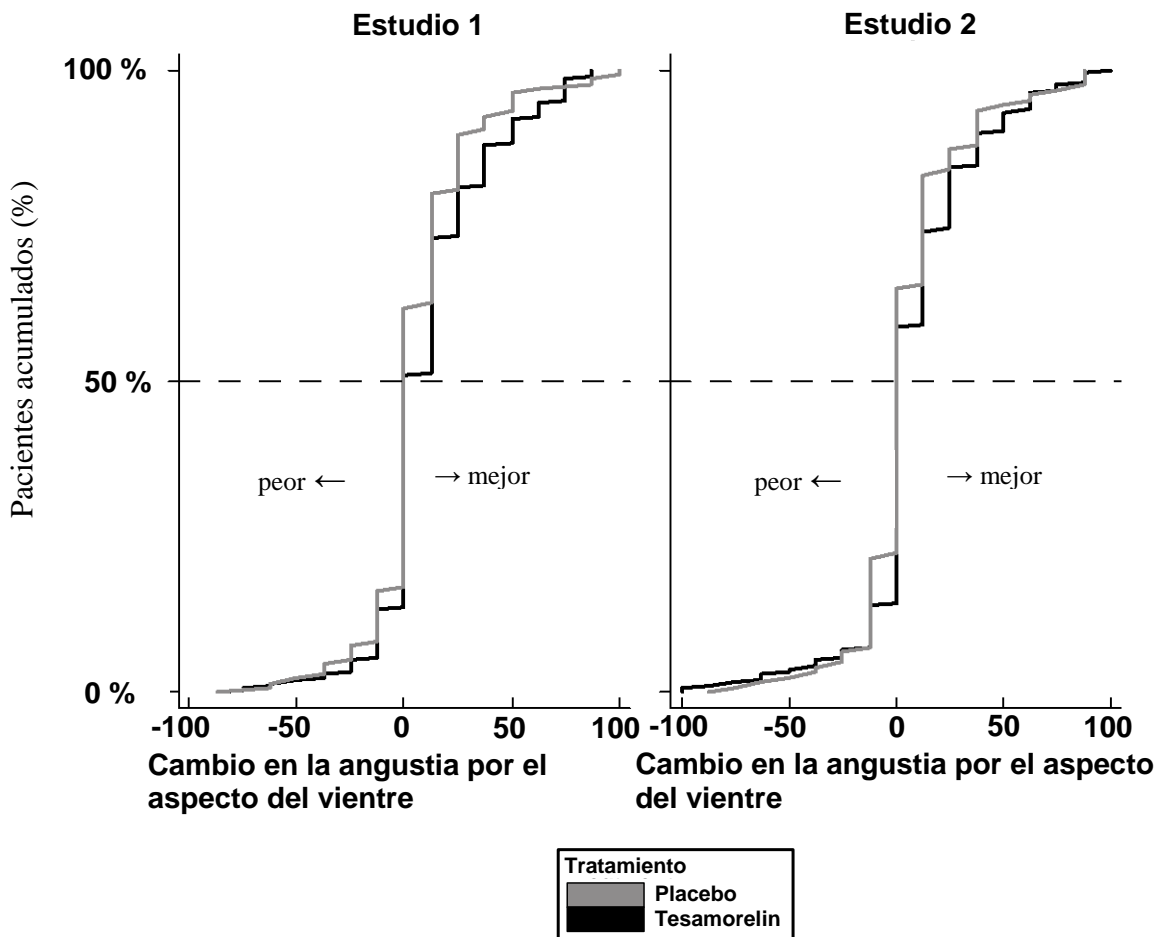
En promedio, no hubo efectos adversos de EGRIFTA® en los lípidos o el tejido adiposo subcutáneo (SAT). EGRIFTA® no afectó en forma adversa la efectividad antirretroviral, como niveles circulantes medios de recuentos de CD4 o ARN del VIH-1 (carga viral).

Resultados informados por el paciente

Los pacientes calificaron el grado de angustia asociado con el aspecto del vientre en una escala de calificación de 9 puntos que luego se transformó a un puntaje de 0 (extremadamente penoso y angustiante) a 100 (extremadamente alentador). Un puntaje de 50 indicaba un sentimiento neutro (de ninguna de las dos formas). Un cambio positivo en el puntaje del inicio indicaba una mejora, es decir, menos angustia.

La distribución de respuesta acumulativa (cambio desde el inicio a la semana 26) se muestra en la Figura 1 para ambos grupos de tratamiento. Una curva desviada a la derecha en esta escala indica un mayor porcentaje de pacientes que informaron mejora.

Figura 1. Distribución de respuesta acumulativa de angustia por el aspecto del vientre



Fase de extensión (semanas 26 a 52):

En la fase de extensión doble ciego, los pacientes que recibían EGRIFTA[®] y completaron la fase principal de 26 semanas fueron aleatorizados nuevamente para recibir 2 mg de EGRIFTA[®] o placebo.

Estudio 1

Este estudio aleatorizó nuevamente a 207 pacientes infectados por VIH con lipodistrofia que completaron el tratamiento con EGRIFTA[®] en la fase principal para recibir EGRIFTA[®] (N=154) o placebo (N=50) por otras 26 semanas (relación de aleatorización de 3:1). Al inicio (semana 26) para los dos grupos combinados, la edad media era de 48 años; el 88 % eran hombres; el 78 % eran blancos, el 12 % eran negros/afroamericanos y el 8 % eran hispanos; el peso medio era de 90 kg; el IMC medio era de 29 kg/m²; la circunferencia media de la cintura era de 102 cm; la circunferencia media de la cadera era de 100 cm; el VAT medio era de 145 cm²; el recuento de células CD4 medio era de 639 células/mm³; el 68 % tenía carga viral no detectable (<50 copias/ml); y para los pacientes tratados con EGRIFTA[®] que completaron el período de tratamiento de 26 semanas que fueron aleatorizados nuevamente a EGRIFTA[®] (grupo T-T) o aleatorizados nuevamente a placebo, el 36.6 % y el 32.0 %, respectivamente, tenía deficiencia de tolerancia a la glucosa, mientras que el 2.0 % aleatorizado nuevamente a EGRIFTA[®] y el 6.0 % aleatorizado nuevamente a placebo tenía diabetes mellitus controlada por la dieta. La tasa de cumplimiento para pacientes aleatorizados en la fase de extensión del Estudio 1 fue del 83 %.

Estudio 2

Este estudio aleatorizó nuevamente a 177 pacientes infectados por VIH con lipodistrofia que completaron el tratamiento con EGRIFTA[®] en la fase principal para recibir EGRIFTA[®] (N=92) o placebo (N=85) por otras 26 semanas (relación de aleatorización de 1:1). Al inicio (semana 26) para los dos grupos combinados, la edad media era de 48 años; el 90 % eran hombres; el 84 % eran blancos, el 9 % eran negros/afroamericanos y el 7 % eran hispanos; el peso medio era de 89 kg; el IMC medio era de 28 kg/m²; la circunferencia media de la cintura era de 105 cm; la circunferencia media de la cadera era de 100 cm; el VAT medio era de 172 cm²; el recuento de células CD4 medio era de 579 células/mm³; el 82 % tenía carga viral no detectable (<50 copias/ml); y para los pacientes tratados con EGRIFTA[®] que completaron el período de tratamiento de 26 semanas que fueron aleatorizados nuevamente a EGRIFTA[®] (grupo T-T) o aleatorizados nuevamente a placebo, el 48.9 % y el 50.6 %, respectivamente, tenía deficiencia de tolerancia a la glucosa, mientras que el 4.3 % aleatorizado nuevamente a EGRIFTA[®] y el 12.9 % aleatorizado nuevamente a placebo tenía diabetes mellitus controlada por la dieta. La tasa de cumplimiento para pacientes aleatorizados en la fase de extensión del Estudio 2 fue del 81 %.

En las Tablas 5 y 6 se presentan los resultados de las fases de extensión de los Estudios 1 y 2.

Tabla 5: Cambios desde el inicio de la semana 26 a la semana 52 en el tejido adiposo visceral (cm²) por grupo de tratamiento (población con intención de tratar con extrapolación de la última observación realizada)

FASE DE EXTENSIÓN (semanas 26 a 52)				
	Estudio 1		Estudio 2	
	T-T ¹ (Semana 26 a 52) (N=154)	T-P ² (Semana 26 a 52) (N=50)	T-T ¹ (Semana 26 a 52) (N=92)	T-P ² (Semana 26 a 52) (N=85)
Semana 26 (cm ²)	145 (72)	144 (72)	166 (89)	177 (88)
Cambio (cm ²)	3	25	-11	24
Media de la diferencia en el tratamiento (CI del 95 %)	-22 (-34, -10)		-35 (-48, -22)	
Media del cambio (%) ³	0	22	-5	16
Media de la diferencia en el tratamiento (CI del 95 %) ³	-17 (-24, -10)		-18 (-24, -11)	

Los datos iniciales de la semana 26 se expresan como media (SD). El cambio se refiere a la media de mínimos cuadrados (LSM); CI: intervalo de confianza.

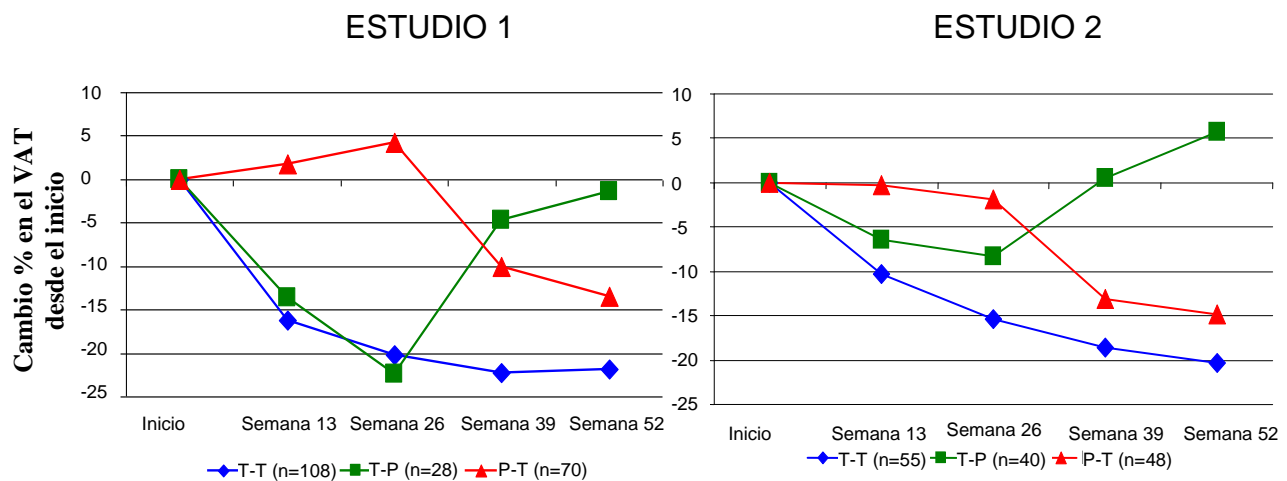
¹T-T = tesamorelin para las semanas 0 a 26 y tesamorelin para las semanas 26 a 52

²T-P = tesamorelin para las semanas 0 a 26 y placebo para las semanas 26 a 52

³ Resultados derivados del modelo estadístico: $\text{Ln}(\text{VAT semana 52/semana 26}) = \text{Ln}(\text{VAT semana 26}) + \text{grupo de tratamiento}$

La Figura 2 muestra el cambio porcentual en el VAT desde el inicio (semana 0) a través del tiempo hasta las 52 semanas en pacientes que completaron el estudio.

Figura 2. Cambio porcentual en el VAT desde el inicio con el paso del tiempo



Los datos de la Figura 2 se expresan como valores medios. T-T (tesamorelin a tesamorelin) se refiere al grupo de pacientes que recibió tesamorelin para las semanas 0 a 26 y fueron aleatorizados nuevamente a tesamorelin para las semanas 26 a 52. T-P (tesamorelin a placebo) se refiere al grupo de pacientes que recibió tesamorelin para las semanas 0 a 26 y fueron aleatorizados nuevamente a placebo para las semanas 26 a 52. P-T (placebo a tesamorelin) se refiere al grupo de pacientes que recibió placebo para las semanas 0 a 26 y cambiaron a tesamorelin (tratados a etiqueta abierta) para las semanas 26 a 52.

Tabla 6: Cambios desde el inicio a la semana 26 a la semana 52 en IGF-1, IGFBP-3, peso y circunferencia de la cintura por grupo de tratamiento (población con intención de tratar con extrapolación de la última observación realizada)

FASE DE EXTENSIÓN (semanas 26 a 52)					
		Estudio 1		Estudio 2	
		T-T ¹ (Semana 26 a 52) (N=154)	T-P ² (Semana 26 a 52) (N=50)	T-T ¹ (Semana 26 a 52) (N=92)	T-P ² (Semana 26 a 52) (N=85)
IGF-1 (ng/ml)	Semana 26	291 (124)	281 (105)	280 (134)	269 (110)
	Cambio	-59	-137	-25	-135
	Media de la diferencia en el tratamiento (CI del 95 %)	78 (50, 106)		110 (87, 134)	
IGFBP-3 (mg/l)	Semana 26	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)
	Cambio	-0.2	-0.5	-0.3	-0.9
	Media de la diferencia en el tratamiento (CI del 95 %)	0.3 (-0.0, 0.6)		0.6 (0.3, 0.9)	
Peso (kg)	Semana 26	89 (14)	92 (17)	89 (13)	90 (14)
	Cambio	0.2%	0.6	-0.5	0.1
	Media de la diferencia en el tratamiento (CI del 95 %)	-0.4 (-2, 1)		-0.6 (-2, 1)	
Circunferencia de la cintura (cm)	Semana 26	101 (10)	102 (12)	101 (9)	103 (11)
	Cambio	-0.2	2.4	-1.1	0.2%
	Media de la diferencia en el tratamiento (CI del 95 %)	-2.6 (-4, -1)		-1.3 (-2, 0)	

Los datos iniciales de la semana 26 se expresan como media (SD); el cambio se refiere a la media de mínimos cuadrados (LSM); CI: intervalo de confianza.

¹T-T = tesamorelin para la semana 0 a 26 y tesamorelin para la semana 26 a 52

²T-P = tesamorelin para la semana 0 a 26 y placebo para la semana 26 a 52

Los pacientes tratados con EGRIFTA[®] durante 52 semanas (grupo T-T) no demostraron cambios entre las semanas 26 y 52 en la grasa del tronco media (aumento de 0.1 kg en el Estudio 1 y disminución de 0.5 kg en el Estudio 2, respectivamente, en comparación con un aumento de 1.4 kg en pacientes en el grupo de T-P en el Estudio 1 y un aumento de 1.09 kg en el Estudio 2, respectivamente), ni hubo un cambio desde el inicio de la semana 26 en la masa corporal magra media (disminución de 0.1 kg en el Estudio 1 y aumento de 0.1 kg en el Estudio 2, respectivamente, en comparación con una disminución de 1.8 kg en pacientes en el grupo de T-P en el Estudio 1 y una disminución de 1.7 kg en el Estudio 2, respectivamente).

No hubo efectos adversos de EGRIFTA[®] en los lípidos o el tejido adiposo subcutáneo (SAT). EGRIFTA[®] no afectó en forma adversa la efectividad antirretroviral, como niveles circulantes medios de recuentos de CD4 o ARN del VIH-1 (carga viral).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

EGRIFTA[®] (tesamorelin inyectable) se suministra como polvo liofilizado estéril, de color blanco a blanquecino. Cada frasco de dosis única de EGRIFTA[®] contiene 1 mg de tesamorelin como base libre (1.1 mg de acetato de tesamorelin, anhidro) y el siguiente ingrediente inactivo: 50 mg de manitol, USP.

EGRIFTA[®] está disponible en un paquete que incluye dos cajas. Una caja contiene 60 frascos de 1 mg cada uno de EGRIFTA[®] y una segunda caja contiene 30 frascos de 10 ml de dosis única de diluyente para la reconstitución (agua estéril para inyección, USP), jeringas desechables y agujas suficientes para un suministro para 30 días.

Después de la reconstitución con agua estéril para inyección, USP, la concentración de la solución reconstituida es de 1 mg/ml y debe inyectarse de inmediato.

Los frascos de EGRIFTA[®] deben protegerse de la luz y conservarse en la caja original hasta el momento de usarlos. EGRIFTA[®] no reconstituido debe almacenarse a temperatura refrigerada, entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). El diluyente para la reconstitución (agua estéril para inyección, USP), las jeringas y agujas deben almacenarse a una temperatura ambiente controlada entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F).

Las jeringas y las agujas son para un solo uso por parte de un solo paciente y nunca se deben compartir entre los pacientes.

NDC 62064-011-60

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Consulte la ficha técnica con información para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso).

- Retención de líquidos (5.3): advertir a los pacientes que el tratamiento con EGRIFTA[®] puede causar síntomas que coinciden con la retención de líquidos, entre ellos, edema, artralgia y síndrome del túnel carpiano. Estas reacciones son transitorias o se resuelven con la discontinuación del tratamiento.
- Reacciones de hipersensibilidad (5.5): advertir a los pacientes que pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, urticaria) durante el tratamiento con EGRIFTA[®]. Aconsejar a los pacientes solicitar atención médica sin demora y discontinuar el tratamiento con EGRIFTA[®] de inmediato.
- Reacciones en el lugar de la inyección (5.6): advertir a los pacientes de la posibilidad de que ocurran reacciones en el lugar de la inyección, entre ellas, eritema, prurito, dolor, irritación y moretones en el lugar de la inyección. Para reducir la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección, aconsejar a los pacientes alternar el lugar de la inyección.
- Aconsejar a los pacientes que nunca deben compartir una jeringa de EGRIFTA[®] con otra persona, aunque cambien la aguja. Compartir jeringas o agujas entre pacientes puede implicar un riesgo de contagio de la infección.

Embarazo

Asesorar a las mujeres que discontinúen EGRIFTA[®] si ocurre un embarazo, ya que el fármaco no ofrece ningún beneficio conocido a mujeres embarazadas y podría provocar daño fetal (*consulte Contraindicaciones [4.4] y Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

Madres en período de lactancia

Debido tanto al potencial de contagio de la infección por VIH-1 como a las reacciones adversas graves en los lactantes, se debe indicar a las madres que reciben EGRIFTA[®] que no amamenten (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.3]*).



EGRIFTA[®] es una marca registrada de Theratechnologies Inc.

Distribuido por: Theratechnologies Inc., Montreal, Québec, Canadá H3A 1T8

Revisado: 07/2018