

Acthar® Gel

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ACTHAR® GEL de forma segura y eficaz. Sírvase consultar la información para la prescripción completa de ACTHAR GEL.

ACTHAR GEL (repository corticotropin injection) para administración intramuscular o subcutánea. Aprobación inicial en los EE. UU.: 1952

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

- Advertencias y precauciones, Potencial inmunógeno (5.10) 10/2021
- Advertencias y precauciones, Uso durante el embarazo (5.14) - eliminación 10/2021

INDICACIONES Y USO

- Acthar Gel está indicado en monoterapia para el tratamiento de los espasmos infantiles en lactantes y niños menores de 2 años. (1.1)
- Acthar Gel está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones de la esclerosis múltiple en los adultos. (1.2)
- Acthar Gel se puede utilizar en las siguientes enfermedades: reumáticas (1.3); del colágeno (1.4); dermatológicas (1.5); estados alérgicos (1.6); oftálmicas (1.7); respiratorias (1.8); y estado edematoso (1.9).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- En el tratamiento de los espasmos infantiles, la dosis recomendada es de 150 U/m² dividida en dos inyecciones intramusculares de 75 U/m² al día. Después de 2 semanas de tratamiento debe reducirse gradualmente la dosis durante un período de 2 semanas hasta suspender el tratamiento. (2.1)
- En el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple se pueden administrar por vía intramuscular o subcutánea entre 80 y 120 unidades diarias durante 2 a 3 semanas. Quizá sea necesario disminuir progresivamente la dosis. (2.2)
- En el tratamiento de otros trastornos y enfermedades, la posología debe individualizarse en función de la enfermedad que se esté tratando y el estado médico del paciente. Quizá sea necesario disminuir progresivamente la dosis. (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS

- Vial multidosis de 5 ml con 80 unidades USP por ml. (3)

CONTRAINDICACIONES

Acthar Gel está contraindicado:

- para administración intravenosa; (4)
- en lactantes menores de 2 años en los que se sospechen infecciones congénitas; (4)
- en administración concomitante con vacunas de microorganismos vivos o atenuados, en pacientes que reciban dosis inmunodepresoras de Acthar Gel (4)
- En pacientes con esclerodermia, osteoporosis, micosis sistémicas, herpes simple ocular, cirugía reciente, antecedentes o presencia de úlcera péptica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial no controlada, insuficiencia adrenocortical primaria, hiperfunción adrenocortical o hipersensibilidad a proteínas de origen porcino (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Infecciones: Aumento de la propensión a nuevas infecciones y del riesgo de exacerbación, diseminación o reactivación de infecciones latentes. Podrían quedar enmascarados los signos y síntomas infecciosos. (5.1)
- Insuficiencia suprarrenal tras un tratamiento prolongado: Al suspender el tratamiento debe mantenerse la vigilancia de los pacientes por los posibles efectos de inhibición del eje hipotálamo-hipofísico-suprarrenal. (5.2)

- Síndrome de Cushing: Puede presentarse tras un tratamiento prolongado. Debe mantenerse la vigilancia ante los posibles signos y síntomas. (5.2)
- Hipertensión arterial, retención hidrosalina e hipopotasemia: Deben vigilarse la presión sanguínea y las concentraciones de sodio y potasio. (5.3)
- Enmascaramiento de los síntomas de otras enfermedades o trastornos subyacentes: Debe mantenerse la vigilancia de posibles signos de otras enfermedades o trastornos subyacentes que puedan quedar enmascarados. (5.5)
- Perforación y hemorragia gastrointestinales: Existe riesgo de úlcera y hemorragia gástricas, así como un mayor riesgo de perforación en pacientes con ciertos trastornos gastrointestinales. Los signos y síntomas podrían quedar enmascarados. Debe mantenerse la vigilancia ante posibles signos de perforación y hemorragia. (5.6)
- Alteraciones conductuales y anímicas: Por ejemplo, euforia, insomnio, fluctuaciones anímicas, cambios de la personalidad, depresión grave y psicosis. Los trastornos existentes podrían empeorar. (5.7)
- Comorbilidades: Los síntomas de diabetes y *miastenia gravis* pueden empeorar con el tratamiento. (5.8)
- Efectos oftálmicos: Debe mantenerse la vigilancia ante posibles cataratas, infecciones y glaucoma. (5.9)
- Potencial inmunógeno: La aparición de anticuerpos neutralizantes con el tratamiento crónico puede provocar pérdida de la actividad de la ACTH endógena. (5.10)
- Uso en pacientes con hipotiroidismo o cirrosis hepática: Puede provocar un aumento del efecto. (5.11)
- Efectos negativos sobre el crecimiento y el desarrollo físico: Debe mantenerse la vigilancia en los pacientes pediátricos que reciban tratamiento prolongado. (5.12)
- Disminución de la densidad ósea: Debe mantenerse la vigilancia ante una posible osteoporosis en los pacientes que reciban tratamiento prolongado. (5.13)

REACCIONES ADVERSAS

- Reacciones adversas reportadas a menudo con Acthar Gel tras su comercialización son: reacción en el lugar de la inyección, trastornos asténicos (que incluyen cansancio, malestar general, astenia y letargo), retención de líquidos (que incluye edema periférico), insomnio, cefalea y aumento de la glucemia. (6.2)
- Las reacciones adversas más frecuentes (5 % o más en el grupo con la posología recomendada de dos veces al día) en el tratamiento de los espasmos infantiles son: mayor riesgo de infecciones, convulsiones, hipertensión arterial, irritabilidad y piroxia. (6.1)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Mallinckrodt al 1-800-844-2830 o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Acthar Gel puede acentuar la pérdida de electrolitos asociada al uso de diuréticos. (7)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Uso pediátrico: El uso prolongado de Acthar Gel en niños puede inhibir el crecimiento óseo. Si es necesario usarlo, debe administrarse de manera intermitente y bajo observación estrecha. (5.12, 5.13 y 8.4)
- Embarazo: Puede causar daño fetal (8.1)

Véase la **ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE** en el apartado 17 y la Guía del medicamento aprobada por la FDA.

Revisado en: 10/2021

INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Espasmos infantiles
- 1.2 Esclerosis múltiple
- 1.3 Trastornos reumáticos
- 1.4 Colagenopatías
- 1.5 Enfermedades dermatológicas
- 1.6 Estados alérgicos
- 1.7 Enfermedades oftálmicas
- 1.8 Enfermedades respiratorias
- 1.9 Estado edematoso

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología específica recomendada para los espasmos infantiles en lactantes y niños menores de 2 años
- 2.2 Posología recomendada para el tratamiento de las exacerbaciones agudas en adultos con esclerosis múltiple
- 2.3 Posología recomendada para otras indicaciones en adultos y niños mayores de 2 años
- 2.4 Preparación

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Infecciones
- 5.2 Síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal a la suspensión del tratamiento
- 5.3 Hipertensión arterial, retención hidrosalina e hipopotasemia
- 5.4 Vacunaciones
- 5.5 Enmascaramiento de los síntomas de otras enfermedades
- 5.6 Perforación y hemorragia gastrointestinales
- 5.7 Alteraciones conductuales y anímicas
- 5.8 Comorbilidades
- 5.9 Efectos oftálmicos
- 5.10 Potencial inmunógeno
- 5.11 Uso en pacientes con hipotiroidismo o cirrosis hepática
- 5.12 Efectos negativos sobre el crecimiento y el desarrollo físico
- 5.13 Disminución de la densidad ósea

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en los ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia postcomercialización
- 6.3 Posibles efectos esteroideogénicos adicionales

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se incluyen los apartados o subapartados omitidos de la información para la prescripción completa.

INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Espasmos infantiles

Acthar Gel está indicado en monoterapia para el tratamiento de los espasmos infantiles en lactantes y niños menores de 2 años.

1.2 Esclerosis múltiple

Acthar Gel está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple en los adultos. En los ensayos clínicos controlados se ha observado que Acthar Gel acelera eficazmente la resolución de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple. No obstante, no hay evidencia de que influya en el desenlace de la enfermedad ni en su evolución natural.

1.3 Trastornos reumáticos

Como tratamiento complementario a corto plazo (para ayudar al paciente en un episodio agudo o exacerbación) en: artritis psoriásica; artritis reumatoide, que incluye la artritis reumatoide juvenil (ciertos casos pueden precisar una terapia de mantenimiento con dosis bajas); espondilitis anquilosante.

1.4 Colagenopatías

Para el tratamiento durante una exacerbación o de mantenimiento en ciertos casos de lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis sistémica (polimiositis).

1.5 Enfermedades dermatológicas

Eritema multiforme grave, síndrome de Stevens-Johnson.

1.6 Estados alérgicos

Enfermedad del suero.

1.7 Enfermedades oftálmicas

Para el tratamiento de procesos alérgicos e inflamatorios graves, agudos y crónicos, que afecten el ojo y sus anexos, como: queratitis, iritis, iridociclitis, uveítis y coroiditis posteriores difusas, neuritis óptica, coriorretinitis, inflamación del segmento anterior.

1.8 Enfermedades respiratorias

Sarcoidosis sintomática.

1.9 Estado edematoso

Para inducir la diuresis o la remisión de la proteinuria en el síndrome nefrótico sin uremia del tipo idiopático o del tipo secundario al lupus eritematoso.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología específica recomendada para los espasmos infantiles en lactantes y niños menores de 2 años

En el tratamiento de los espasmos infantiles, Acthar Gel debe administrarse por vía intramuscular. La posología recomendada es de 150 U/m² diarias (divididas en dos inyecciones intramusculares de 75 U/m² al día) durante 2 semanas, pasadas las cuales la dosis de Acthar Gel debe reducirse gradualmente a lo largo de 2 semanas a fin de evitar la aparición de una insuficiencia suprarrenal. A continuación se sugiere una pauta de reducción: 30 U/m² por la mañana durante 3 días; 15 U/m² por la mañana durante 3 días; 10 U/m² por la mañana durante 3 días; y 10 U/m² por la mañana en días alternos durante 6 días.

La dosis de Acthar Gel se suele calcular en función de la superficie corporal. Para calcular la superficie corporal, use la siguiente fórmula:

$$SC(m^2) = \sqrt{\frac{\text{peso (kg)} \times \text{estatura (cm)}}{3600}}$$

2.2 Posología recomendada para el tratamiento de las exacerbaciones agudas en adultos con esclerosis múltiple

Para las exacerbaciones agudas, la dosis recomendada es de entre 80 y 120 unidades diarias por vía intramuscular o subcutánea durante 2 a 3 semanas.

La posología debe individualizarse en función del estado médico del paciente. La frecuencia posológica y la dosis del medicamento deben determinarse según la gravedad de la enfermedad y la respuesta inicial del paciente.

Aunque el medicamento no genera dependencia, la interrupción súbita de Acthar Gel después de su uso prolongado puede provocar insuficiencia suprarrenal o una recidiva de los síntomas que dificultan la suspensión del tratamiento. Puede ser necesario disminuir poco a poco las dosis y aumentar el intervalo entre inyecciones para suspender gradualmente la medicación.

2.3 Posología recomendada para otras indicaciones en adultos y niños mayores de 2 años

La posología debe individualizarse en función de la enfermedad que se esté tratando y del estado médico general del paciente. La frecuencia posológica y la dosis del medicamento deben determinarse según la gravedad de la enfermedad y la respuesta inicial del paciente.

La posología habitual de Acthar Gel es de 40-80 unidades por vía intramuscular o subcutánea cada 24 a 72 horas.

Aunque el medicamento no genera dependencia, la interrupción súbita de Acthar Gel después de su uso prolongado puede provocar insuficiencia suprarrenal o una recidiva de los síntomas que dificultan la suspensión del tratamiento. Puede ser necesario disminuir poco a poco las dosis y aumentar el intervalo entre inyecciones para suspender gradualmente la medicación.

2.4 Preparación

Antes de usar Acthar Gel es necesario atemperarlo hasta que alcance la temperatura ambiente.

Se debe tener cuidado de no someter a sobrepresión el vial antes de extraer el producto.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS

Vial multidosis de 5 ml con 80 unidades USP por ml.

4 CONTRAINDICACIONES

Acthar Gel está contraindicado:

- para administración intravenosa;
- en lactantes menores de 2 años en los que se sospechen infecciones congénitas;
- en administración concomitante con vacunas de microorganismos vivos o atenuados, en pacientes que reciban dosis inmunodepresoras de Acthar Gel;
- en pacientes con esclerodermia, osteoporosis, micosis sistémicas, herpes simple ocular, cirugía reciente, antecedentes o presencia de úlcera péptica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial no controlada, insuficiencia adrenocortical primaria, hiperfunción adrenocortical o hipersensibilidad a proteínas de origen porcino.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los efectos adversos de Acthar Gel se deben sobre todo a sus efectos esteroidogénicos. No todos los eventos adversos que se indican a continuación se han visto durante el tratamiento con Acthar Gel, pero cabe prever que se produzcan porque son efectos esteroidogénicos [véase Reacciones adversas (6.3)].

5.1 Infecciones

Acthar Gel puede aumentar los riesgos relativos a infecciones por todo tipo de patógenos, sean virus, bacterias, hongos, protozoos o helmintos. Los pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina deben ser objeto de un seguimiento estrecho y, si el tratamiento es prolongado, se debe iniciar quimioprofilaxis.

5.2 Síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal a la suspensión del tratamiento

El tratamiento con Acthar Gel puede inhibir el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal y provocar el síndrome de Cushing. Se debe mantener la vigilancia ante la posible aparición de estos trastornos, sobre todo con el uso crónico.

Con el tratamiento prolongado puede inhibirse el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal y podría presentarse una insuficiencia suprarrenal al suspender el medicamento. Se debe vigilar a los pacientes por si aparecieran signos de insuficiencia, tales como debilidad, hiperpigmentación, pérdida de peso, hipotensión arterial y dolor abdominal.

En los lactantes tratados por espasmos infantiles puede ser difícil detectar los síntomas de la insuficiencia suprarrenal. Son síntomas inespecíficos, entre los cuales figuran la anorexia, la fatiga, la letargia, la debilidad, la pérdida excesiva de peso, la hipotensión arterial y el dolor abdominal. Es crucial que se avise a los padres y cuidadores sobre la posible aparición de una insuficiencia suprarrenal al suspender el tratamiento con Acthar Gel, y se les debe instruir para

que se mantengan atentos a tales síntomas y sepan reconocerlos [véase Orientación para el paciente (17)].

La recuperación de la glándula suprarrenal puede demorar días o meses. Por ello, en caso de situaciones de estrés (p. ej., traumatismos o intervenciones quirúrgicas) se debe proteger a los pacientes administrándoles corticosteroides durante el período de estrés.

La insuficiencia suprarrenal puede minimizarse tanto en los adultos como en los lactantes disminuyendo progresivamente la dosis al suspender el tratamiento.

A veces se presentan signos o síntomas de síndrome de Cushing durante el tratamiento, pero suelen ceder al suspenderlo. Se debe vigilar a los pacientes por si aparecen tales signos y síntomas, entre los cuales figuran las acumulaciones de tejido adiposo en lugares característicos (p. ej., cara de luna llena, obesidad del tronco), estrías cutáneas, propensión a los hematomas, disminución de la mineralización ósea, aumento de peso, debilidad muscular, hiperglucemia e hipertensión arterial.

5.3 Hipertensión arterial, retención hidrosalina e hipopotasemia

Acthar Gel puede causar elevación de la presión sanguínea, retención hidrosalina y aumento de la eliminación de potasio y calcio. Podría ser necesario restringir la sal de la dieta y administrar suplementos de potasio. Se debe tener cautela al tratar a pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal.

5.4 Vacunaciones

En los pacientes que reciban dosis inmunodepresoras de Acthar Gel está contraindicada la administración de vacunas de microorganismos vivos o atenuados. Se pueden administrar vacunas de microorganismos muertos o inactivados, pero no es posible predecir la respuesta a tales vacunas. Se debe tener cautela al realizar otras vacunaciones en pacientes que estén recibiendo Acthar Gel, sobre todo cuando se administren dosis elevadas, debido al riesgo de complicaciones neurológicas y falta de producción de anticuerpos.

5.5 Enmascaramiento de los síntomas de otras enfermedades

Acthar Gel enmascara con frecuencia los síntomas de otras enfermedades o trastornos sin alterar el curso de tales enfermedades o trastornos. Durante el tratamiento y un tiempo posterior a su suspensión, debe vigilarse estrechamente a los pacientes por si aparecen signos de infección, función cardíaca anómala, hipertensión arterial, hiperglucemia, variación del peso corporal y pérdida de sangre en las heces.

5.6 Perforación y hemorragia gastrointestinales

Acthar Gel puede causar hemorragia gastrointestinal y úlcera gástrica. Existe también un mayor riesgo de perforación en pacientes con ciertos trastornos gastrointestinales. El tratamiento podría enmascarar los signos de perforación gastrointestinal, como por ejemplo la irritación peritoneal. Se debe tener cautela cuando exista la posibilidad de perforación inminente, absceso u otras infecciones piógenas, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes y úlcera péptica activa o latente.

5.7 Alteraciones conductuales y anímicas

El uso de Acthar Gel puede asociarse a efectos diversos sobre el sistema nervioso central, como por ejemplo euforia, insomnio, irritabilidad (sobre todo en lactantes), fluctuaciones anímicas, alteraciones de la personalidad, depresión grave o manifestaciones psicóticas evidentes. También podrían agravarse casos existentes de inestabilidad emocional o tendencia psicótica. Estos efectos son reversibles al suspender la administración de Acthar Gel.

5.8 Comorbilidades

Los pacientes con enfermedades concomitantes podrían sufrir un empeoramiento de dichas enfermedades. Se debe tener cautela al prescribir Acthar Gel a pacientes con diabetes o *miastenia gravis*.

5.9 Efectos oftálmicos

El uso prolongado de Acthar Gel puede producir cataratas subcapsulares posteriores y glaucoma con posible daño al nervio óptico, y puede favorecer la aparición de infecciones oculares secundarias por hongos o virus.

5.10 Potencial inmunógeno

Acthar Gel es inmunógeno. Los escasos datos disponibles indican que los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra Acthar Gel cuando lo reciben de manera prolongada y presentar pérdida de actividad de la ACTH endógena y del efecto de Acthar Gel. La administración prolongada de Acthar Gel puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

En la postcomercialización se han reportado casos de anafilaxia. El uso en pacientes con sensibilidad a las proteínas porcinas está contraindicado, y la posibilidad de sensibilidad deberá tomarse en cuenta durante el tratamiento por si aparecen síntomas.

5.11 Uso en pacientes con hipotiroidismo o cirrosis hepática

En los pacientes con hipotiroidismo o cirrosis hepática existe una potenciación del efecto.

5.12 Efectos negativos sobre el crecimiento y el desarrollo físico

El uso prolongado de Acthar Gel puede tener efectos negativos sobre el crecimiento y el desarrollo físico de los pacientes pediátricos. El tratamiento con Acthar Gel provoca alteraciones del apetito, y los efectos van haciéndose más frecuentes a medida que aumentan la dosis o la duración del tratamiento. Estos efectos son reversibles al suspender la administración de Acthar Gel. Debe vigilarse estrechamente el crecimiento y el desarrollo físico de los pacientes pediátricos que reciban tratamiento prolongado.

5.13 Disminución de la densidad ósea

Puede producirse una disminución de la osteogénesis y un aumento de la resorción ósea como consecuencia del efecto sobre la regulación del calcio (es decir, disminución de la absorción y aumento de la eliminación) y de la inhibición de la función de los osteoblastos. Junto con la reducción de la matriz proteica del hueso (por el aumento del catabolismo de las proteínas) y la menor producción de hormonas sexuales, estos efectos pueden inhibir el crecimiento óseo en los niños y adolescentes y dar lugar a osteoporosis a cualquier edad. Antes de instaurar el tratamiento se debe prestar especial atención a los pacientes con riesgo elevado de osteoporosis (es decir, las mujeres postmenopáusicas), y en los pacientes que reciban tratamiento prolongado es necesario vigilar la densidad ósea.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otros apartados de la información sobre el producto:

- Infecciones [véase Advertencias y precauciones (5.1)]
- Síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal a la suspensión del tratamiento [véase Advertencias y precauciones (5.2)]
- Hipertensión arterial, retención hidrosalina e hipopotasemia [véase Advertencias y precauciones (5.3)]
- Enmascaramiento de los síntomas de otras enfermedades [véase Advertencias y precauciones (5.5)]

- Perforación y hemorragia gastrointestinales [véase Advertencias y precauciones (5.6)]
- Alteraciones conductuales y anímicas [véase Advertencias y precauciones (5.7)]
- Efectos oftálmicos [véase Advertencias y precauciones (5.9)]
- Potencial inmunógeno [véase Advertencias y precauciones (5.10)]
- Efectos negativos sobre el crecimiento y el desarrollo físico [véase Advertencias y precauciones (5.12)]
- Disminución de la densidad ósea [véase Advertencias y precauciones (5.13)]

6.1 Experiencia en los ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos con un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos realizados con otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas en lactantes y niños menores de 2 años

Aunque los tipos de reacciones adversas que se ven en los lactantes y los niños de edad inferior a 2 años tratados por espasmos infantiles son similares a las observadas en pacientes de más edad, su frecuencia y gravedad podrían diferir debido a la poca edad del lactante, al trastorno subyacente, a la duración del tratamiento y a la pauta posológica. A continuación se presenta un resumen tabulado de las reacciones adversas elaborado específicamente con datos procedentes de revisiones retrospectivas de expedientes clínicos y de ensayos clínicos correspondientes a niños menores de 2 años tratados por espasmos infantiles. Debido al escaso número de pacientes que participaron en estudios controlados en los que se usaron las dosis recomendadas, las tasas de incidencia obtenidas no son significativas ni permiten efectuar comparaciones significativas con los grupos de control. Las reacciones adversas más frecuentes (5 % o más en el grupo con la posología recomendada de dos veces al día) en el tratamiento de los espasmos infantiles son: mayor riesgo de infecciones, convulsiones, hipertensión arterial, irritabilidad y pirexia.

TABLA: Incidencia (%) de reacciones adversas que se produjeron en ≥2 % de los lactantes y niños menores de 2 años tratados con Acthar Gel

Reacciones adversas	Recomendada 75 U/m ² dos veces al día n = 122 (%)	150 U/m ² una vez al día n = 37 (%)
Trastornos cardíacos		
Hipertrofia cardíaca	3	0
Trastornos endocrinos		
Cushingoide	3	22
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	3	14
Vómitos	3	5
Estreñimiento	0	5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Irritabilidad	7	19
Pirexia	5	8
Infecciones e infestaciones		
Infección*	20	46
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	1	3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito aumentado	0	5
Apetito disminuido	3	3
Trastornos del sistema nervioso		
Convulsiones†	12	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Congestión nasal	1	5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Acné	0	14
Erupción cutánea	0	8
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	11	19

*Las infecciones específicas que ocurrieron en ≥2 % de los pacientes fueron: candidiasis, otitis media, neumonía e infecciones de las vías respiratorias altas. †En el tratamiento de los espasmos infantiles pueden presentarse otros tipos de crisis epilépticas/convulsiones porque en algunos pacientes los espasmos infantiles evolucionan a otras formas de crisis epilépticas (por ejemplo, el síndrome de Lennox-Gastaut). Además, los espasmos algunas veces enmascaran otras crisis epilépticas y, una vez que los espasmos desaparecen con el tratamiento, las otras crisis se ponen de manifiesto.

Estas reacciones adversas también pueden verse en adultos y niños mayores de 2 años cuando reciben tratamiento por otros motivos o con pautas posológicas diferentes.

6.2 Experiencia postcomercialización

Tras la autorización del uso de Acthar Gel se han identificado las reacciones adversas que figuran a continuación.

Dado que estas reacciones las reporta de forma voluntaria una población de tamaño indefinido, no siempre es posible calcular confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas se han presentado como mareos, náuseas y anafilaxia (choque anafiláctico, hipertensión arterial, insuficiencia respiratoria, urticaria, edema).

Cardiovasculares

Angitis necrosante (solo en adultos), insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular y palpitaciones.

Dermatológicas

Atrofia cutánea (solo en adultos), eritema facial e hipersudoración (solo en adultos).

Endocrinas

Tolerancia disminuida a los carbohidratos (solo en lactantes), hirsutismo e irregularidades menstruales.

Gastrointestinales

Pancreatitis (solo en adultos), distensión abdominal y esofagitis ulcerosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacción en el lugar de la inyección y trastornos asténicos (que incluyen cansancio, malestar general, astenia y letargo).

Infecciones e infestaciones

Absceso.

Exploraciones complementarias

Glucemia aumentada.

Metabólicas

Alcalosis hipotasémica (solo en lactantes) y retención de líquidos (que incluyó edema periférico).

Musculoesqueléticas

Debilidad muscular y fracturas vertebrales por compresión (solo en lactantes).

Neurológicas

Cefalea (solo en adultos), vértigo (solo en adultos), hematoma subdural, hemorragia intracraneal (solo en adultos) y atrofia cerebral reversible (por lo general secundaria a hipertensión) (solo en lactantes).

Trastornos psiquiátricos

Insomnio.

6.3 Posibles efectos esteroídogenos adicionales

En vista de los efectos esteroídogenos de Acthar Gel, cabe prever ciertos eventos adversos derivados de los efectos farmacológicos de los corticosteroides. Los eventos adversos que podrían presentarse, aunque no se han descrito con Acthar Gel, son:

Dermatológicos

Deterioro de la cicatrización, Petequias y equimosis e inhibición de las dermorreacciones diagnósticas.

Metabólicos

Balace negativo del nitrógeno debido al catabolismo proteico y a la alteración de la tolerancia a la glucosa.

Musculoesqueléticos

Pérdida de masa muscular y necrosis aséptica de la cabeza femoral y humeral.

Neurológicos

Aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral), usualmente después del tratamiento, y derrame subdural.

Oftálmicos

Exoftalmia.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros medicamentos.

Acthar Gel puede acentuar la pérdida de electrolitos asociada al uso de diuréticos.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

A tenor de su efecto farmacológico, la estimulación de una respuesta esteroidea endógena [véase Farmacología clínica (12.1)], Acthar Gel puede causar daño fetal cuando se administra a una embarazada. La literatura médica publicada sobre el uso de corticosteroides sistémicos durante el embarazo, que podría tener relevancia, indica posibles inquietudes. Con la administración materna de corticosteroides se han reportado casos de restricción del desarrollo intrauterino, menor peso neonatal y parto prematuro, aunque la enfermedad de base de la madre también podría propiciar el riesgo de estos eventos. Asimismo, se ha reportado hipoadrenalismo en los lactantes luego del uso de corticosteroides en dosis elevadas y/o prolongadas durante el embarazo (véase Consideraciones clínicas). Los posibles efectos adversos de Acthar Gel sobre el desarrollo no se han evaluado suficientemente en animales. Se desconoce el riesgo básico estimado de malformaciones congénitas importantes y aborto en las poblaciones para la que está indicado el producto. En todos los embarazos existe un riesgo básico de malformaciones congénitas, aborto y otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo básico estimado de malformaciones congénitas importantes y de aborto en embarazos clínicos es de 2-4 % y 15-20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales y neonatales

Se ha reportado hipoadrenalismo en lactantes nacidos de madres tratadas durante el embarazo con corticosteroides sistémicos. Los lactantes nacidos de madres tratadas con Acthar Gel deberán someterse a una observación estrecha para detectar y tratar convenientemente signos de hipoadrenalismo como alimentación deficiente, irritabilidad, debilidad y vómitos [véase Advertencias y precauciones (5.2)].

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No se dispone de datos sobre la presencia de corticotropina en la leche humana o de animales, los efectos sobre el lactante amamantado ni la producción láctea. Deberán sopesarse los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y para la salud con la necesidad clínica de Acthar Gel por parte de la madre y los posibles efectos adversos para el lactante amamantado causados por Acthar Gel o por la enfermedad materna de base.

8.4 Uso pediátrico

Acthar Gel está indicado en monoterapia para el tratamiento de los espasmos infantiles en lactantes y niños menores de 2 años. En esta población pueden producirse reacciones adversas serias y de otro tipo [véase Advertencias y precauciones(5) y Reacciones adversas (6.1)].

La eficacia de Acthar Gel como tratamiento de los espasmos infantiles en lactantes y niños menores de 2 años se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado con enmascaramiento simple (al interpretador del video-EEG se le ocultó el tratamiento asignado) y en otro ensayo complementario con producto activo de comparación [véase Estudios clínicos (14)]. Se consideró respondedores a los pacientes en los que cesaban por completo los espasmos y desaparecía la hirsutismo.

La seguridad en la población pediátrica tratada por espasmos infantiles se evaluó mediante revisiones retrospectivas de expedientes médicos y con datos de ensayos clínicos no llevados a cabo por el patrocinador [véase *Reacciones adversas* (6.1)]. Aunque los tipos de reacciones adversas que se ven en los lactantes y los niños de edad inferior a 2 años tratados por espasmos infantiles son similares a las observadas en pacientes de más edad, su frecuencia y gravedad podrían diferir debido a la poca edad del lactante, al trastorno subyacente, a la duración del tratamiento y a la pauta posológica. Los efectos sobre el crecimiento merecen particular atención [véase *Advertencias y precauciones* (5.12)]. Las reacciones adversas serias que se observan en los adultos pueden también presentarse en los niños [véase *Advertencias y precauciones* (5)].

11 DESCRIPCIÓN

Acthar Gel es una mezcla compleja de origen natural de análogos de la hormona adrenocorticotropa y otros péptidos hipofisarios. El proceso de fabricación de Acthar Gel convierte el extracto hipofisario porcino inicial con bajo contenido en ACTH en una mezcla que tiene ACTH porcina modificada y otros análogos peptídicos relacionados solubilizados en gelatina. Un componente importante de la mezcla compleja formulada es la ACTH (1-39) porcina desamidada en N-25.

Acthar Gel se suministra como preparado estéril en gelatina al 16 % que permite la liberación prolongada tras de su inyección intramuscular o subcutánea. Acthar Gel contiene también un 0.5 % de fenol, un máximo de 0.1 % de cisteína (añadida), hidróxido de sodio y/o ácido acético para ajustar el pH y agua para preparaciones inyectables.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

No se conoce el modo de acción de Acthar Gel en el tratamiento de los espasmos infantiles.

Acthar Gel y la ACTH endógena estimulan la secreción de cortisol, corticosterona, aldosterona y varios andrógenos débiles por parte de la corteza suprarrenal. La administración prolongada de dosis altas de Acthar Gel induce hiperplasia e hipertrofia de la corteza suprarrenal y una producción elevada continua de cortisol, corticosterona y andrógenos débiles. El sistema nervioso influye en la secreción de la ACTH endógena por medio de la hormona reguladora que segrega el hipotálamo y por un mecanismo de retroalimentación negativo de los corticosteroides. Las concentraciones plasmáticas elevadas de cortisol inhiben la liberación de ACTH.

Se ha descrito también que Acthar Gel se une a los receptores de la melanocortina. Los efectos tróficos de la ACTH endógena y Acthar Gel sobre la corteza suprarrenal no se conocen bien, con excepción del hecho de que parecen mediados por el AMP cíclico.

12.3 Farmacocinética

La ACTH desaparece rápidamente de la circulación luego de su administración intravenosa; en el ser humano, la semivida plasmática es de aproximadamente 15 minutos. La farmacocinética de Acthar Gel no se ha caracterizado suficientemente.

Los efectos máximos de una hormona trófica sobre el órgano diana se alcanzan cuando actúan de manera continua cantidades óptimas de la hormona. Así, una dosis fija de Acthar Gel dará lugar a un aumento lineal en la secreción corticosuprarrenal conforme se prolonga el tiempo de infusión.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

Carcinogénia

No se han realizado estudios suficientes sobre el potencial carcinógeno de Acthar Gel.

Mutagenia

El potencial genotóxico de Acthar Gel no se ha evaluado suficientemente.

Deterioro de la fertilidad

Los posibles efectos de Acthar Gel sobre la fertilidad no se han evaluado suficientemente en animales.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de Acthar Gel como tratamiento de los espasmos infantiles se demostró en un ensayo clínico con enmascaramiento simple (al interpretador del video-EEG se le ocultó el tratamiento asignado) en el que se aleatorizó a los pacientes a recibir un tratamiento de 2 semanas con Acthar Gel (75 U/m² por vía intramuscular dos veces al día) o prednisona (1 mg/kg por vía oral dos veces al día). El criterio principal de valoración fue una comparación de la cantidad de pacientes de cada grupo que respondía al tratamiento; se consideró que existía respuesta cuando cesaban por completo los espasmos clínicos y la hipsarritmia en un video-EEG de un ciclo de sueño completo realizado a las 2 semanas del inicio del tratamiento y evaluado por un investigador que desconocía el tratamiento. Se observó respuesta a Acthar Gel en 13 de 15 pacientes (86.7 %), mientras que entre los tratados con la prednisona se observó en 4 de 14 pacientes (28.6 %) ($p < 0.002$). Después de las 2 semanas de tratamiento hubo un periodo de 2 semanas de suspensión gradual. Los pacientes que no habían respondido a la prednisona pudieron optar a un tratamiento con Acthar Gel. Siete de los 8 pacientes (87.5 %) que no habían presentado respuesta a la prednisona sí la presentaron después a Acthar Gel. De forma similar, los 2 pacientes del grupo tratado con Acthar Gel que no habían presentado respuesta pudieron optar a un tratamiento con prednisona. En 1 de los 2 pacientes (50 %) se observó respuesta a la prednisona después de la falta de respuesta a Acthar Gel.

Se evaluó también un ensayo clínico complementario aleatorizado, con enmascaramiento simple, en el que se comparó un tratamiento prolongado con dosis altas (150 U/m² una vez al día durante 3 semanas, $n = 30$) de Acthar Gel con un tratamiento breve en dosis bajas (20 U una vez al día durante 2 semanas, $n = 29$) para el tratamiento de los espasmos infantiles en lactantes y niños menores de 2 años. En el grupo tratado con la dosis baja, a los pacientes que no respondían (se definió la respuesta como en el estudio ya descrito) al cabo de 2 semanas se les aumentó la dosis a 30 U una vez al día. Con el tratamiento de dosis altas se observó superioridad estadística nominal con respecto al tratamiento de dosis baja en términos del cese de los espasmos, pero no en términos de la desaparición de la hipsarritmia.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Acthar Gel (repository corticotropin injection) se presenta en un vial multidosis de 5 ml (NCD 63004-8710-1) que contiene 80 unidades USP por ml. Antes de usar Acthar Gel (repository corticotropin injection) es necesario atemperarlo hasta que alcance la temperatura ambiente. No se debe someter a sobrepresión el vial antes de extraer el producto.

Acthar Gel (repository corticotropin injection) debe conservarse refrigerado a entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). Cuando se conserva en las condiciones descritas, el producto es estable durante el plazo indicado en la etiqueta.

17 ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Advierta a los cuidadores de pacientes con espasmos infantiles que lean la información sobre el producto para pacientes aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Se debe indicar a los pacientes que solo se administren Acthar Gel conforme a lo recetado. No deben suspender de golpe el tratamiento a menos que su proveedor de atención médica se lo indique.

Se debe explicar a los pacientes y a sus cuidadores y familiares la importante necesidad de mantener una vigilancia estrecha durante el tratamiento y los ajustes de la dosis de Acthar Gel y la importancia de no faltar a las citas programadas con el médico.

Infecciones

Advierta a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que contacten a su proveedor de atención médica si el paciente contrae una infección o tiene fiebre. Informe a los pacientes y cuidadores que con una infección no se tiene fiebre necesariamente y que deben tratar de evitar el contacto con personas que padezcan infecciones para minimizar el riesgo de infección mientras reciben Acthar Gel [véase *Advertencias y precauciones* (5.1) y *Reacciones adversas* (6.1)].

Síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal a la suspensión del tratamiento

Advierta a los pacientes que deben contactar a su proveedor de atención médica si les aparecen signos o síntomas del síndrome de Cushing, como aumento de la grasa en la cara (cara de luna llena) o en el tronco, estrías en la piel, facilidad para los moretones, aumento de peso, debilidad muscular, hiperglucemia e hipertensión arterial [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Informe a los pacientes que al retirar Acthar Gel puede aparecer insuficiencia suprarrenal.

Advierta a los pacientes que deben contactar a su proveedor de atención médica si les aparece debilidad, hiperpigmentación, pérdida de peso, hipotensión arterial o dolor abdominal. Advierta a los cuidadores de los pacientes con espasmos infantiles que los síntomas de insuficiencia suprarrenal pueden ser difíciles de identificar y que otros síntomas pueden ser anorexia, cansancio o letargo [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Hipertensión arterial, retención hidrosalina e hipopotasemia

Advierta a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que si el paciente presenta un aumento de la presión sanguínea deben contactar a su proveedor de atención médica [véase *Advertencias y precauciones* (5.3) y *Reacciones adversas* (6.1)].

Vacunaciones

Advierta a los pacientes y a sus cuidadores que no deben recibir vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento con Acthar Gel. Además, mientras el paciente esté recibiendo Acthar Gel, deberá tenerse cautela al efectuar otras vacunaciones en los pacientes o en miembros de la familia que vayan a estar en contacto con el paciente [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)].

Enmascaramiento de los síntomas de otras enfermedades

Informe a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que Acthar Gel puede enmascarar síntomas de otras enfermedades o trastornos sin alterar el curso de tales enfermedades o trastornos. Durante el tratamiento y por un tiempo luego de su suspensión vigile estrechamente al paciente e informe a su proveedor de atención médica si aparecen signos de infección, función cardíaca anómala, hipertensión arterial, hiperglucemia, variación del peso corporal o pérdida de sangre en las heces [véase *Advertencias y precauciones* (5.5)].

Perforación y hemorragia gastrointestinal

Advierta a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que deben contactar a su proveedor de atención médica si observan sangre o cambio de color en las heces [véase *Advertencias y precauciones* (5.6)].

Alteraciones conductuales y anímicas

Informe a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que pueden aparecer signos de irritabilidad, trastornos del sueño, fluctuaciones anímicas, alteraciones de la personalidad o depresión grave. Estos efectos son reversibles al suspender el tratamiento con Acthar Gel [véase *Advertencias y precauciones* (5.7) y *Reacciones adversas* (6.1)].

Efectos negativos sobre el crecimiento y el desarrollo físico

Advierta a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que con el tratamiento con Acthar Gel se observan cambios en el apetito que suelen dar lugar a un aumento de peso y se hacen más frecuentes con el aumento de la dosis o la duración del tratamiento. Estos efectos son reversibles al suspender el tratamiento con Acthar Gel [véase *Advertencias y precauciones* (5.12) y *Reacciones adversas* (6.1)].

Disminución de la densidad ósea

Advierta a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que el uso prolongado de Acthar Gel puede inhibir el desarrollo esquelético en los niños y adolescentes y causar osteoporosis y disminución de la densidad ósea a cualquier edad. Si es necesario el uso prolongado, Acthar Gel debe administrarse de manera intermitente y bajo observación estrecha [véase *Advertencias y precauciones* (5.13) y *Reacciones adversas* (6.1)].

Información adicional sobre los espasmos infantiles

Informe a los cuidadores que durante el tratamiento de los espasmos infantiles pueden presentarse otros tipos de crisis epilépticas porque en algunos pacientes los espasmos infantiles evolucionan a otras formas de crisis epilépticas (por ejemplo, el síndrome de Lennox-Gastaut). Además, los espasmos algunas veces enmascaran otras crisis epilépticas, y una vez que los espasmos desaparecen con el tratamiento con Acthar Gel, las otras crisis se ponen de manifiesto. Advierta a los pacientes y cuidadores que deben informar al proveedor de atención médica del paciente si aparecen nuevas crisis epilépticas, de modo que se puedan instaurar las medidas terapéuticas apropiadas [véase *Reacciones adversas* (6.1)].

Embarazo

Advierta a las embarazadas de los riesgos para el feto [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Mallinckrodt, la marca "M" y el logotipo de Mallinckrodt Pharmaceuticals son marcas registradas de una empresa de Mallinckrodt. © 2021 Mallinckrodt.

Véase la lista de patentes en <https://www.mallinckrodt.com/patents/>

Fabricado para:
Mallinckrodt ARD LLC.
Bedminster, NJ 07921 EE. UU.

US-2101454
PL065 Rev.10/2021