

Acthar® Gel

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no contienen toda la información que se necesita para usar ACTHAR® GEL en forma segura y eficaz. Consulte la información completa para la prescripción de ACTHAR GEL.

ACTHAR GEL (repository corticotropin injection), para administración intramuscular o subcutánea.

Primera aprobación en los EE. UU.: 1952

MODIFICACIONES 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 adultos. (1.2)
- Acthar Gel se puede usar para los siguientes trastornos y enfermedades: enfermedades reumáticas (1.3); colagenopatías (1.4); enfermedades dermatológicas (1.5); estados alérgicos (1.6); enfermedades oftálmicas (1.7); enfermedades respiratorias (1.8); y estado edematoso (1.9).

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

- En el tratamiento de 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 periodo 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 Y DOSIS FARMACÉUTICAS

- Frasco ampola 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 los 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 con el tratamiento prolongado: Al suspender el tratamiento deben vigilarse posibles efectos de inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. (5.2)
- Síndrome de Cushing: Puede presentarse con el tratamiento prolongado. Deben vigilarse posibles signos y síntomas. (5.2)
- Presión arterial elevada, retención hidrosalina e hipopotasemia: Deben vigilarse la presión arterial y las concentraciones de sodio y potasio. (5.3)
- Enmascaramiento de síntomas de otras enfermedades o trastornos subyacentes: Deben vigilarse posibles signos de otras enfermedades o trastornos subyacentes que pueden quedar enmascarados. (5.5)
- Perforación y hemorragia gastrointestinales: Existe riesgo de úlcera y hemorragia gástricas. Hay un mayor riesgo de perforación en pacientes con ciertos trastornos gastrointestinales. Los signos y síntomas podrían quedar enmascarados. Deben vigilarse posibles signos de perforación y hemorragia. (5.6)
- Alteraciones conductuales y anímicas: Por ejemplo, euforia, insomnio, fluctuaciones anímicas, cambios de la personalidad, depresión severa y psicosis. Los trastornos existentes podrían empeorar. (5.7)
- Comorbilidades: Los síntomas de diabetes y miastenia gravis pueden empeorar con el tratamiento.
- Efectos oftálmicos: Deben vigilarse posibles cataratas, infecciones y glaucoma.
- 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 vigilarse a los pacientes pediátricos que reciban tratamiento prolongado. (5.12)
- Disminución de la densidad ósea: Debe vigilarse la posible osteoporosis en los pacientes que reciban tratamiento prolongado. (5.13)

REACCIONES ADVERSAS

- Entre las reacciones adversas frecuentes reportadas con el uso comercial de Acthar Gel figuran la reacción en la zona de inyección, los trastornos asténicos (que incluyen fatiga, malestar, astenia y letargia), la retención de líquidos (que incluye hinchazón periférica), el insomnio, la cefalea y la glucosa en sangre elevada. (6.2)
- Las reacciones adversas más frecuentes (5% o más en el grupo tratado con la posología recomendada de administración dos veces al día) en el tratamiento de los espasmos infantiles son el riesgo de infecciones elevado, las convulsiones, la hipertensión, la irritabilidad y la pirexia. (6.1)

Si desea notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Mallinckrodt al 1-800-844-2830 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Acthar Gel puede acentuar la pérdida de electrolitos asociada con el 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 daños al feto. (8.1)

Consúltense el apartado 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y la guía del medicamento aprobada por la FDA

Revisado en: 06/2023

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

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

2 POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología recomendada específica 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 Y DOSIS FARMACÉUTICAS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Infecciones
- 5.2 Síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal después de la suspensión del tratamiento
- 5.3 Presión arterial elevada, retención hidrosalina e hipopotasemia
- 5.4 Vacunas
- 5.5 Enmascaramiento de 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 con el medicamento comercial
- 6.3 Posibles efectos esteroideogénicos adicionales

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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, CONSERVACIÓN Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

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

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN

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 comparativos se ha observado que Acthar Gel acelera 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 Enfermedades reumáticas

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

1.4 Colagenopatías

Durante una exacerbación o como tratamiento de mantenimiento en ciertos casos de lupus eritematoso sistémico o dermatomiositis sistémica (polimiositis).

1.5 Enfermedades dermatológicas

Eritema multiforme severo, síndrome de Stevens-Johnson.

1.6 Estados alérgicos

Enfermedad del suero.

1.7 Enfermedades oftálmicas

Procesos alérgicos e inflamatorios agudos y crónicos severos que afecten el ojo y sus anexos, tal como: queratitis; iritis, iridoclititis, uveítis difusa posterior y coroiditis, 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 es imprescindible que Acthar Gel se administre 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. A continuación, la dosis de Acthar Gel se debe reducir gradualmente a lo largo de 2 semanas para evitar la 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:

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

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 severidad 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 sintomática 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 severidad de la enfermedad y la respuesta inicial del paciente.

La dosis habitual de Acthar Gel es de 40 a 80 unidades por vía intramuscular o subcutánea cada 24 o 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 sintomática 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

Acthar Gel debe atemperarse hasta que alcance la temperatura ambiente.

Debe tenerse cuidado de no someter al frasco ampula a sobrepresión antes de extraer el producto.

3 FORMAS Y DOSIS FARMACÉUTICAS

Frasco ampula 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 los 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 cardiaca 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 esteroideogénicos. 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 por tratarse de efectos esteroideogénicos [consulte 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 después de la suspensión del tratamiento

El tratamiento con Acthar Gel puede inhibir el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y provocar el síndrome de Cushing. Debe vigilarse la posible aparición de estos trastornos, sobre todo con el uso crónico.

Con el tratamiento prolongado puede inhibirse el eje hipotalámico-hipofisario-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 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 y el dolor abdominal. Es crucial que se avise a los padres

y cuidadores de la posible aparición de una insuficiencia suprarrenal cuando se suspende Acthar Gel, y se les debe instruir para que se mantengan atentos a tales síntomas y sepan reconocerlos [consulte Información de orientación al 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 periodo de estrés.

La insuficiencia suprarrenal puede minimizarse en los adultos y 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.

5.3 Presión arterial elevada, retención hidrosalina e hipopotasemia

Acthar Gel puede causar elevación de la presión arterial, 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. Debe tenerse cautela al tratar a pacientes con hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia renal.

5.4 Vacunas

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. Debe tenerse cautela al administrar otras vacunas a pacientes que estén recibiendo Acthar Gel, sobre todo cuando se administren dosis elevadas, debido al riesgo de complicaciones neurológicas y falta de respuesta humoral.

5.5 Enmascaramiento de síntomas de otras enfermedades

Acthar Gel enmascara con frecuencia 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 cardiaca anormal, hipertensión, 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. Hay asimismo 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 con efectos diversos sobre el sistema nervioso central, que van de la euforia, el insomnio, la irritabilidad (sobre todo en lactantes), las fluctuaciones anímicas, las alteraciones de la personalidad y la depresión severa a las manifestaciones psicóticas evidentes. También podrían agravarse casos existentes de inestabilidad emocional o tendencia psicótica. Estos efectos pueden revertir al suspender el tratamiento con Acthar Gel.

5.8 Comorbilidades

Los pacientes con comorbilidades podrían sufrir un empeoramiento de tales comorbilidades. Debe tenerse cautela al prescribir Acthar Gel en 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 pueden formarse anticuerpos contra Acthar Gel con la administración crónica y que la ACTH endógena y Acthar Gel podrían perder su actividad. La administración prolongada de Acthar Gel puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Con el uso del medicamento comercial se han reportado casos de anafilaxia. Está contraindicado el uso en pacientes con sensibilidad a la proteína porcina, y durante el tratamiento debe considerarse la posible sensibilidad si aparecen síntomas.

5.11 Uso en pacientes con hipotiroidismo o cirrosis hepática

El efecto se potencia en los pacientes con hipotiroidismo o cirrosis hepática.

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. Con el tratamiento con Acthar Gel se observan alteraciones del apetito, y la frecuencia de los aumentos con la dosis o la duración del tratamiento. Estos efectos pueden revertir al suspender el tratamiento con 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 excreción) y de la inhibición de la función osteoblástica. 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 reacciones adversas clínicamente significativas que figuran a continuación se describen en otros apartados de la información del producto:

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

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

Si bien los tipos de reacciones adversas que se ven en los lactantes y los niños menores de 2 años tratados por espasmos infantiles son similares a los que se ven en pacientes de más edad, su frecuencia y severidad podrían diferir debido a la poca edad del paciente, al trastorno subyacente, a la duración del tratamiento y a la posología. 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 a la muy reducida cifra de participantes en estudios comparativos en los que se usaron las dosis recomendadas, las tasas de incidencia obtenidas no resultan expresivas ni permiten efectuar comparaciones reveladoras con los grupos de referencia. Las reacciones adversas más frecuentes (5% o más en el grupo tratado con la posología recomendada de administración dos veces al día) en el tratamiento de los espasmos infantiles son el riesgo de infecciones elevado, las convulsiones, la hipertensión, la irritabilidad y la pirexia.

TABLA: Incidencia (%) de reacciones adversas aparecidas en ≥2% de los lactantes o niños menores de 2 años tratados con Acthar Gel

Reacciones Adversas	Posología recomendada de 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 administración		
Irritabilidad	7	19
Pirexia	5	8
Infecciones e infestaciones		
Infección*	20	46
Estudios complementarios		
Aumento de peso	1	3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito aumentado	0	5
Apetito disminuido	3	3
Trastorno del sistema nervioso		
Convulsión [†]	12	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Congestión nasal	1	5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Acné	0	14
Erupción	0	8
Trastornos vasculares		
Hipertensión	11	19

*Las infecciones específicas aparecidas en ≥2% de los pacientes fueron: candidiasis, otitis media, neumonía e infecciones del tracto respiratorio superior. [†]En el tratamiento de los espasmos infantiles pueden presentarse otros tipos de convulsiones porque algunos pacientes con espasmos infantiles evolucionan a otras formas convulsivas (por ejemplo, el síndrome de Lennox-Gastaut). Además, los espasmos algunas veces enmascaran otras convulsiones y, una vez que los espasmos desaparecen con el tratamiento, las otras convulsiones 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 con el medicamento comercial

Durante el uso del Acthar Gel comercial se han detectado las reacciones adversas que se indican a continuación.

Dado que las reacciones adversas se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas se han presentado en forma de mareo, náuseas y anafilaxia (shock anafiláctico, hipotensión, compromiso respiratorio, urticaria y edema).

Cardiovasculares

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

Dermatológicos

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 la zona de inyección y trastornos asténicos (incluidos fatiga, malestar, astenia y letargia).

Infecciones e infestaciones

Absceso.

Estudios complementarios

Glucosa en sangre elevada

Acidosis

Alcalosis hipopotasémica (solo en lactantes) y retención de líquidos (incluida hinchazón periférica).

Musculoesqueléticos

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

Trastornos neurológicos

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

Teniendo en cuenta 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 reportado con Acthar Gel, son:

Dermatológicos

Alteración de la cicatrización, petequias y equimosis e inhibición de las pruebas cutáneas diagnósticas.

Metabólicos

Balance negativo del nitrógeno por catabolismo proteico y 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

Exoftalmos.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

Teniendo en cuenta el efecto farmacológico de Acthar Gel, consistente en estimular la secreción de corticoesteroides endógenos [consulte Farmacología clínica (12.1)], Acthar Gel puede causar daños al feto si se administra a una embarazada. La bibliografía sobre uso de corticoesteroides durante el embarazo, que podría ser un caso análogo, indica posibles problemas. Con el uso de corticoesteroides en la gestante se han reportado, restricciones del desarrollo intrauterino, bajo peso al nacer y partos prematuros, pero el trastorno subyacente de la embarazada podría haber favorecido también estos riesgos. Con la administración de corticoesteroides a embarazadas en dosis altas o por periodos prolongados se han reportado asimismo casos de insuficiencia suprarrenal del lactante (consulte Consideraciones clínicas). No se ha realizado una evaluación suficiente en animales de los posibles efectos adversos de Acthar Gel sobre el desarrollo.

Se desconoce el riesgo básico estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo en las poblaciones de las indicaciones. Todas las gestaciones conllevan un riesgo básico defectos congénitos, pérdida del producto y otros desenlaces adversos. En la población general estadounidense, el riesgo básico estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en gestaciones clínicamente conocidas es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales o neonatales

En lactantes nacidos de mujeres que recibieron corticoesteroides sistémicos durante el embarazo se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal. Los lactantes nacidos de mujeres tratadas con Acthar Gel deben ser objeto de observación estrecha por si presentan signos de insuficiencia suprarrenal (por ejemplo, mala alimentación, irritabilidad, debilidad y vómitos), y deben recibir el tratamiento correspondiente [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos disponibles sobre la presencia de la corticotropina en la leche materna humana o de animales ni sobre sus efectos sobre un bebé amamantado o sobre la producción de leche. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deberán sopesarse con la necesidad clínica de Acthar Gel para la madre y los posibles efectos adversos para el lactante amamantado causados por Acthar Gel o por la enfermedad materna.

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 presentarse reacciones adversas, tanto serias como de otro tipo [consulte Advertencias y precauciones (5) y Reacciones adversas (6.1)].

La eficacia de Acthar Gel para el 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 [consulte Estudios clínicos (14)]. Se consideró respondedores a los pacientes en los que cesaban por completo los espasmos y desaparecía la hipsarritmia.

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 [consulte *Reacciones adversas* (6.1)]. Si bien los tipos de reacciones adversas que se ven en los lactantes y los niños menores de 2 años tratados por espasmos infantiles son similares a los que se ven en pacientes de más edad, su frecuencia y severidad 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 [consulte *Advertencias y precauciones* (5.12)]. Las reacciones adversas serias que se observan en los adultos pueden también presentarse en los niños [consulte *Advertencias y precauciones* (5)].

11 DESCRIPCIÓN

Acthar Gel es una mezcla compleja de análogos de la hormona adrenocorticotrópica y de otros péptidos hipofisarios de origen natural. El proceso de fabricación de Acthar Gel convierte el extracto inicial de hipofisis porcina, de bajo contenido en ACTH, en una mezcla que contiene la ACTH porcina modificada y otros análogos peptídicos modificados disueltos en gelatina. El componente principal de la mezcla compleja formulada es la ACTH porcina (1-39) desamidada en el nitrógeno 25.

Acthar Gel se presenta en forma de preparado estéril en gelatina al 16% que permite la liberación prolongada después de la inyección intramuscular o subcutánea. Acthar Gel contiene además un 0,5% de fenol, un máximo de 0,1% de cisteína (agregada), hidróxido de sodio o ácido acético para ajustar el pH y agua para preparaciones inyectables.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo 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 Acthar Gel en dosis altas 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 secreción de ACTH.

Se ha reportado que Acthar Gel se une a los receptores de la melanocortina.

No se conocen bien los efectos tróficos de la ACTH endógena y Acthar Gel sobre la corteza suprarrenal, aparte del hecho de que parecen estar 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. No se ha caracterizado con suficiencia la farmacocinética de Acthar Gel.

Los efectos máximos de una hormona trófica sobre el órgano diana se alcanzan cuando actúan continuamente cantidades óptimas de la hormona. En consecuencia, 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 Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

Carcinogenia

No se han hecho estudios suficientes del potencial carcinógeno de Acthar Gel.

Mutagenia

No se han hecho estudios suficientes del potencial genotóxico de Acthar Gel.

Deterioro de la fertilidad

No se ha realizado una evaluación suficiente de los posibles efectos de Acthar Gel sobre la fertilidad en animales.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de Acthar Gel para el 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). En el análisis principal se comparó la cantidad de pacientes de cada grupo que respondieron al tratamiento, y se consideró que existía respuesta cuando cesaban por completo los espasmos clínicos y la hipsarritmia en un video-EEG de todo el ciclo de sueño realizado a las 2 semanas del inicio del tratamiento y evaluado por un investigador que desconocía el tratamiento. En 13 de 15 pacientes (86.7%) se observó respuesta a Acthar Gel, mientras que la respuesta a 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 recibir tratamiento con Acthar Gel, y 7 de 8 pacientes (87.5%) presentaron respuesta a Acthar Gel después de no haber respondido a la prednisona. A su vez, los 2 pacientes del grupo de Acthar Gel que no habían respondido al tratamiento pudieron también recibir la prednisona. En 1 de los 2 pacientes (50%) se observó respuesta a la prednisona después de la falta de respuesta a Acthar Gel.

Se hizo además un ensayo clínico complementario, con enmascaramiento simple, aleatorizado, en el cual se comparó un tratamiento prolongado con Acthar Gel en dosis altas (150 U/m² una vez al día durante 3 semanas, $n = 30$) 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 de la dosis baja, a los no respondedores (se definió la respuesta como en el estudio ya descrito) se les aumentó la dosis a 30 U una vez al día al cabo de 2 semanas. El tratamiento con dosis alta presentó una superioridad estadística nominal sobre el tratamiento con dosis baja en términos del cese de los espasmos, pero no en términos de la desaparición de la hipsarritmia.

16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANEJO

Acthar Gel (repository corticotropin injection) se presenta en un frasco ampola multidosis de 5 mL. Acthar Gel (repository corticotropin injection) debe atemperarse hasta que alcance la temperatura ambiente. No se debe someter al frasco ampola a sobrepresión antes de extraer el producto.

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

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

A los cuidadores de los pacientes con espasmos infantiles se les debe indicar que lean la información para el paciente (la guía del medicamento) aprobada por la FDA.

A los pacientes se les debe indicar que se administren Acthar Gel únicamente conforme a lo recetado. No deben suspender de golpe el tratamiento a menos que el 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

Indique a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que si el paciente contrae una infección o presenta fiebre deben comunicarse con su proveedor de atención médica. Informe a los pacientes y a los cuidadores de que no siempre aparece fiebre durante una infección, y que deben tratar de evitar el contacto con personas que padezcan infecciones para minimizar el riesgo de infección mientras reciben Acthar Gel [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1) y *Reacciones adversas* (6.1)].

Síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal después de la suspensión del tratamiento

Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si aparecen signos o síntomas de síndrome de Cushing, como por ejemplo aumento de la grasa en la cara (rostro de luna) o el tronco, estrias cutáneas, facilidad para la aparición de moretones, aumento de peso, debilidad muscular, hiperglucemia o hipertensión [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Informe a los pacientes de que al suspender Acthar Gel puede presentarse una insuficiencia suprarrenal.

Indique a los pacientes que deben comunicarse con su proveedor de atención médica si presentan debilidad, hiperpigmentación, pérdida de peso, hipotensión o dolor abdominal. Recuerde a los cuidadores de pacientes con espasmos infantiles que los síntomas de la insuficiencia suprarrenal podrían ser difíciles de detectar, y que también podrían aparecer síntomas como la anorexia, la fatiga y la letargia [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Presión arterial elevada, retención hidrosalina e hipopotasemia

Indique a los pacientes, a sus cuidadores y a sus familiares que se comuniquen con el proveedor de atención médica si el paciente presenta retención de agua o un aumento de la presión arterial [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3) y *Reacciones adversas* (6.1)].

Vacunas

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

Enmascaramiento de síntomas de otras enfermedades

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

Perforación y hemorragia gastrointestinales

Indique a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que se comuniquen con su proveedor de atención médica si el paciente o el cuidador observan sangre en las heces del paciente o un cambio en el color de dichas heces [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6)].

Alteraciones conductuales y anímicas

Informe a los pacientes y a sus cuidadores y familiares de que podrían aparecer signos de irritabilidad, alteraciones del sueño, fluctuaciones anímicas, cambios de personalidad o depresión severa. Estos efectos pueden revertir al suspender Acthar Gel [consulte *Advertencias y precauciones* (5.7) y *Reacciones adversas* (6.1)].

Efectos negativos sobre el crecimiento y el desarrollo físico

Indique a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que con el tratamiento con Acthar Gel se observan alteraciones del apetito (casi siempre causantes de un aumento del peso) y que estas alteraciones aumentan su frecuencia conforme aumenta la dosis o la duración del tratamiento. Estos efectos pueden revertir al suspender Acthar Gel [consulte *Advertencias y precauciones* (5.12) y *Reacciones adversas* (6.1)].

Disminución de la densidad ósea

Informe a los pacientes y a sus cuidadores y familiares de que el uso prolongado de Acthar Gel podría inhibir el desarrollo óseo de niños y adolescentes y causar osteoporosis y densidad ósea disminuida a cualquier edad. Si es necesario el uso prolongado, Acthar Gel debe administrarse de manera intermitente y bajo observación estrecha [consulte *Advertencias y precauciones* (5.13) y *Reacciones adversas* (6.1)].

Información adicional en los espasmos infantiles

Informe a los cuidadores de que, en el tratamiento de los espasmos infantiles, pueden presentarse otros tipos de convulsiones, porque algunos pacientes con espasmos infantiles evolucionan a otras formas convulsivas (por ejemplo, el síndrome de Lennox-Gastaut). Además, los espasmos algunas veces enmascaran otras convulsiones y, una vez que los espasmos desaparecen con el tratamiento con Acthar Gel, las otras convulsiones pueden ponerse de manifiesto. Indique a los padres y cuidadores que informen al proveedor de atención médica del paciente acerca de cualquier convulsión nueva que se produzca, de modo que se pueda instaurar el tratamiento correspondiente [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

Embarazo

Indique a las embarazadas del riesgo existente para el feto [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Mallinckrodt, la marca "M" y el logotipo de Mallinckrodt Pharmaceuticals son marcas registradas de una empresa de Mallinckrodt. © 2023 Mallinckrodt.

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

Fabricado para:
Mallinckrodt ARD LLC
Bridgewater, NJ 08807

US-2400004
PL065 Rev.06/2023