

ASPECTOS PRINCIPALES DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Estos aspectos principales no contienen toda la información que se necesita para usar H.P. Acthar® Gel en forma segura y eficaz. Consulte la información para prescribir completa de H.P. Acthar Gel.

H.P. Acthar Gel (corticotropina inyectable de depósito) INYECTABLE, GEL para administración INTRAMUSCULAR I SUBCUTÁNEA
Primera aprobación en los EE. UU.: 1952

----- **INDICACIONES Y USO** -----

- H.P. Acthar Gel es un análogo de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) que está indicado en monoterapia para el tratamiento de los espasmos infantiles en lactantes y niños menores de 2 años. (1.1)
- H.P. Acthar Gel está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones de la esclerosis múltiple en adultos. (1.2)
- H.P. Acthar Gel se puede usar para los siguientes trastornos y enfermedades: reumáticos; colagenopatías; dermatológicos; estados alérgicos; oftálmicos; respiratorios; y estado edematoso. (1.3 a 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 FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES UNITARIAS** -----

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

----- **CONTRAINDICACIONES** -----

- H.P. Acthar Gel no debe administrarse nunca por vía intravenosa.
- H.P. Acthar Gel está contraindicado en pacientes con esclerodermia, osteoporosis, micosis sistémicas, herpes simple ocular, cirugía reciente, antecedentes o presencia de úlcera péptica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión no controlada o hipersensibilidad a proteínas de origen porcino.
- En los pacientes que reciban dosis inmunodepresoras de H.P. Acthar Gel está contraindicada la administración de vacunas de microorganismos vivos o atenuados.
- H.P. Acthar Gel está contraindicado en niños menores de 2 años en los que se sospechen infecciones congénitas. (4)
- El tratamiento de los trastornos mencionados dentro de la sección INDICACIONES Y USO está contraindicado cuando se acompañen de insuficiencia adrenocortical primaria o hiperfunción adrenocortical. (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 debe mantenerse la vigilancia ante posibles efectos de inhibición del eje hipotálamo-hipofisario. (5.2)
- Síndrome de Cushing: Puede presentarse con el tratamiento prolongado. Debe mantenerse la vigilancia ante 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)
- Vacunación: En los pacientes que reciban dosis inmunodepresoras no deben administrarse vacunas de microorganismos vivos o atenuados. (5.4)
- Enmascaramiento de síntomas de otras enfermedades o trastornos subyacentes. Debe mantenerse la vigilancia de 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. Debe mantenerse vigilancia a 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. (5.8)
- Efectos oftálmicos: Debe mantenerse 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)
- Uso durante el embarazo: Efecto embriocida. Debe advertirse a las mujeres de los posibles daños al feto. (5.14)

----- **REACCIONES ADVERSAS** -----

- Las reacciones adversas frecuentes a H.P. Acthar Gel son similares a las de los corticosteroides e incluyen retención de líquido, alteración de la tolerancia a la glucosa, elevación de la presión arterial, alteraciones conductuales y anímicas, aumento del apetito y aumento de peso. (6)
- Las reacciones adversas específicamente derivadas del uso en niños menores a 2 años son el aumento del riesgo de infecciones, la hipertensión, la irritabilidad, los síntomas cushingoides, la hipertrofia cardíaca y el aumento de peso. (6.1.1)

Si desea notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Mallinckrodt al 1-800-778-7898 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

----- **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS** -----

- H.P. Acthar Gel puede acentuar la pérdida de electrolitos asociada con el uso de diuréticos. (7)

----- **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS** -----

- Embarazo: Se ha observado que H.P. Acthar Gel tiene efecto embriocida y solo debe usarse durante el embarazo si los posibles beneficios justifican el riesgo que corre el feto. (8.1)
- Uso pediátrico: El uso prolongado del H.P. Acthar Gel en niños puede inhibir el crecimiento óseo. Si es necesario usarlo, debe administrarse de manera intermitente y bajo observación estrecha. (5.12 y 8.4)

Consultense la información de orientación al paciente en el apartado 17 y la guía del medicamento aprobada por la FDA

Revisado en: 4/2018

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA: ÍNDICE*

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

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 CONCENTRACIONES UNITARIAS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

- 5.3 Presión arterial elevada, retención hidrosalina e hipopotasemia
- 5.4 Vacunaciones
- 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
- 5.14 Uso durante el embarazo

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en los estudios clínicos
 - 6.1.1 Reacciones adversas en lactantes y niños menores de 2 años
- 6.2 Experiencia con el medicamento comercial
 - 6.2.1 Reacciones alérgicas
 - 6.2.2 Reacciones cardiovasculares
 - 6.2.3 Dermatológicos
 - 6.2.4 Reacciones endocrinas
 - 6.2.5 Reacciones gastrointestinales
 - 6.2.6 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
 - 6.2.7 Reacciones metabólicas
 - 6.2.8 Reacciones osteomusculares
 - 6.2.9 Reacciones neurológicas

- 6.3 Posibles efectos esteroidógenos adicionales

- 6.3.1 Dermatológicos
- 6.3.2 Endocrinos
- 6.3.3 Metabólicos
- 6.3.4 Osteomusculares
- 6.3.5 Neurológicos
- 6.3.6 Oftálmicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Modo de acción

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Espasmos infantiles

H.P. Acthar Gel (corticotropina inyectable de depósito) está indicado en monoterapia para el tratamiento de los espasmos infantiles en lactantes y niños menores de 2 años.

1.2 Esclerosis múltiple

H.P. Acthar Gel (corticotropina inyectable de depósito) está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple en adultos. En los ensayos clínicos comparativos se ha observado que H.P. 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, incluyendo 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, iridociclitis, 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, H.P. Acthar Gel debe administrarse exclusivamente 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 H.P. Acthar Gel debe reducirse gradualmente a lo largo de 2 semanas a fin de prevenir 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 H.P. Acthar Gel se suele calcular en función de la superficie corporal. Para calcular la superficie corporal, use la siguiente fórmula:

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

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 severidad de la enfermedad y la respuesta inicial del paciente.

Aunque el medicamento no genera dependencia, la interrupción súbita de H.P. 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 severidad de la enfermedad y la respuesta inicial del paciente.

La posología habitual de H.P. 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 H.P. 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 H.P. Acthar Gel es necesario atemperarlo hasta que alcance la temperatura ambiente.

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES UNITARIAS

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

4 CONTRAINDICACIONES

H.P. Acthar Gel no debe administrarse nunca por vía intravenosa.

H.P. Acthar Gel está contraindicado en lactantes en los que se sospechen infecciones congénitas.

En los pacientes que reciban dosis inmunodepresoras de H.P. Acthar Gel está contraindicada la administración de vacunas de microorganismos vivos o atenuados.

H.P. Acthar Gel está contraindicado en pacientes con esclerodermia, osteoporosis, micosis sistémicas, herpes simple ocular, cirugía reciente, antecedentes o presencia de úlcera

péptica, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión no controlada, insuficiencia adrenocortical primaria, hiperfunción adrenocortical o hipersensibilidad a proteínas de origen porcino.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

5.1 Infecciones

H.P. 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 tuberculosis 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 H.P. Acthar Gel puede inhibir el eje hipotálamo-hipofisario y provocar el síndrome de Cushing. Se debe mantener vigilancia ante la posible aparición de estos trastornos, sobre todo con el uso crónico.

Con el tratamiento prolongado puede inhibirse el eje hipotálamo-hipofisario 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, hipertensión 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 sobre la posible aparición de una insuficiencia suprarrenal al suspender el tratamiento con H.P. Acthar Gel, y se les debe instruir para que se mantengan atentos a tales síntomas y sepan reconocerlos [véase 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

H.P. 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 Vacunación

En los pacientes que reciban dosis inmunodepresoras de H.P. 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 realizar otras vacunaciones en pacientes que estén recibiendo H.P. 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

H.P. 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

H.P. 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 H.P. Acthar Gel puede asociarse con efectos diversos sobre el sistema nervioso central, como por ejemplo euforia, insomnio, irritabilidad (sobre todo en lactantes), fluctuaciones anímicas, alteraciones de la personalidad, depresión severa o manifestaciones psicóticas evidentes. También podrían agravarse casos existentes de inestabilidad emocional o tendencia psicótica.

5.8 Comorbilidades

Los pacientes con comorbilidades podrían sufrir un empeoramiento de tales comorbilidades. Debe tenerse cautela al prescribir H.P. Acthar Gel en pacientes con diabetes o miastenia gravis.

5.9 Efectos oftálmicos

El uso prolongado de H.P. 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

H.P. Acthar Gel es inmunógeno. Los escasos datos disponibles indican que los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra H.P. Acthar Gel cuando lo reciben de manera prolongada y presentar pérdida de actividad de la ACTH endógena y del efecto de H.P. Acthar Gel. La administración prolongada de H.P. Acthar Gel puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Antes de comenzar el tratamiento, y durante el tratamiento en caso de que surjan síntomas, debe considerarse la posible hipersensibilidad a proteínas porcinas.

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 H.P. Acthar Gel puede tener efectos negativos sobre el crecimiento y el

desarrollo físico de los niños. Con el tratamiento con H.P. Acthar Gel se observan alteraciones del apetito, y los efectos van haciéndose más frecuentes a medida que aumentan la dosis o la duración del tratamiento. Estos efectos revierten al suspender la administración de H.P. 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.

5.14 Uso durante el embarazo

Se ha observado que H.P. Acthar Gel tiene efecto embriocida. Debe advertirse a las mujeres de los posibles daños al feto. [véase *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Al tratar a pacientes con espasmos infantiles debe tenerse en cuenta lo indicado en *Reacciones adversas en lactantes y niños menores de 2 años (apartado 6.1.1)*. Las reacciones adversas que se presentan en el apartado 6.2 deben tenerse en cuenta principalmente cuando se trate a adultos y en niños mayores de 2 años, pero también cuando se trate a lactantes y niños menores a 2 años.

H.P. Acthar Gel induce la liberación de cortisol endógeno por parte de la glándula suprarrenal, por lo que todos los efectos adversos conocidos del hipercortisolismo pueden presentarse también al administrar H.P. Acthar Gel. Las reacciones adversas frecuentes incluyen retención de líquido, alteración de la tolerancia a la glucosa, elevación de la presión arterial, alteraciones conductuales y anímicas, aumento del apetito y aumento de peso.

6.1 Experiencia en los estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

6.1.1 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 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 a 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.

TABLA: Incidencia (%) de eventos adversos surgidos durante el tratamiento en $\geq 2\%$ de los lactantes y niños menores de 2 años tratados con H.P. Acthar Gel (corticotropina inyectable de depósito)

Clasificación por sistema y órgano	Recomendada	150 U/m ² u.v.d.
	75 U/m ² d.v.d. n = 122, (%)	n = 37, (%)
Trastornos cardíacos		
Hipertrofia cardíaca	3	0
Trastornos endocrinos		
Cushingoide	3	22
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	0	5
Diarrea	3	14
Vómitos	3	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		
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 que ocurrieron en $\geq 2\%$ 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 crisis epilépticas/convulsiones porque algunos pacientes con 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 con el medicamento comercial

Las reacciones adversas asociadas con H.P. Acthar Gel que figuran a continuación se han detectado con el uso del producto H.P. Acthar Gel comercial. En este apartado se presentan solo eventos adversos que no se indicaron antes como eventos adversos notificados en las revisiones retrospectivas de expedientes clínicos o en los ensayos clínicos no llevados a cabo por el patrocinador y que no se abordan en otras partes de la información sobre el producto. Dado que las reacciones adversas se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular su frecuencia o establecer una relación causal con el uso de H.P. Acthar Gel. Los eventos aparecen categorizados según la clasificación de sistema y órgano. Si no se indica lo contrario, se trata de eventos adversos notificados en lactantes, niños y adultos.

6.2.1 Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas se han presentado como mareo, náuseas y choque (solo en adultos).

6.2.2 Reacciones cardiovasculares

Angitis necrosante (solo en adultos) e insuficiencia cardíaca congestiva.

6.2.3 Reacciones dermatológicas

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

6.2.4 Reacciones endocrinas

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

6.2.5 Reacciones gastrointestinales

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

6.2.6 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones en el lugar de la inyección.

6.2.7 Reacciones metabólicas

Alcalosis hipotasémica (solo en lactantes).

6.2.8 Reacciones osteomusculares

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

6.2.9 Reacciones 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).

6.3 Posibles efectos esteroidógenos adicionales

Teniendo en cuenta los efectos esteroidógenos de H.P. 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 H.P. Acthar Gel, son:

6.3.1 Dermatológicos

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

6.3.2 Endocrinos

Irregularidades menstruales.

6.3.3 Metabólicos

Balance negativo del nitrógeno debido al catabolismo proteico.

6.3.4 Osteomusculares

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

6.3.5 Neurológicos

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

6.3.6 Oftálmicos

Exoftalmos.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Clase C para el embarazo: H.P. Acthar Gel tiene efecto embriocida. No hay estudios comparativos adecuados suficientes en embarazadas. H.P. Acthar Gel solo debe usarse durante el embarazo si los posibles beneficios justifican los riesgos para el feto.

8.3 Madres lactantes

Se desconoce si este fármaco se excreta por la leche materna humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana y dada la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas serias a H.P. Acthar Gel en los lactantes, al tratar a una madre lactante deberá decidirse si se suspende la lactancia o el medicamento teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio para la madre.

8.4 Uso pediátrico

H.P. Acthar Gel está indicado en monoterapia para el tratamiento de los espasmos infantiles en lactantes y niños menores de 2 años. En los apartados de Advertencias y de Reacciones adversas en lactantes y niños menores de 2 años [véanse los apartados 5 y 6.1.1] se describen las reacciones serias y las reacciones adversas que podrían presentarse en esta población.

La eficacia de H.P. Acthar Gel para el tratamiento de los espasmos infantiles en lactantes y niños menores a 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 hiparritmia.

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 (6.1.1)*]. 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 [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)*].

10 SOBREDOSIS

Aunque la exposición crónica a H.P. Acthar Gel en dosis altas podría asociarse con muy diversos efectos adversos serios, no se prevé que una sola administración en dosis alta, e incluso varias administraciones en dosis altas, pueda derivar en efectos adversos serios en comparación con una dosis normal. Ni en los estudios clínicos ni en la bibliografía se han descrito muertes ni sintomatología aguda por sobredosis de H.P. Acthar Gel.

La vía de administración intramuscular hace que sea poco probable una sobredosis aguda por error. La dosis típica de H.P. Acthar Gel para tratar a un lactante con una superficie corporal de 0,4 m² sería de 60 U/día. Con la jeringa de 1 cc que se suministra junto con H.P. Acthar Gel, la cantidad máxima que puede inyectarse es de 80 U por inyección, que se tolera bien en una administración única.

11 DESCRIPCIÓN

H.P. Acthar Gel es un preparado estéril altamente purificado de hormona adrenocorticotropa en gelatina al 16% que permite la liberación prolongada después de la inyección intramuscular o subcutánea. Asimismo contiene un 0,5% de fenol, un máximo de 0,1% de cisteína (añadida), hidróxido de sodio o ácido acético para ajustar el pH y agua para preparaciones inyectables.

La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos cuya fórmula química es la siguiente:

H-	Ser-	Tyr-	Ser-	Met-	Glu-	His-	Phe-	Arg-	Trp-	Gly-
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Lys-	Pro-	Val-	Gly-	Lys-	Lys-	Arg-	Arg-	Pro-	Val-
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Lys-	Val-	Try-	Pro-	Asp-	Gly-	Ala-	Glu-	Asp-	Gln-
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	Leu-	Ala-	Glu-	Ala-	Phe-	Pro-	Leu-	Glu-	Phe-	OH-
	31	32	33	34	35	36	37	38	39	

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Modo de acción

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

H.P. 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 H.P. 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 secreción de ACTH.

Por otro lado, se ha descrito que H.P. Acthar Gel se une a los receptores de la melanocortina.

No se conocen bien los efectos tróficos de la ACTH endógena y H.P. Acthar Gel sobre la corteza suprarrenal, aparte del hecho de que parecen mediados por el AMP cíclico.

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 H.P. 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 H.P. Acthar Gel dará lugar a un aumento lineal en la secreción corticosuprarrenal conforme se prolonga el tiempo de infusión.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagenia y deterioro de la fertilidad

No se han hecho estudios comparativos adecuados suficientes en animales. El uso en seres humanos no se ha asociado con un aumento de cánceres. [véase Advertencias y precauciones (5.14) y Uso en poblaciones específicas (8.1)].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de H.P. 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 H.P. 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. Se observó respuesta a H.P. Acthar Gel en 13 de 15 pacientes (86.7%), mientras que en 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 H.P. Acthar Gel. En 7 de 8 pacientes (87.5%) que no respondieron a la prednisona se observó una continuación respuesta a H.P. Acthar Gel. Por su parte, los 2 pacientes del grupo tratado con H.P. 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 H.P. 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 H.P. 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 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 MANIPULACIÓN

H.P. Acthar Gel (corticotropina inyectable de depósito) se presenta en un vial multidosis de 5 ml (63004-8710-1) que contiene 80 unidades USP por ml. Antes de usar H.P. Acthar Gel (corticotropina inyectable de depósito) es necesario temperarlo hasta que alcance la temperatura ambiente. No se debe someter al vial a sobrepresión antes de extraer el producto.

H.P. Acthar Gel (corticotropina inyectable de depósito) debe conservarse refrigerado a entre 2 y 8 °C (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 pacientes con espasmos infantiles se les debe informar sobre la existencia de la Guía del medicamento y se les debe indicar que lean la Guía del medicamento antes de administrar H.P. Acthar Gel. Se debe indicar a los pacientes que solo se administren H.P. Acthar Gel conforme a lo recetado. No deben suspender de golpe el tratamiento a menos que el médico 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 H.P. Acthar Gel y la importancia de no faltar a las citas programadas con el médico.

Se debe indicar a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que si el paciente contrae una infección o presenta fiebre deben comunicarse con su médico. Se les debe informar que en algunos casos de infección no aparece fiebre. Además, el paciente debe tratar de evitar el contacto con personas que padezcan infecciones para minimizar el riesgo de infección mientras recibe H.P. Acthar Gel [véase Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1.1)].

Se debe indicar a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que si el paciente presenta un aumento de la presión arterial deben ponerse en contacto con su médico [véase Advertencias y precauciones (5.3) y Reacciones adversas (6.1.1)].

Se debe indicar a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que deben ponerse en contacto con su médico si el paciente o el cuidador observan sangre en las heces del paciente o un cambio en el color de dichas heces [véase Advertencias y precauciones (5.6)].

Se debe informar a los cuidadores y los familiares de los lactantes y niños tratados con H.P. Acthar Gel que el paciente podría presentar señales de irritabilidad y alteraciones del sueño. Estos efectos revierten al suspender la administración de H.P. Acthar Gel [véase Advertencias y precauciones (5.7) y Reacciones adversas (6.1.1)].

Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que con el tratamiento con H.P. Acthar Gel se observan cambios en el apetito que por lo general provocan un aumento de peso y que suelen hacerse más frecuentes con el aumento de la dosis o la duración del tratamiento. Estos efectos revierten al suspender la administración de H.P. Acthar Gel [véase Advertencias y precauciones (5.12) y Reacciones adversas (6.1.1)].

Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que el paciente puede ser vigilado por si aparecen signos de insuficiencia suprarrenal, como por ejemplo debilidad, fatiga, letargia, anorexia, pérdida de peso, hipotensión, dolor abdominal o hiperpigmentación (solo en adultos) al interrumpir el tratamiento. 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 [véase Advertencias y precauciones (5.2)].

Se debe indicar a los pacientes que no se apliquen vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento con H.P. Acthar Gel. Además, mientras el paciente esté recibiendo H.P. 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)].

Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que el uso prolongado del H.P. Acthar Gel en niños puede provocar un síndrome de Cushing y reacciones adversas asociadas, puede inhibir el crecimiento óseo y puede causar osteoporosis y disminución de la densidad ósea. Si es necesario el uso prolongado, H.P. Acthar Gel debe administrarse de manera intermitente y bajo observación estrecha [véase Advertencias y precauciones (5.2), (5.12) y (5.13) y Reacciones adversas (6.1.1)].

Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores y familiares que H.P. 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 posterior a su suspensión habrá que vigilar estrechamente al paciente por si aparecen signos de infección, función cardíaca anormal, hipertensión, hiperglucemia, variación del peso corporal y pérdida de sangre en las heces [véase Advertencias y precauciones (5.5)].

En el tratamiento de los espasmos infantiles pueden presentarse otros tipos de crisis epilépticas porque algunos pacientes con 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 H.P. Acthar Gel, las otras crisis se ponen de manifiesto. Los pacientes y cuidadores deben informar a su médico si aparecen nuevas crisis epilépticas, de modo que se puedan instaurar las medidas apropiadas. [véase Reacciones adversas (6.1.1)].

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

© 2018 Mallinckrodt.



Fabricado para:
Mallinckrodt ARD Inc.
Bedminster, NJ 07921 EE. UU.
PL065
ARDUS/CROSS/0518/0021
Rev 04/2018