

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nuvacthén Depot 1 mg/ml suspensión inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene 1 mg de Tetracosactida (beta¹⁻²⁴-corticotropina).

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 10 mg de alcohol bencílico.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Suspensión blanca lechosa y opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Diagnóstico: exploración del eje corticosuprarrenal.
- Tratamiento del Síndrome de West.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

-Uso diagnóstico para la investigación de la insuficiencia adrenocortical.

Test de las 5 horas de Nuvacthén Depot: administrar 1 mg de Nuvacthén Depot intramuscular. Medir el cortisol plasmático inmediatamente antes y después de las 0,5, 1, 2, 3, 4 y 5 horas tras la administración del fármaco.

Si la función corticosuprarrenal es normal, el valor basal plasmático de cortisol (valor normal >70 mcg/100 ml) se duplica 1 hora tras la administración y continua aumentando de la siguiente forma:

1ª hora: 215-450 mcg/100 ml

2ª hora: 270-540 mcg/100 ml

3ª hora: 290-560 mcg/100 ml

4ª hora: 340-590 mcg/100 ml

5ª hora: 360-650 mcg/100 ml

Si los valores de cortisol aumentan más lentamente que los descritos se deberá valorar las causas: enfermedad de Addison, insuficiencia corticosuprarrenal secundaria a disfunción hipotálamohipofisaria o sobredosis de corticoides.

Con el fin de distinguir entre insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria se puede realizar el test de los 3 días. Consiste en administrar 1 mg vía intramuscular de Nuvacthén Depot durante 3 días consecutivos. En caso de insuficiencia corticosuprarrenal primaria los valores de cortisol en plasma no superarán los 25 mcg/100 ml.

- Tratamiento del Síndrome de West.

El tratamiento se inicia con dosis diarias de Nuvacthén Depot y se continúa con dosis intermitentes después de unos 3 días.

Población pediátrica

Niños a partir de 1 mes y menores de 2 años: iniciar con 0,25 mg al día administrados por vía intramuscular. La dosis de mantenimiento es de 0,25 mg cada 2 a 8 días.

Niños de 2 a 5 años: iniciar con 0,25 a 0,5 mg al día administrados por vía intramuscular. La dosis de mantenimiento es de 0,25 a 0,5 mg cada 2 a 8 días.

Niños a partir de 5 años y menores de 12 años: iniciar con 0,25 a 1 mg al día administrado por vía intramuscular. La dosis de mantenimiento es de 0,25 a 1 mg cada 2 a 8 días.

Insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Uso en pacientes de edad avanzada

No hay información que indique la necesidad de ajustar las dosis en ancianos.

Forma de administración

Vía intramuscular

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a la ACTH de origen animal o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- No debe utilizarse Nuvacthén Depot para el tratamiento del asma o de otras condiciones alérgicas, debido al incremento del riesgo de reacciones anafilácticas (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).
- Bebés recién nacidos (de menos de 1 mes) debido a la presencia de alcohol bencílico (ver sección 4.2 *Posología y forma de administración*).
- Psicosis aguda.
- Enfermedades infecciosas.
- Alteraciones de la coagulación.
- Úlcera gastroduodenal.
- Insuficiencia cardíaca refractaria.
- Síndrome de Cushing.
- Insuficiencia corticosuprarrenal primaria.
- Síndrome adrenogenital.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Nuvacthén Depot debe administrarse sólo bajo supervisión médica.

Nuvacthén Depot no debe administrarse por vía intravenosa.

Advertencias y precauciones relacionadas con Tetracosactida

Reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3 Contraindicaciones)

Los pacientes que son también susceptibles a alergias (especialmente asma) no deben ser tratados con Nuvacthén Depot salvo que otras medidas terapéuticas hayan fallado a la hora de producir la respuesta deseada y la condición sea lo suficientemente grave para justificar dicho tratamiento.

Antes de utilizar Nuvacthén Depot, el médico debe comprobar si el paciente es susceptible a alergias (especialmente asma). También es importante establecer si el paciente ha sido tratado con preparados de ACTH en el pasado, y en caso afirmativo, confirmar que el tratamiento no desencadenó ninguna reacción de hipersensibilidad.

Si aparecen reacciones de hipersensibilidad locales o sistémicas, durante o después de la inyección (p. ej. eritema marcado y dolor en el lugar de la inyección, urticaria, prurito, enrojecimiento, malestar grave, o disnea), el tratamiento con tetracosactida debe ser discontinuado y deberá evitarse el uso de cualquier preparado de ACTH en el futuro.

Cuando se produce una reacción de hipersensibilidad, tienden a aparecer dentro de los 30 minutos posteriores a la inyección. Por ello, el paciente debe permanecer en observación durante ese tiempo.

En caso de que se produzca una reacción anafiláctica grave, deben administrarse adrenalina (0,4 a 1 ml de una solución de 1 mg/ml por vía intramuscular o 0,1 a 0,2 ml de una solución de 1 mg/ml en 10 ml de suero fisiológico, **lentamente** por vía intravenosa) y corticoesteroides por vía intravenosa en amplias dosis, repetidamente si fuera necesario.

Advertencias y precauciones relacionadas con los efectos de glucocorticoides y mineralocorticoides

- La retención de sales y agua en respuesta a Nuvacthén Depot puede frecuentemente ser evitada o eliminada prescribiendo una dieta baja en sales. Durante tratamientos prolongados, la sustitución de potasio puede ocasionalmente ser requerida.

El efecto de la terapia con tetracosactida puede verse incrementado en pacientes con hipotiroidismo o cirrosis hepática.

La terapia prolongada con tetracosactida puede estar asociada con el desarrollo de cataratas subcapsulares posteriores y glaucoma.

Pueden producirse alteraciones psicológicas durante el tratamiento con tetracosactida (p. ej. euforia, insomnio, cambios de humor, cambios de personalidad y depresión grave, o incluso verdaderas manifestaciones psicóticas). La inestabilidad emocional o tendencias psicóticas preexistentes pueden verse agravadas.

- El tratamiento con Nuvacthén Depot puede desencadenar complicaciones infecciosas por bacterias, hongos y parásitos. Los pacientes candidatos a tratamiento provenientes de zonas endémicas (tropicales, subtropicales, sur de Europa), deben ser evaluados y tratados en caso de estudio coprológico positivo.

Nuvacthén Depot debe ser utilizado con precaución en pacientes con herpes ocular simple debido a una posible perforación corneal.

Nuvacthén Depot puede activar amebiasis latentes. Se recomienda por tanto descartar la presencia de amebiasis latentes o activas antes de empezar la terapia.

- Si Nuvacthén Depot es administrado a pacientes con tuberculosis latente, es necesario que sean vigilados porque la enfermedad puede reactivarse. Durante terapia prolongada, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis.

- Los procedimientos de inmunización con virus vivos no deben llevarse a cabo durante el tratamiento con Nuvacthén Depot debido al descenso en la respuesta de los anticuerpos.

- Puesto que la dosificación es cuidadosamente individualizada, es poco probable que Nuvacthén Depot inhiba el crecimiento en niños. Sin embargo, el crecimiento debe ser monitorizado en niños sometidos a un tratamiento a largo plazo.

- Deben realizarse regularmente ecocardiografías en bebés y niños pequeños, puesto que en tratamientos a largo plazo con dosis elevadas, puede producirse hipertrofia cardíaca reversible (ver sección 4.8 *Reacciones adversas*).

- Si Nuvacthén Depot es utilizado en alguna de las siguientes condiciones, el riesgo del tratamiento debe ser evaluado frente a los posibles beneficios: colitis ulcerosa, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, insuficiencia renal, hipertensión, predisposición a tromboembolismo, osteoporosis, miastenia gravis.

- En pacientes que sufren una herida o han sido sometidos a una cirugía durante o dentro de un año después del tratamiento, el estrés asociado debe ser gestionado con un incremento o una reactivación del tratamiento con Nuvacthén Depot. El uso adicional de corticoesteroides de acción rápida puede ser necesario. Utilizar la menor dosis efectiva para controlar la condición que está siendo tratada. Si es necesaria una reducción de la dosis, ésta debe realizarse de forma gradual. La administración prolongada

induce una insuficiencia relativa del eje pituitario-adrenal que puede persistir durante varios meses después de finalizar el tratamiento, por lo que debe considerarse una terapia adrenocortical apropiada.

- Uso en deportistas: se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene tetracosactida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 10 mg de alcohol bencílico en cada ml.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios (“síndrome de jadeo”) en niños.

No debe administrarse este medicamento a recién nacidos (hasta 4 semanas de edad).

Este medicamento no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla, por lo que se considera esencialmente exento de sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha observado ictericia grave con el uso concomitante de Nuvacthén Depot y valproato en la población pediátrica. Debe por tanto evitarse su uso concomitante.

El uso concomitante de Nuvacthén Depot con fármacos anticonvulsivantes (fenitoina, clonazepam, nitrazepam, fenobarbital, primidona) puede incrementar el riesgo de daño hepático. Por ello debe utilizarse con precaución, durante el menor tiempo posible y a la menor dosis posibles en combinación con anticonvulsivantes.

Los estrógenos, endógenos y sintéticos, pueden causar aumento de los niveles totales de cortisol y por lo tanto, se considera apropiado el uso de métodos alternativos. El empleo de anticonceptivos junto con Nuvacthén Depot puede hacer necesario el uso de métodos alternativos (índice de cortisol libre, cortisol libre en plasma o cortisol en saliva) para la interpretación de los resultados de la exploración del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.

Nuvacthén Depot puede inhibir o estimular los efectos de los anticoagulantes orales, por lo que será preciso un control y un reajuste posológico adecuados.

Puesto que Nuvacthén Depot incrementa la producción adrenocortical de glucocorticoides y mineralocorticoides, pueden producirse interacciones farmacológicas del tipo visto con estos corticoesteroides.

En aquellos pacientes que estén recibiendo medicación para la diabetes mellitus o para la hipertensión moderada o grave, deberá realizarse un ajuste de dosis si se empieza un tratamiento con Nuvacthén Depot.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos disponibles.

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de Nuvacthén en mujeres embarazadas. Los datos de los estudios con animales son insuficientes en lo relativo a toxicidad reproductiva/teratogenicidad (ver sección 5.3 *Datos preclínicos de seguridad*). Nuvacthén Depot debe utilizarse en embarazadas sólo cuando el beneficio esperado supera el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco es o no excretado en la leche materna. Puesto que muchos fármacos son excretados en la leche materna, la administración de Nuvacthén Depot a mujeres en período de lactancia deberá hacerse con precaución.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nuvacthén Depot sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas pueden estar relacionadas con la tetracosactida, con la presencia de alcohol bencílico o con la estimulación de la secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides durante el uso de Nuvacthén Depot.

El cálculo de las reacciones adversas se ha basado en la siguiente convención de frecuencias:

Muy frecuente	($\geq 1/10$)
Frecuente	($\geq 1/100, < 1/10$)
Poco frecuente	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Raro	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Muy raro	(< 1/10.000)
Desconocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las siguientes reacciones adversas han sido recogidas en la experiencia post-comercialización a través de notificaciones de casos espontáneos o de la literatura.

Puesto que estas reacciones adversas han sido comunicadas de forma voluntaria por una población de un tamaño incierto, no es posible realizar una estimación fiable de su frecuencia, por lo que han sido categorizadas como “Desconocida”. Las reacciones adversas se exponen a continuación de acuerdo con la clasificación del sistema de órganos de MedDRA.

Reacciones adversas recogidas de notificaciones espontáneas y literatura (frecuencia desconocida) relacionadas con tetracosactida

Infecciones e infestaciones

Absceso, incremento de la susceptibilidad a infecciones.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Leucocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad.

La tetracosactida puede provocar reacciones de hipersensibilidad, que tienden a ser más graves (shock anafiláctico) en pacientes susceptibles a alergias (especialmente asma). Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir: reacciones cutáneas en el lugar de la inyección, mareos, náuseas, vómitos, urticaria, prurito, enrojecimiento, malestar, disnea y angioedema o edema de Quincke (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Trastornos endocrinos

Hemorragia adrenal, Síndrome de Cushing, falta de respuesta secundaria adrenocortical y pituitaria, especialmente en periodos de estrés, p. ej. después de un trauma, cirugía o enfermedad.
Menstruación irregular, disminución de la tolerancia a carbohidratos.
Hiperglucemia y manifestación de diabetes mellitus latente.
Hirsutismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución de la tolerancia a la glucosa y desarrollo de diabetes.
Alteraciones hidroelectrolíticas: hipopotasemia, deficiencia de calcio, retención de sodio, retención de fluidos.
Incremento del apetito.

Trastornos psiquiátricos

Trastorno mental.

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones, hipertensión intracraneal benigna con papiledema, vértigos, dolor de cabeza.

Trastornos oculares

Incremento de la presión intraocular, glaucoma, catarata subcapsular, exoftalmos.

Trastornos cardíacos

Fallo cardíaco congestivo.
Hipertrofia cardíaca reversible: puede producirse en casos aislados en bebés y niños pequeños tratados durante largos periodos de tiempo con dosis elevadas.

Trastornos vasculares

Vasculitis necrotizante y embolismo.
Hipertensión.

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, úlcera péptica hemorrágica, perforación de úlcera péptica, esofagitis ulcerativa, distensión abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Atrofia cutánea, petequias, equimosis, eritema, hiperhidrosis, acné, hiperpigmentación cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Osteonecrosis, osteoporosis, fracturas vertebrales, atrofia muscular, miopatía, debilidad muscular, rotura de tendón.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Hipersensibilidad.
Retraso en el crecimiento.
Incremento de peso.
Curación lenta.

Exploraciones complementarias

Balance de nitrógeno negativo.
Supresión de la reacción a test cutáneos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Si hay signos de retención de líquidos (incremento del peso corporal) o aparece actividad adrenocortical excesiva (síndrome de Cushing), el tratamiento con Nuvacthén Depot debe ser discontinuado durante un tiempo o debe disminuirse la dosis, bien disminuyendo la dosis a la mitad o prolongando el intervalo entre las inyecciones, por ejemplo de 5 a 7 días.

En caso de sobredosis se recomienda tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas del lóbulo pituitario anterior y análogos - ACTH, código ATC: H01AA02.

La tetracosactida consiste en los primeros 24 aminoácidos que aparecen en la hormona adrenocorticotropa natural (ACTH). Al igual que la ACTH, estimula la producción adrenocortical de glucocorticoides y mineralocorticoides, y en menor medida, andrógenos, lo que explica su efecto terapéutico en condiciones sensibles al tratamiento con glucocorticoides. Sin embargo, su actividad farmacológica no es comparable a la de los corticosteroides, puesto que, bajo el tratamiento con ACTH, en contraste con el tratamiento con un glucocorticoide simple, los tejidos están expuestos a un espectro fisiológico de corticosteroides. Dosis crecientes de Nuvacthén Depot no incrementan la respuesta farmacodinámica, aunque incrementan la duración de la acción. Se ha notificado que el uso prolongado de Nuvacthén Depot induce una mínima supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal comparado con el tratamiento a largo plazo con corticosteroides.

Mecanismo de acción

El lugar de acción de la ACTH es la membrana plasmática de las células adrenocorticales, donde se une a receptores específicos. El complejo hormona-receptor activa la adenilato ciclasa, estimulando la producción de AMP (adenosín monofosfato) cíclico y promoviendo así la síntesis de pregnenolona a partir del colesterol.

A partir de la pregnenolona, se producen varios corticosteroides a través de diferentes rutas enzimáticas.

Después de la administración intramuscular de 1 mg de Nuvacthén Depot, los niveles de cortisol se incrementan, obteniéndose los valores más altos durante las primeras 8 a 12 horas después de la inyección. Estos elevados valores de cortisol se mantienen hasta 24 horas y la vuelta a los valores basales se produce después de alrededor de 36-48 h.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La adsorción de la tetracosactida al fosfato de zinc asegura la liberación sostenida de la sustancia activa desde el lugar de la inyección intramuscular. La tetracosactida libre es rápidamente absorbida del lugar de la inyección intramuscular. Después de la inyección de 1 mg de Nuvacthén Depot por vía intramuscular, las concentraciones plasmáticas de tetracosactida determinadas radioinmunológicamente se encuentran en un rango de entre 200 y 300 pg/ml y se mantienen durante 12 horas.

Distribución

La tetracosactida es rápidamente distribuida y se concentra en las glándulas adrenales y los riñones, lo que conduce a un rápido descenso de sus niveles plasmáticos.

No existe evidencia de la unión de la ACTH a ninguna proteína plasmática en particular. La tetracosactida tiene un volumen de distribución aparente de alrededor de 0,4 l/kg.

Aparentemente, la tetracosactida no atraviesa la placenta y se desconoce si es excretada en la leche materna.

Biotransformación

En el suero, la tetracosactida es rápidamente degradada mediante hidrólisis enzimática, primero a oligopéptidos inactivos, y después a aminoácidos libres. Su rápida eliminación del plasma es probablemente atribuible no tanto a su relativamente lento procesamiento si no al hecho de que la sustancia activa se concentra rápidamente en las glándulas adrenales y los riñones.

Eliminación

Siguiendo una dosis intravenosa de ^{131}I -marcada beta¹⁻²⁴-corticotropina, entre el 95 y el 100% de la radioactividad es excretada en la orina en las primeras 24 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios clínicos recientes con Nuvacthén Depot.

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico o carcinogénico de la tetracosactida.

No se han realizado estudios estándar en animales sobre fertilidad y toxicidad reproductiva.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alcohol bencílico.

Cloruro de zinc.

Hidrogeno fosfato de sodio dihidrato.

Cloruro de sodio.

Hidróxido de sodio.

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Nuvacthén Depot 1mg/ml no debe mezclarse en la misma jeringa con otras sustancias tales como antibióticos, vitaminas, etc. aunque su adición proporcione suspensiones galénicamente idóneas.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener el producto en el embalaje original protegido de la luz.

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 y 8°C).

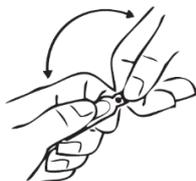
6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de 1 ml. Envase con 3 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Agitar el contenido de la ampolla antes de su uso.

Para abrir la ampolla presionar con el pulgar sobre el punto y partirla.



La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna. ITALIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

46.454

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Septiembre 1968

Fecha de la última renovación: Septiembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2018.

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>