

23/07/2013

**SIM EXPRESS**  
**Información dirigida a los profesionales de la salud**

**Glatiramer**

Agente para el Sistema Nervioso Central. Supresor inmunológico. Código ATC: L03AX13

**Mecanismo de acción**

*Glatiramer* es una mezcla de polímeros aleatorios de cuatro aminoácidos, L-alanina, L-ácido glutámico, L-lisina y L-tirosina, en una relación molar de 4,2; 1,4; 3,4 y 1,0; respectivamente. Es antigénicamente similar a la proteína básica de la mielina, un componente natural de la vaina de mielina.

El mecanismo por el cual el acetato de *glatiramer* ejerce su acción en los pacientes con Esclerosis Múltiple no está completamente dilucidado. Sin embargo, se piensa que actúa modificando los procesos inmunes que serían los responsables de la patogénesis de esta enfermedad.<sup>1</sup> Estos procesos estarían relacionados a la inhibición de la respuesta inmune a la proteína básica de la mielina y posiblemente a otros antígenos de mielina. Uno de los principales mecanismos propuesto es la inducción de células T supresoras antígeno-específico. También se postula, la interferencia con la activación de las células T, secundaria a la competencia con la proteína básica de la mielina por el sitio de unión al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) clase II, responsable de la presentación de antígeno. No obstante, podrían activarse otros mecanismos aún no definidos.

**Dosificación**

**Adultos**

*Esclerosis múltiple en fase de Recaída y Remisión (EMRR)*

La dosis de *glatiramer* recomendada para el tratamiento de la EMRR es de: 20 mg/día, vía subcutánea (SC), incluyendo aquellos que han experimentado un primer episodio clínico o quienes tienen una Resonancia Magnética Nuclear coincidente con Esclerosis Múltiple. El tratamiento ha sido administrado por hasta 2 años.

**Niños**

La seguridad y eficacia de *glatiramer* no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

**Poblaciones especiales**

*Pacientes con insuficiencia renal*

No se han realizado estudios en este grupo de pacientes.

*Pacientes con insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios en este grupo de pacientes.

*Pacientes de edad avanzada*

No se han realizado estudios en este grupo de pacientes.

---

<sup>1</sup> Esta hipótesis se basa en los hallazgos de los estudios llevados a cabo para explorar la patogénesis de la encefalomiелitis alérgica experimental, una enfermedad inducida en varias especies animales y que frecuentemente se utiliza como modelo animal experimental de la Esclerosis Múltiple.

## Farmacocinética

*Distribución:* la distribución en el sistema linfático es buena. Una parte de la dosis de *glatiramer* inyectado, ya sea intacto o parcialmente hidrolizado, entraría a la circulación linfática, lo que le permitiría llegar a los ganglios linfáticos regionales o, posiblemente, entrar a la circulación sistémica intacto.

*Metabolismo:* una gran proporción de la dosis terapéutica administrada se hidroliza localmente.

Se ha observado que existen anticuerpos anti acetato de *glatiramer*.

## Efectos adversos

*Efectos cardiovasculares:* dolor de pecho transitorio (13%), edema (8%), hipertensión (< 1%), palpitaciones (9%), taquicardia (5%), vasodilatación (20%).

*Efectos dermatológicos:* diaforesis (7%), edema facial (3%). Prurito (5%), rash (19%), urticaria (3%).

En el sitio de inyección: eritema (43-57 %), atrofia (2%), edema (19%), hipersensibilidad (4%), inflamación (9-27%), formación de una masa (26%), dolor (40-64%), prurito (27%), reacción (8%). Se han reportado casos de: necrosis, lipoatrofia, dermatitis de contacto.

*Efectos endócrinos/metabólicos:* aumento de peso (3%).

*Efectos gastrointestinales:* disfagia (2%), gastroenteritis (6%), náuseas (15%), vómitos (7%).

*Efectos hematológicos:* eosinofilia transitoria (hasta 16%).

*Efectos inmunológicos:* reacciones de hipersensibilidad (3%), enfermedades infecciosas (30%), linfadenopatía (7%).

Se han reportado casos de anafilaxia y reacciones anafilácticas o anafilactoideas. Los síntomas de las reacciones anafilácticas o anafilactoideas incluyeron: exantema prurítico generalizado, hipotensión, disnea, náuseas, vómitos, cambios ortostáticos, fatiga, edema facial, parestesias, broncoespasmos, shock, sensación de calor, y edema angineurótico de la cara y el cuello.

Se reportó la ocurrencia de reacción de hipersensibilidad inmunitaria, sistémica generalizada (sofoco, dolor del pecho, palpitaciones, ansiedad, disnea, constricción de la garganta y urticaria), inmediatamente luego de la inyección en aproximadamente 16% de los pacientes tratados.

*Efectos músculoesqueléticos:* dolor de espalda (12%).

*Efectos neurológicos:* astenia (22%), mareos y debilidad (30%), migraña (4%), trastorno motor del habla (2%), síncope (3%), temblor (4%).

*Efectos oftálmicos:* diplopía (3%).

*Efectos psiquiátricos:* ansiedad (13%), nerviosismo (2%).

*Efectos renales:* urgencia miccional (5%).

*Efectos reproductivos:* vaginitis por *Candida* sp(4%).

*Efectos respiratorios:* bronquitis (6%), tos (6%), disnea (14%), rinitis (7%).

*Otros:* fiebre (6%), influenza (14%), dolor (20%).

## Embarazo

*Glatiramer* NO atraviesa la placenta.

La **FDA** clasifica al *glatiramer* como **categoría B en el embarazo para todos los trimestres** (no se ha demostrado riesgo para el feto en la experimentación animal, no existe información en la mujer embarazada).

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de este medicamento durante el embarazo, por ello debe ser usado sólo si es estrictamente necesario.

## Lactancia

Las evidencias disponibles son insuficientes y/o los consensos de expertos no son concluyentes para determinar el riesgo en el niño cuando la madre utiliza *glatiramer* durante la lactancia. No se pueden descartar riesgos para el lactante.

## **Precauciones**

- Puede ocurrir anafilaxia.
- Se han reportado en los ensayos clínicos, reacciones post-inyección, incluyendo sofocos, dolor de pecho, palpitaciones, ansiedad, disnea, constricción de la garganta, urticaria.
- Se ha notificado dolor de pecho, transitorio.
- No administrar por vía intravenosa.
- La respuesta inmune puede ser modificada.
- Puede ocurrir lipoatrofia localizada.
- Se ha reportado necrosis de piel en el sitio de inyección.

## **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al *glatiramer* o al manitol.

## **Indicaciones Terapéuticas**

Usos aprobados por la **ANMAT**

- para reducir la frecuencia de las recaídas en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) en fase de recaída o remisión, incluidos los pacientes que han sufrido un primer episodio clínico y que presentan una resonancia magnética con características consistentes con EM.

Usos aprobados por la **FDA**

- para reducir la frecuencia de las recaídas en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) en fase de recaída o remisión, incluidos los pacientes que han sufrido un primer episodio clínico y que presentan una resonancia magnética con características consistentes con EM.

## **Eficacia comparativa**

*Esclerosis Múltiple en fase de Recurrencia y Remisión*

### **Interferón Beta-1a**

- En el estudio REGARD (Rebif vs acetato de *glatiramer* en la enfermedad EM recurrente), no hubo diferencias significativas en el tiempo de la primer recaída en pacientes tratados con interferón beta-1a y acetato de *glatiramer*, por 96 semanas; no obstante, esa conclusión fue limitada por la poca potencia de la naturaleza del juicio.

La expectativa media para el tiempo de recaída no fue alcanzada en ninguno de los grupos de tratamiento.

Tampoco hubo diferencias significativas, entre los grupos tratados, en el número y cambio en el volumen de las lesiones activas T2, o cambios en el volumen de las lesiones resaltadas con gadolinio; aunque, significativamente, fueron halladas menos lesiones resaltadas con gadolinio en pacientes tratados con interferón beta-1a. El número y severidad de los eventos adversos fueron similares en ambos grupos de tratamiento y consistentes con los perfiles de eventos adversos de cada fármaco. Los reportes de depresión fueron bajos y similares en ambos grupos.

- En un ensayo abierto, no randomizado, prospectivo, de 12 meses, con pacientes, con diagnóstico de EMRR sin tratamientos previos (n = 156); a 33 pacientes no se les asignó tratamiento, 40 pacientes fueron elegidos para recibir interferón beta-1a, 41 recibieron interferón beta-1b, y 42 pacientes acetato de *glatiramer*. Comparado con el grupo no tratado, fue significativa la reducción en el porcentaje de recaída en los grupos tratados con interferón beta-1b y *glatiramer*, pero no en el grupo tratado con interferón beta-1a. Expresado como porcentaje en la probabilidad de recaída, la recaída aumentó un promedio de 2,53% en el grupo no tratado, y disminuyó un 23,3%, 43% y 37,8%, en los grupos del interferón beta-1a, interferón beta-1b, y *glatiramer*, respectivamente. La condición de discapacidad según la escala

Expanded Disability Status Scale (EDSS)<sup>2</sup>, también fue significativamente reducida en los grupos tratados con *glatiramer* y el interferón beta-1b, pero no en el grupo del interferón beta-1a.

El interferón beta-1a (6 millones UI) fue administrado intramuscularmente una vez a la semana; interferón beta-1b (8 millones UI) fue administrado vía SC, en días alternos; *glatiramer* (20 mg) fue administrado vía SC, diariamente. El ensayo no fue randomizado dado que cada paciente estuvo involucrado en la elección del tratamiento.

Los autores concluyen que el tratamiento con terapia inmunomoduladora es beneficioso comparado al no tratamiento en pacientes con EMRR sin tratamiento previo, sugieren que la relativa menor eficacia del interferón beta-1a puede reflejar una dosis infrecuente o baja, o ambas, y promueven el tratamiento precoz.

### **Interferón Beta-1b**

No hubo diferencias significativas entre las dosis estándar y altas dosis de interferón beta-1b; ambas dosis fueron similares al acetato de *glatiramer* para el riesgo de recaída en el tratamiento de pacientes con EM recurrente sin tratamiento previo, en un ensayo prospectivo, multicéntrico, randomizado, Betaferon Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose (BEYOND) (n=2.244). Los pacientes fueron randomizados en una proporción 2:2:1, para recibir interferón beta-1b 250 micrograms (mcg) (n=627; edad promedio, 35 años, 70% mujeres) o 500 mcg (n=899; edad promedio, 36 años; 70% mujeres) SC día por medio o acetato de *glatiramer* 20 mg SC/día (n=448; edad promedio, 35 años; 68% mujeres). El seguimiento fue de al menos 2 años. La variable primaria fue el riesgo de recaída, definido como anormalidad neurológica nueva o recurrente, separada por un mínimo de 30 días desde el inicio del evento anterior, el cual persistió por un mínimo de 24 hs y ocurrió sin fiebre o infección. El riesgo de recaída por cada protocolo de análisis fue similar, demostrando robustez de los resultados.

Las medidas secundarias de la progresión de la escala EDSS y el volumen de las lesiones hipointensa-T1, no fueron significativas con respecto al basal, en ningún grupo de tratamiento. Todos los regímenes de tratamiento se consideraron bien tolerados. Los síntomas tipo gripe y la elevación de las enzimas hepáticas fueron significativamente más comunes con interferón beta-1b. La incidencia de reacciones en el sitio de inyección fue significativamente mayor con el uso de acetato de *glatiramer*.

### **Productos aprobados en Argentina**

Escadra<sup>®</sup> Lab. Raffo

Copaxone<sup>®</sup> Lab. Ivax Argentina S.A.

### **Bibliografía**

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Copaxone<sup>®</sup>. Ficha Técnica. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64205&formato=pdf&formulario=FICHAS> Fecha última consulta: 22/07/2013
- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Copaxone<sup>®</sup>. Prospecto. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/prospectos/TUTEUR/ACETATO%20DE%20GLATIRAMER%20//%20COPAXONE.PDF> Fecha última consulta: 22/07/2013
- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Escadra<sup>®</sup>. Proyecto de Prospecto. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/prospectos/MONTEVERDE/DISPO\\_1574-13\\_C56790.PDF](http://www.anmat.gov.ar/prospectos/MONTEVERDE/DISPO_1574-13_C56790.PDF) Fecha última consulta: 22/07/2013
- Micromedex Inc-2013

---

<sup>2</sup> La progresión de la enfermedad en términos de pérdida de función neurológica es habitualmente controlada mediante la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale).

## Esclerosis Múltiple (EM)

La EM es una enfermedad degenerativa del Sistema Nervioso Central (SNC) que constituye la primera causa de discapacidad de origen neurológico en adultos jóvenes. No afecta al Sistema Nervioso Periférico.

Generalmente la enfermedad se manifiesta por primera vez en individuos de entre 20 a 40 años, con una frecuencia relativa de alrededor de 2 a 1 en mujeres respecto a los hombres.

Esta enfermedad se caracteriza por episodios de inflamación del tejido cerebral y médula espinal que determinan la remoción de las vainas de mielina de las fibras de conducción nerviosa y posteriormente la formación de múltiples áreas de tejido cicatrizal (placas de esclerosis) a lo largo de las fibras nerviosas.

El resultado de este proceso es el entrecimiento o el bloqueo completo de la transmisión de señales aferentes y eferentes del SNC, lo que puede comprometer o abolir funciones tanto motoras como sensitivas.

La EM es una patología de origen genético compleja en la cual múltiples variantes alélicas desencadenan la susceptibilidad a la enfermedad. El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) en el cromosoma 6p21 (el cual codifica proteínas que intervienen en la presentación de antígenos peptídicos a los linfocitos T) constituye una región de susceptibilidad de EM más importante identificada hasta la fecha. La susceptibilidad de padecer la enfermedad se vincula con la región de la Clase II del CMH, específicamente con el alelo DR2 y su alotipo correspondiente.

También, hay pruebas de que existe un componente autoinmunitario ya que los pacientes con esta afección tienen linfocitos T activados reactivos a diferentes antígenos de mielina incluyendo proteína básica de la mielina. Además, se ha comprobado la presencia de autoanticuerpos a glucoproteínas de mielina de oligodendrocitos. Estos anticuerpos pueden actuar con linfocitos T patógenos para producir parte de la patología celular de la EM.

Según estudios epidemiológicos, los factores ambientales desempeñan una función en la patogenia de esta enfermedad como desencadenante. También, algunos virus intervendrían en el desencadenamiento de la misma.

Se han descrito cuatro tipos de esclerosis múltiple:

*1- Esclerosis múltiple en fase de Recaída y Remisión (EMRR):* comprende el 85 % de los casos de EM. En esta forma de la enfermedad existen ataques recurrentes de pérdida de funciones neurológicas (recidivas o brotes) separados por períodos de recuperación completa o incompleta (remisiones).

Un brote se define como un período de al menos 24 horas de duración, en el que el examen puede encontrar evidencias objetivas de desarrollo de nuevos síntomas, o de empeoramiento de síntomas existentes, y que se produce luego de un período de estabilidad clínica en el curso de la enfermedad de al menos un mes. Frecuentemente las recaídas se manifiestan como progresiones en la disfunción neurológica que subsecuentemente remiten, aunque no siempre de manera completa. Sin embargo, si se afecta gravemente la deambulación durante un ataque, alrededor de la mitad de los enfermos no mejorarán.

*2- Esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS):* siempre comienza de la misma forma que la EMRR, sin embargo, en algún punto, la evolución clínica de la forma recidivante cambia, de tal modo que se produce un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos. La EMPS origina un mayor grado de discapacidad neurológica fija que la EMRR. Al parecer, la EMPS representa la fase tardía del mismo trastorno primario que la EMRR.

3- *Esclerosis múltiple progresiva o primaria (EMPP)*: comprende al 15 % de los casos. En este tipo de enfermedad, las personas no experimentan ataque sino un deterioro funcional constante desde que comienza la enfermedad.

4- *Esclerosis múltiple progresiva-recidivante (EMPR)*: se sobreañade a EMPS y EMPP y comprende alrededor del 5 % de los casos. A semejanza de la EMPP, los que sufren este tipo de enfermedad tienen un deterioro incesante en su cuadro desde su comienzo. Sin embargo, a semejanza de lo que ocurre en la EMPS, a veces se sobreañaden ataques a su evolución progresiva.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) permite evidenciar el desarrollo de lesiones en el cerebro y la médula espinal, a medida que la enfermedad progresa. Se acepta la utilidad de la RMN como método marcador de actividad de la enfermedad y/o de su progresión.

La progresión de la enfermedad en términos de pérdida de función neurológica es habitualmente controlada mediante la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale).

La escala tiene un rango que va de 0 (ausencia de discapacidad) a 10 (muerte). A modo de ejemplo, se considera que aquellos pacientes que tienen valores de hasta 3,5 en la escala tienen un grado de daño neurológico leve, con un impacto leve o inexistente en las actividades habituales de la vida diaria.

### **Bibliografía**

- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Acetato de Glatiramer para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Documento Informativo N° 9. Julio 2002. Disponible en: [http://www.iecs.org.ar/evaluaciones/9ev\\_glatiramer.pdf](http://www.iecs.org.ar/evaluaciones/9ev_glatiramer.pdf)

- Kasper DL; Fauci AS; Longo DL; Braunwald E et al. Ed. Harrison Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill. 16° ed. México. 2005.