



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

GLATIRAMERO ACETATO

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros inmunoestimulantes.

**Código ATC:** L03AX13.

### 3.1. Farmacodinamia

El mecanismo por el cual glatiramero acetato ejerce efectos terapéuticos en formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM) no ha sido completamente dilucidado, pero se cree que involucra la modulación de procesos inmunitarios. Los estudios en animales y en pacientes con EM sugieren que glatiramero acetato actúa sobre las células inmunitarias innatas, incluidos los monocitos, las células dendríticas y las células B, que, a su vez, modulan las funciones adaptativas de las células B y T que inducen la secreción de citoquinas antiinflamatorias y regulatorias. Se desconoce si el efecto terapéutico está mediado por los efectos celulares descritos anteriormente debido a que la fisiopatología de EM no ha sido completamente comprendida.

### 3.2. Farmacocinética

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes. Los datos *in vitro* y los limitados datos obtenidos en voluntarios sanos indican que con la administración subcutánea de glatiramero acetato, el principio activo, se absorbe fácilmente y una gran parte de la dosis se degrada rápidamente a fragmentos más pequeños en el tejido subcutáneo.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial en humanos en base a los estudios farmacológicos de seguridad, toxicidad a dosis repetida, toxicidad en la reproducción, genotoxicidad o carcinogenicidad. Debido a la falta de datos farmacocinéticos en humanos, no pueden establecerse los márgenes de exposición entre humanos y animales.

Se detectaron depósitos de complejos inmunitarios en los glomérulos renales, en un pequeño número de ratas y monos tratados durante al menos 6 meses. En un estudio de 2 años en ratas, no se observaron depósitos de complejos inmunitarios en los glomérulos renales.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se ha detectado anafilaxis después de la administración a animales sensibilizados (cobayas o ratones). No se conoce la relevancia de estos datos en humanos.

La toxicidad en el lugar de la inyección fue un hallazgo común después de la administración repetida en animales.

En ratas se observó, en comparación con los controles, una ligera pero estadísticamente significativa reducción en el aumento de peso corporal en las crías nacidas de madres tratadas durante el embarazo y la lactancia a dosis subcutáneas  $\geq 6$  mg/kg/día (2,83 veces la dosis diaria máxima recomendada para un adulto de 60 kg en mg/m<sup>2</sup>). No se observaron otros efectos significativos en el crecimiento y desarrollo conductual de las crías.

## 4. INDICACIONES

Reducción de la frecuencia de recaídas en pacientes con esclerosis múltiple.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Adultos

Concentración 20 mg/mL

20 mg una (1) vez al día.

Concentración de 40 mg/mL

40 mg tres (3) veces a la semana.

### 5.2. Dosis en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

Glatiramero acetato no ha sido estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal.

#### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

Glatiramero acetato no ha sido estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada.

#### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de glatiramero acetato en niños y adolescentes.

La información disponible acerca de su uso en esta población a la posología de 40 mg/mL tres veces por semana, así como a la dosis de 20 mg/día es limitada.

Los datos publicados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 18 años de edad que recibieron glatiramero acetato 20 mg por vía subcutánea diariamente es similar al observado en adultos.

No existe suficiente información disponible acerca del uso de glatiramero acetato en niños menores de 12 años de edad, por lo que no debe ser utilizado en esta población.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 5.3. Modo de empleo o forma de administración

El contenido de la jeringa precargada de glatiramero acetato se administra como inyección subcutánea, una vez al día. Para la concentración de 40 mg/mL, las inyecciones administradas tres días de la semana deberán realizarse con un intervalo de separación de al menos 48 horas.

Los pacientes deben ser instruidos en técnicas de autoinyección, y deben estar supervisados por un profesional sanitario, la primera vez que se autoinyectan, y durante los 30 minutos siguientes. El dispositivo es un autoinyector debe usarse según las indicaciones proporcionadas por el fabricante.

Se debe elegir un lugar diferente para cada inyección, de esta manera se reducirá la posibilidad de irritación y dolor en el lugar de la inyección. Los lugares para la autoinyección son el abdomen, los brazos, las caderas y los muslos.

La duración del tratamiento no ha sido establecida, por lo que el médico tratante determinará el tiempo de manera individualizada.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Infecciones e infestaciones**

Muy frecuentes: Infección, gripe.

Frecuentes: Bronquitis, gastroenteritis, herpes simple, otitis media, rinitis, abscesos dentales, candidiasis vaginal.

Poco frecuentes: Absceso, celulitis, forúnculo, herpes zoster, pielonefritis.

### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)**

Frecuentes: Neoplasia cutánea benigna, neoplasma.

Poco frecuentes: Cáncer de piel.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: Linfadenopatía.

Poco frecuentes: Leucocitosis, leucopenia, esplenomegalia, trombocitopenia, morfología anormal de linfocitos.

## **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuentes: Hipersensibilidad.

## **Trastornos endocrinos**

Poco frecuentes: Bocio, hipertiroidismo.

## **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes: Anorexia, aumento de peso.

Poco frecuentes: Intolerancia al alcohol, gota, hiperlipidemia, hipernatremia, descenso de la ferritina sérica.

## **Trastornos psiquiátricos**

Muy frecuentes: Ansiedad, depresión.

Frecuentes: Nerviosismo.

Poco frecuentes: Sueños anormales, estado confusional, euforia, alucinaciones, hostilidad, manía, trastornos de la personalidad, intento de suicidio.

## **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Disgeusia, hipertensión, migraña, trastorno del habla, síncope, temblor.

Poco frecuentes: Trastorno cognitivo, convulsión, disgrafía, dislexia, distonía, disfunción motora, mioclonus, neuritis, bloqueo neuromuscular, nistagmo, parálisis, parálisis del nervio peroneo, estupor, defecto del campo visual.

## **Trastornos oculares**

Frecuentes: Diplopía, trastornos oculares.

Poco frecuentes: Cataratas, lesión de la córnea, ojo seco, hemorragia ocular, ptosis del párpado, midriasis, atrofia óptica.

## **Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuentes: Trastorno auditivo.

## **Trastornos cardiacos**

Frecuentes: Palpitaciones, taquicardia, opresión.

Poco frecuentes: Extrasístoles, bradicardia sinusal, taquicardia paroxística.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos vasculares**

Muy frecuentes: Vasodilatación.

Poco frecuentes: Várices.

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy frecuentes: Disnea.

Frecuentes: Tos, rinitis estacional.

Poco frecuentes: Apnea, epistaxis, hiperventilación, laringoespasma, enfermedad pulmonar, sensación de asfixia.

## **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Trastornos anorrectales, estreñimiento, caries dental, dispepsia, disfagia, incontinencia fecal, vómitos.

Poco frecuentes: Colitis, pólipos en el colon, enterocolitis, eructos, úlcera esofágica, periodontitis, hemorragia rectal, distensión de la glándula salival.

## **Trastornos hepatobiliares**

Frecuentes: Pruebas de función hepática anormales.

Poco frecuentes: Colelitiasis, hepatomegalia.

Raras: Hepatitis tóxica, daño hepático.

Frecuencia no conocida: Fallo hepático.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy frecuentes: Rash.

Frecuentes: Equimosis, hiperhidrosis, prurito, trastornos de la piel, urticaria.

Poco frecuentes: Angioedema, dermatitis de contacto, eritema nodular, nódulo cutáneo.

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy frecuentes: Artralgia, dolor de espalda.

Frecuentes: Dolor de cuello.

Poco frecuentes: Artritis, bursitis, dolor en flancos, atrofia muscular, artrosis.

## **Trastornos renales y urinarios**

Frecuentes: Urgencia urinaria, polaquiuria, retención urinaria.

Poco frecuentes: Hematuria, nefrolitiasis, trastornos del tracto urinario, anomalías en la orina.

## **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales**

Poco frecuentes: Aborto.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Poco frecuentes: Congestión mamaria, disfunción eréctil, prolapso pélvico, priapismo, trastorno prostático, frotis cervical anormal, trastorno testicular, hemorragia vaginal, trastorno vulvovaginal.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Astenia, dolor torácico, reacciones en el punto de Inyección, dolor.

Frecuentes: Escalofríos, edema facial, atrofia en el lugar de inyección, reacción local, edema periférico, edema, pirexia.

Poco frecuentes: Síndrome del túnel carpiano, quiste, resaca, hipotermia, reacción Inmediata post-inyección, inflamación, necrosis en el lugar de inyección, alteración de la membrana mucosa.

## **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Poco frecuentes: Síndrome post-vacunal.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

No se ha evaluado formalmente la interacción de glatiramero acetato con otros medicamentos.

No existen datos sobre la interacción con el interferón beta.

En pacientes con glatiramero acetato que están recibiendo concomitantemente corticosteroides se ha observado una incidencia elevada de reacciones en el lugar de la inyección.

Los estudios *in vitro* sugieren que glatiramero acetato en sangre se une altamente a proteínas plasmáticas, pero no es desplazado por, ni desplaza, a fenitoína o carbamazepina. Sin embargo, como glatiramero acetato, en teoría, tiene la capacidad de afectar a la distribución de fármacos que se unen a proteínas plasmáticas, el uso concomitante de tales medicamentos debe ser cuidadosamente monitorizado.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

El producto sólo debe ser administrado por vía subcutánea.

El comienzo del tratamiento con este producto debe ser supervisado por un médico especialista en el área de neurología y/o con experiencia en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple.

A los pocos minutos de administrarse este producto, algunos pacientes pueden presentar una sintomatología transitoria caracterizada por: disnea, opresión precordial, sudoración, ansiedad, rubor, mareos y taquicardia. Estos síntomas usualmente cesan espontáneamente luego de aproximadamente 15 minutos.

No hay evidencias que sugieran la existencia de algún grupo determinado de pacientes con un riesgo especial para estas reacciones. Sin embargo, se debe tener precaución cuando glatiramero acetato se administra a pacientes con alteraciones cardíacas preexistentes.

El médico tratante debe explicarle al paciente las reacciones adversas inmediatas asociadas a la administración del medicamento. En caso de persistir la sintomatología aguda atribuible a la administración del producto, el paciente debe detener el tratamiento y consultar al médico.

Se han comunicado convulsiones y/o reacciones alérgicas o anafilactoides en raras ocasiones. Así mismo, las reacciones de hipersensibilidad graves (por ejemplo, broncoespasmo, anafilaxis o urticaria) podrían aparecer raramente. Si las reacciones son graves, debe instaurarse el tratamiento adecuado y suspenderse el tratamiento con glatiramero acetato.

Se detectaron anticuerpos reactivos al glatiramero acetato en sueros de pacientes durante el tratamiento diario crónico. Los niveles máximos obtenidos correspondían a la duración media de tratamiento de 3 - 4 meses, los cuales, posteriormente, descendían y se estabilizaban en un nivel ligeramente superior al basal.

No existe evidencia que sugiera que esos anticuerpos reactivos al glatiramero acetato sean neutralizantes o que su formación pueda afectar la eficacia clínica.

Se han observado casos raros de daño hepático grave (incluyendo hepatitis con ictericia, fallo hepático y en casos aislados, trasplantes de hígado). El daño hepático se produjo desde días hasta años después de iniciar el tratamiento con glatiramero acetato. La mayoría de los casos de daño hepático grave se resolvieron con la interrupción del tratamiento.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Durante el tratamiento se debe monitorear el funcionalismo hepático. En los pacientes con insuficiencia renal se debe monitorear la función renal.

## 8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

## 8.3. Lactancia

Las propiedades fisicoquímicas y la baja absorción oral sugieren que la exposición de los recién nacidos/niños a glatiramero acetato a través de la leche materna es insignificante. Un estudio retrospectivo no intervencionista realizado en 60 lactantes de madres expuestas a glatiramero acetato en comparación con 60 lactantes de madres no expuestas a ningún tratamiento modificador de la enfermedad y los limitados datos en humanos post-comercialización no mostraron efectos negativos del glatiramero acetato.

No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

## 8.4. Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de glatiramero acetato en la fertilidad de los pacientes (hombre o mujer).

## 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este producto puede causar alteraciones visuales, trastornos psiquiátricos y/o del sistema nervioso que pudieran comprometer la capacidad de coordinación y de mantener un estado de alerta mental. Se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al glatiramero acetato o al manitol.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Se han comunicado algunos casos de sobredosis con glatiramero acetato (hasta 300 mg). Estos casos no se asociaron con ninguna otra reacción adversa aparte de las mencionadas en la sección de "Reacciones adversas".

### 10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser monitoreados y debe instaurarse el tratamiento sintomático y de soporte apropiados.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, o durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2022