

Unidad de Farmacovigilancia
Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

29 de octubre de 2024

Alerta Farmacovigilancia

Nueva información para profesionales: acetato de glatiramer y reacciones anafilácticas

Asist. Dras. Irene Wood y Patricia Purtscher

Tras una revisión en toda la Unión Europea de los datos disponibles sobre reacciones anafilácticas con acetato de glatiramer (AG), autorizado para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple, se concluyó que el medicamento está asociado con reacciones anafilácticas, que pueden ocurrir poco después de la administración de AG incluso meses hasta años después del inicio del tratamiento.

Acetato de glatiramer (AG) constituye un inmunomodulador (ATC: L03AX13) ⁽¹⁾, cuyo mecanismo de acción por el que ejerce sus efectos terapéuticos en las formas remitentes/recurrentes de la EM no está completamente dilucidado. Se presume que implica la modulación de los procesos inmunes, ya que modifica la respuesta autoinmune a la mielina. Se plantea que actúa en las células inmunes innatas, incluyendo monocitos, células dendríticas y células B, que a su vez modulan las funciones adaptativas de las células B y T induciendo la secreción de citoquinas antiinflamatorias y reguladoras ⁽¹⁻³⁾.

Se administra por inyección subcutánea. El principio activo se absorbe fácilmente y una gran parte de la dosis se degrada rápidamente a fragmentos más pequeños en el tejido subcutáneo ^(1,2).

Según la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) y la Agencia del Medicamento y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), se encuentra aprobado para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple ⁽¹⁻³⁾.

Entre las RAM reportadas en ficha técnica, se encuentran vasodilatación (rubefacción), dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia, en su mayoría de corta duración y

remisión espontánea. Si bien no hay evidencias que sugieran la existencia de algún grupo determinado de pacientes con un riesgo especial para estas reacciones, se debe tener precaución cuando AG se administra a pacientes con alteraciones cardíacas preexistentes. Raramente, se han comunicado convulsiones y/o reacciones alérgicas o anafilactoides. A su vez, también se describen como raras las reacciones de hipersensibilidad graves (por ejemplo, broncoespasmo, anafilaxia o urticaria). Si las reacciones son graves, debe instaurarse el tratamiento adecuado y suspenderse el tratamiento con AG ^(1,2).

Por otro lado, las **reacciones de hipersensibilidad** se distinguen en 4 tipos:

- tipo I o inmediata: reacción específica mediada por IgE inducida por sustancias determinadas como alérgenos, que en general son inocuos. La exposición puede ser por cualquier vía.
- tipo II o citotoxicidad mediada por anticuerpos (Ac). Se producen Ac del tipo IgM o IgG.
- tipo III o por depósito de inmunocomplejos.
- tipo IV o retardada, implica mecanismos de inmunidad celular (linfocitos T).

La anafilaxia corresponde a una reacción sistémica, generalmente mediada por inmunoglobulina E (IgE) que causa la liberación brusca y masiva de histamina y otros mediadores vasoactivos por mastocitos y basófilos. Para su desarrollo, el alérgeno puede acceder al sistema por vía parenteral, oral, cutánea o inhalatoria.

No hay una definición universal y varían los criterios diagnósticos según sea la bibliografía consultada. Se caracteriza por la aparición súbita de manifestaciones clínicas a nivel respiratorio (broncoespasmo, edema de glotis), cardiovascular (hipotensión), cutáneo (urticaria) y digestivo (vómitos, diarrea, cólico abdominal).

Las reacciones alérgicas mediadas de IgE, en las que se incluye la anafilaxia, se distinguen 2 fases, temprana y tardía, dependiente de la cinética de los mediadores liberados por basófilos y mastocitos, así como la participación de otras células y mediadores. La fase temprana ocurre unos 30 minutos posteriores al contacto con el desencadenante, y la fase tardía ocurre en 2 a 6 horas posteriores, como reaparición de síntomas. El diagnóstico es clínico, no habiendo datos paraclínicos específicos. Desde diferentes comunidades científicas se destaca el infradiagnóstico de esta entidad, pese a que sea potencialmente muy grave ⁽⁴⁾.

Al consultar la base de datos global de Farmacovigilancia de la OMS Vigiaccess* (Centro Monitorización de Uppsala, UMC por sus siglas en inglés), se informa al 20 de octubre de 2024 el reporte de 102679 eventos, siendo los principales complicaciones relacionadas con trastornos generales y en el sitio de administración (35%), seguido de trastornos del sistema nervioso (13%) y de la piel y tejido subcutáneo (7%). La mayor incidencia se dio entre los años 2018 y 2019, con mayor predominio en sexo femenino, en Africa, Europa y América ⁽⁵⁾.

*(*La información en esta base de datos describe posibles eventos adversos que se han observado con el uso de un medicamento, mediante notificaciones espontáneas. No confirma ni establece causalidad entre el evento adverso observado y el uso del medicamento, así como tampoco determina su frecuencia.)*

Antecedentes de alertas previas

En mayo de 2024, se actualizó el rotulado de los productos inyectables de AG para incluir una advertencia: el uso de un autoinyectores no compatibles con el producto puede aumentar el riesgo de errores de medicación ⁽⁶⁾. Esta actualización en la etiqueta sigue una alerta de seguridad previa emitida por la FDA debido a informes de errores en la administración con autoinyectores incompatibles. Los autoinyectores se prescriben por separado y están diseñados para ayudar a pacientes con limitaciones de destreza. Mientras algunos productos de AG se pueden administrar con un autoinyector compatible, otros deben administrarse únicamente con la jeringa precargada. Si se utiliza un autoinyector opcional, los pacientes deben asegurarse de que sea compatible con su producto específico de AG, verificando las indicaciones del autoinyector o contactando al fabricante para más información. La disponibilidad de autoinyectores compatibles puede variar con el tiempo ⁽⁶⁾.

Alerta actual

Tras una revisión en toda la Unión Europea (UE) de todos los datos disponibles sobre reacciones anafilácticas producidas por AG, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) concluyó que **el fármaco está asociado con reacciones anafilácticas, que pueden producirse poco después del inicio del tratamiento e incluso meses o años después del mismo ⁽⁷⁾.** Se han notificado casos graves e incluso muerte. **Los síntomas iniciales de las reacciones anafilácticas pueden superponerse con los síntomas de la reacción posterior a la inyección y podrían conducir potencialmente a un retraso en la identificación adecuada de la reacción anafiláctica.**

El PRAC ha acordado una comunicación directa al personal sanitario para informar a todos los profesionales de la salud sobre este riesgo y recomendar que se informe a los pacientes y/o cuidadores sobre los signos y síntomas y que busquen atención de urgencia en caso de una reacción anafiláctica. Si se produce una reacción de este tipo, se debe interrumpir de forma inmediata el tratamiento con AG.

Situación del medicamento en Uruguay

En Uruguay, se comercializa acetato de glatiramer en forma de jeringas prellenadas de 20 o 40 mg/ml.

No se encuentra incluido en el FTM ⁽⁸⁾. La cobertura del mismo se obtiene solicitando autorización al Fondo Nacional de Recursos (FNR) y presentando paraclínica e informe médico correspondiente emitido por especialista, previo al inicio, a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento para su continuación ⁽³⁾.

No hay alertas similares en Uruguay ni en la región.

¿Qué hacer con esta información?

El uso de acetato de glatiramer administrado por vía subcutánea, puede asociarse con reacciones anafilácticas, que pueden ocurrir al poco tiempo o incluso meses hasta años después del inicio del tratamiento, pudiendo causar incluso la muerte.

En caso de sospechar de reacción anafiláctica, es necesario interrumpir el tratamiento con AG y tratar la reacción con medidas de soporte.

Se alienta a los y las médicos/as prescriptores/as a seguir las siguientes recomendaciones:

- a) Brindar adecuada información al paciente y cuidadores** para el reconocimiento precoz de la reacción y la consulta inmediata al personal de salud.
- b) Mantener un alto índice de sospecha** por parte del personal sanitario en caso de pacientes que reciben AG y se presenten con síntomas y signos sugestivos de anafilaxia.

Bibliografía

1. AEMPS. FICHA TÉCNICA Copaxone 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79515/FichaTecnica_79515.html.pdf
2. FDA. COPAXONE (glatiramer acetate) solution for subcutaneous injection [Internet]. 2009. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020622s057lbl.pdf
3. FNR. TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON INTERFERÓN BETA, ACETATO DE GLATIRAMER, FINGOLIMOD, OCRELIZUMAB Y OFATUMUMAB [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/07/n_trat_escmultiple.pdf
4. Borstnar CR, Cardellach F. Farreras Rozman. Medicina Interna [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2020. Disponible en: https://books.google.com.uy/books?id=_nfnDwAAQBAJ
5. Organización Mundial de la Salud. VigiAccess. octubre de 2024; Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>
6. Diana Ernst, RPh. Glatiramer Acetate Label Update: Medication Errors With Incompatible Autoinjectors. 16 de mayo de 2024; Disponible en: <https://www.empr.com/home/news/safety-alerts-and-recalls/glatiramer-acetate-label-update-medication-errors-with-incompatible-autoinjectors/>
7. EMA. New safety information for healthcare professionals Glatiramer acetate: anaphylactic reactions may occur months up to years after treatment initiation. 2024; Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac->
8. Ministerio de Salud Pública. Listado de Medicamentos. Consultado mes de 2024; Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/>