



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1684-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 21 de Febrero de 2018

Referencia: 1-0047-2001-000333-17-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000333-17-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MERCK S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 25/01/2018 14:26:22 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-0000-014803-17-7.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial **MAVENCLAND** y nombre/s genérico/s **CLADRIBINA**, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma **MERCK S.A.** .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 25/01/2018 14:26:22, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 25/01/2018 14:26:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 10/11/2017 10:11:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 25/01/2018 14:26:22 .**

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: **“ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”**, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma **MERCK S.A.** deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000333-17-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.02.21 09:42:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.21 09:43:02 -0300

Información para el paciente

MAVENCLAD®
CLADRIBINA 10mg
Comprimidos – Uso Oral

Industria Italiana

Venta Bajo Receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es MAVENCLAD y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar MAVENCLAD
3. Cómo tomar MAVENCLAD
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MAVENCLAD
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es MAVENCLAD y para qué se utiliza

MAVENCLAD contiene el principio activo cladribina, una sustancia citotóxica (capaz de matar células) que actúa principalmente sobre los linfocitos, unas células del sistema inmunitario implicadas en la inflamación.

MAVENCLAD es un medicamento que se usa para tratar la esclerosis múltiple en los adultos. La esclerosis múltiple es una enfermedad en la que la inflamación destruye la vaina protectora que rodea los nervios.

Se ha demostrado que el tratamiento con MAVENCLAD reduce el empeoramiento de los síntomas y enlentece la progresión de la discapacidad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar MAVENCLAD

No tome MAVENCLAD:

- si es alérgico a la cladribina o a alguno de los demás componentes de MAVENCLAD (incluidos en la sección 6).
- si es positivo para el VIH, lo que significa que está infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- si tiene una tuberculosis o una inflamación del hígado (hepatitis) activas.
- si tiene un sistema inmunitario debilitado debido a enfermedades o porque está tomando medicamentos que debilitan el sistema inmunitario o reducen la producción de células sanguíneas en la médula ósea. Entre ellos se encuentran:
 - ciclosporina, ciclofosfamida y azatioprina (usados para suprimir el sistema inmunitario, por ejemplo, después de un trasplante de órgano);
 - metotrexato (usado para tratar afecciones como la psoriasis o la artritis reumatoide);
 - corticoesteroides durante un tiempo prolongado (usados para reducir la inflamación, por ejemplo, en el asma).

Consulte también "Otros medicamentos y MAVENCLAD".

- si tiene un cáncer activo.
- si tiene problemas renales moderados o graves.
- si está embarazada o en período de lactancia (consulte también "Embarazo y lactancia").

No tome MAVENCLAD y consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas de si se encuentra en alguna de las anteriores circunstancias.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar MAVENCLAD.

Análisis de sangre

Se le realizarán análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento para comprobar si puede tomar MAVENCLAD. El médico también le realizará análisis de sangre durante y después del

tratamiento para comprobar que puede continuar tomando MAVENCLAD y que no está desarrollando ninguna complicación derivada del tratamiento.

Infecciones

Se le realizarán pruebas para comprobar si tiene infecciones antes de iniciar el tratamiento con MAVENCLAD. Es importante que consulte a su médico si cree que tiene una infección. Entre los síntomas de infección pueden encontrarse: fiebre, dolor, dolores musculares, dolor de cabeza, sensación general de malestar o pérdida del apetito. Su médico puede retrasar el tratamiento o interrumpirlo hasta que desaparezca la infección.

Herpes zóster

Si es necesario, se le vacunará contra el herpes zóster antes de iniciar el tratamiento. Tendrá que esperar entre 4 y 6 semanas para que la vacuna haga efecto. Informe a su médico inmediatamente si presenta síntomas de herpes zóster, una complicación frecuente de MAVENCLAD (ver sección 4), que puede necesitar tratamiento específico.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Si cree que la esclerosis múltiple está empeorando o nota cualquier síntoma nuevo, como, por ejemplo, cambios en el estado de ánimo o la conducta, lapsus de memoria, dificultades para hablar o comunicarse, consulte a su médico lo antes posible. Pueden ser síntomas de un trastorno cerebral raro causado por una infección y llamado leucoencefalopatía multifocal progresiva. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una afección grave que puede causar una discapacidad importante o la muerte.

Aunque la leucoencefalopatía multifocal progresiva no se ha observado con MAVENCLAD, como medida de precaución, es posible que se le realice una resonancia magnética de la cabeza antes de iniciar el tratamiento.

Cáncer

Se han observado casos individuales de cáncer en los pacientes que recibieron cladribina en los ensayos clínicos. Consulte a su médico si ha tenido cáncer. Su médico decidirá las mejores opciones de tratamiento para usted. Como medida de precaución, su médico le aconsejará seguir las recomendaciones estándar de pruebas para detectar el cáncer.

Anticoncepción

Hombres y mujeres deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con MAVENCLAD y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis. Esto es importante porque MAVENCLAD puede dañar gravemente al bebé.

Ver también "Embarazo y lactancia".

Transfusiones de sangre

Si necesita transfusiones de sangre, dígame al médico que está tomando MAVENCLAD. Puede ser necesario irradiar la sangre para evitar complicaciones

Cambios de tratamiento

Si cambia de otros tratamientos para la esclerosis múltiple a MAVENCLAD, su médico comprobará que sus recuentos de células sanguíneas (linfocitos) sean normales antes de iniciar el tratamiento.

Si cambia de MAVENCLAD a otros tratamientos para la esclerosis múltiple, consulte a su médico. Pueden producirse solapamientos en el efecto sobre el sistema inmunitario.

Problemas hepáticos

Consulte a su médico antes de tomar MAVENCLAD si tiene problemas hepáticos.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de MAVENCLAD en pacientes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y MAVENCLAD

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No inicie MAVENCLAD junto con medicamentos que debilitan su sistema inmunitario o reducen la producción de células sanguíneas en su médula ósea. Estos incluyen:

- ciclosporina, ciclofosfamida y azatioprina (usados para suprimir el sistema inmunitario, por ejemplo, después de un trasplante de órgano).
- metotrexato (usado para tratar afecciones como la psoriasis o la artritis reumatoide).
- corticoesteroides durante un tiempo prolongado (usados para reducir la inflamación, por ejemplo, en el asma). Pueden usarse corticoesteroides a corto plazo si el médico lo aconseja.

No use MAVENCLAD junto con otros medicamentos para la esclerosis múltiple a menos que su médico se lo aconseje específicamente. Entre estos medicamentos se encuentran alemtuzumab, daclizumab, dimetilfummarato, fingolimod, acetato de glatiramer, interferón beta, natalizumab o teriflunomida.

No tome MAVENCLAD al mismo tiempo que ningún otro medicamento. Deje un intervalo de por lo menos tres horas entre la toma de MAVENCLAD y la de otros medicamentos tomados

por vía oral. MAVENCLAD contiene hidroxipropilbetadex, que puede interactuar con otros medicamentos en el estómago.

Consulte a su médico si recibe o ha recibido tratamiento con:

- medicamentos que pueden afectar a las células de la sangre (por ejemplo, carbamacepina, usada para tratar la epilepsia). Tal vez su médico deba supervisarle más estrechamente.

- algunos tipos de vacunas (vacunas vivas o vivas atenuadas). Si le han vacunado en las últimas 4 a 6 semanas, el tratamiento con MAVENCLAD debe retrasarse. No debe recibir estas vacunas durante el tratamiento con MAVENCLAD. Es necesario que el sistema inmunitario se haya recuperado antes de que se le pueda vacunar y, para comprobar esto, serán necesarios análisis de sangre.

- dilazep, nifedipina, nimodipina, reserpina, cilostazol o sulindaco (usados para tratar enfermedades del corazón, la hipertensión, enfermedades vasculares o inflamatorias) o eltrombopag (usado para tratar enfermedades asociadas a hemorragias). Su médico le dirá qué hacer si tiene que tomar estos medicamentos.

- rifampicina (usada para tratar algunos tipos de infecciones), hierba de San Juan (usada para tratar la depresión) o corticoesteroides (usados para reducir la inflamación). Su médico le dirá qué hacer si tiene que tomar estos medicamentos.

Hable con su médico si toma anticonceptivos hormonales (p. ej., "la píldora"). Necesita un segundo método anticonceptivo durante el tratamiento con MAVENCLAD y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis.

Embarazo y lactancia

No tome MAVENCLAD si está embarazada o tratando de quedarse embarazada. Esto es importante porque MAVENCLAD puede dañar gravemente al bebé.

Debe usar métodos anticonceptivos efectivos para evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con MAVENCLAD y por lo menos durante seis meses después de tomar la última dosis. Hable con su médico si toma anticonceptivos hormonales (p. ej., "la píldora"). Necesita un segundo método anticonceptivo durante el tratamiento con MAVENCLAD y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis. Si se queda embarazada cuando han pasado más de seis meses después de la última dosis del año 1, no se prevén riesgos de seguridad, pero esto significará que no puede recibir tratamiento con MAVENCLAD mientras esté embarazada.

Si usted es un hombre, debe usar métodos anticonceptivos efectivos para evitar que su pareja se quede embarazada mientras esté recibiendo tratamiento con MAVENCLAD y durante seis meses después de la última dosis.

Su médico le orientará sobre los métodos anticonceptivos apropiados.

No tome MAVENCLAD si está en período de lactancia. Si su médico opina que MAVENCLAD es esencial para usted, le aconsejará que deje la lactancia materna.

Conducción y uso de máquinas

MAVENCLAD no afecta a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

MAVENCLAD contiene sorbitol

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar MAVENCLAD

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cursos de tratamiento

Se le administrará MAVENCLAD en forma de dos cursos de tratamiento a lo largo de dos años.

Cada curso de tratamiento consiste en dos semanas de tratamiento, separadas por un mes al inicio de cada año de tratamiento.

Una semana de tratamiento consiste en cuatro o cinco días en los que recibirá uno o dos comprimidos al día (ver la Tabla 1).

Por ejemplo: si inicia el tratamiento a mediados de abril, tomará los comprimidos tal como se indica a continuación.

Tabla 1

Año 1		Año 2	
1ª semana de tratamiento	Uno o dos comprimidos al día durante cuatro o cinco días, a mediados de abril	1ª semana de tratamiento	Uno o dos comprimidos al día durante cuatro o cinco días, a mediados de abril
2ª semana de tratamiento	Uno o dos comprimidos al día durante cuatro o cinco días, a mediados de mayo	2ª semana de tratamiento	Uno o dos comprimidos al día durante cuatro o cinco días, a mediados de mayo

Antes de empezar cada curso de tratamiento, el médico le hará un análisis de sangre para comprobar que los niveles de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos) de su organismo están dentro de los límites aceptables. Si éste no fuera el caso, se retrasará el tratamiento.

Una vez completados los dos cursos de tratamiento a lo largo de dos años, su médico seguirá vigilando su salud durante otros dos años, en los que no necesitará tomar el medicamento.

Dosis

1. Se le recetará el número correcto de comprimidos para cada semana de tratamiento, basándose en su peso corporal, tal como se indica en la Tabla 2.
2. Necesitará uno o más envases para proporcionar el número correcto de comprimidos.
3. Cuando reciba el suministro de medicamento, compruebe que tiene el número correcto de comprimidos.
4. En la columna izquierda de la tabla que se muestra más adelante, busque la fila que corresponda a su peso corporal (en kg); luego, compruebe el número de comprimidos que debe haber en el o los envases para la semana de tratamiento que iniciará.
5. Si el número de comprimidos que hay en el o los envases es diferente del número indicado para su peso corporal en la tabla, consulte a su médico.
6. Observe que, en algunos intervalos de peso, el número de comprimidos puede variar de una semana de tratamiento a la siguiente.

Por ejemplo: si pesa 85 kg y está a punto de comenzar la semana de tratamiento 1, se le entregarán 8 comprimidos.

Tabla 2

Su peso	Número de comprimidos que debe tomar			
	Curso de tratamiento del año 1		Curso de tratamiento del año 2	
	Semana de tratamiento 1	Semana de tratamiento 2	Semana de tratamiento 1	Semana de tratamiento 2
menos de 40kg	Su médico le dirá el número de comprimidos que debe tomar			
40 a menos de 50kg	4	4	4	4

50 a menos de 60kg	5	5	5	5
60 a menos de 70kg	6	6	6	6
70 a menos de 80kg	7	7	7	7
80 a menos de 90kg	8	7	8	7
90 a menos de 100kg	9	8	9	8
100 a menos de 110kg	10	9	10	9
110kg o más	10	10	10	10

Cómo tomar el medicamento

Tome los comprimidos aproximadamente a la misma hora cada día. Tráguelos sin masticarlos. No es necesario tomarlos a la hora de las comidas. Puede tomarlos con las comidas o entre las mismas.

Lea la “Guía paso a paso” al final de este prospecto sobre cómo manipular el embalaje a prueba de niños y cómo tomar los comprimidos incluidos en el envase.

Importante

- Asegúrese de que sus manos estén secas antes de tomar el o los comprimidos.
- Extraiga el o los comprimidos del blíster y tráguelos inmediatamente.
- No deje su(s) comprimido(s) expuesto(s) sobre superficies, por ejemplo, sobre una mesa, ni manipule el comprimido más tiempo del necesario.
- Si se deja un comprimido sobre una superficie o si se rompe y los fragmentos caen del blíster, la zona debe limpiarse bien.
- Lávese muy bien las manos después de manipular los comprimidos.
- Si pierde un comprimido, consulte a su médico.

Duración de una semana de tratamiento

Dependiendo del número total de comprimidos que se le haya recetado, tendrá que tomarlos a lo largo de cuatro o cinco días, en cada semana de tratamiento.

La Tabla 3 muestra cuántos comprimidos (uno o dos comprimidos) debe tomar cada día. Si su dosis diaria son dos comprimidos, tómelos al mismo tiempo.

Por ejemplo: si tiene que tomar ocho comprimidos, tomaría dos comprimidos el día 1, el día 2 y el día 3 y, a partir de entonces, un comprimido el día 4 y el día 5.

Tabla 3

Número total de comprimidos por semana de tratamiento	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Si toma más MAVENCLAD del que debe

Si ha tomado más comprimidos de los que debe, póngase en contacto inmediatamente con su médico. Su médico decidirá si es necesario o no que interrumpa el tratamiento.

Existe experiencia limitada con la sobredosis de MAVENCLAD. Se sabe que cuanto más medicamento tome, menor puede ser el número de linfocitos presentes en su organismo, lo que da lugar a linfopenia (ver sección 4).

Si olvidó tomar MAVENCLAD

Si se le olvida tomar una dosis y se acuerda el mismo día en que debía haberla tomado	Si se le olvida tomar una dosis y no se acuerda hasta el día siguiente
Tome la dosis olvidada ese día.	No tome la dosis olvidada junto con la siguiente dosis programada.

	Tome la dosis olvidada al día siguiente y amplíe el número de días de esa semana de tratamiento.
--	--

Por ejemplo: Si olvidó tomar la dosis del día 3 y no lo recuerda hasta el día 4, tome la dosis del día 3 en el día 4, y amplíe en un día el número total de días de la semana de tratamiento. Si olvida dos dosis consecutivas (por ejemplo, las dosis de los días 3 y 4), tome las dosis olvidadas los dos días siguientes, y luego amplíe en dos días la semana de tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Linfopenia y herpes zóster

El efecto adverso más importante es una disminución del número de glóbulos blancos llamados linfocitos (linfopenia), que es muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) y puede ser grave. La linfopenia puede aumentar el riesgo de contraer una infección. Una infección frecuentemente observada con MAVENCLAD es el herpes zóster.

Informe a su médico inmediatamente si presenta síntomas de herpes zóster, como una "banda" de dolor intenso y una erupción cutánea con ampollas, habitualmente en un lado de la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas pueden ser dolor de cabeza, escozor, hormigueos, adormecimiento o picor en la piel de la zona afectada, sensación general de malestar o de fiebre en las etapas iniciales de la infección.

El herpes zóster necesitará tratamiento y tal vez deba interrumpirse el tratamiento con MAVENCLAD hasta que la infección desaparezca.

Otros efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Ulceras bucales (herpes oral)
- erupción cutánea
- caída del cabello
- disminución del número de ciertos glóbulos blancos (neutrófilos)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas)

- tuberculosis

Comunicación de efectos adversos

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234"

5. Conservación de MAVENCLAD

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad a no más de 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de MAVENCLAD

- El principio activo es cladribina. Cada comprimido contiene 10 mg de cladribina.
- Los demás componentes son hidroxipropilbetadex, sorbitol y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de MAVENCLAD son comprimidos blancos, redondos, biconvexos, grabados con "C" en una cara y "10" en la otra. Cada envase contiene 1, 4, u 6 comprimidos en un blíster sellado en un soporte de cartón y encajado en un estuche a prueba de niños.

En caso de sobredosis, concurrir al centro médico más cercano o llamar al siguiente centro de intoxicación:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Teléfono (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Advertencias generales para éste y todos los medicamentos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Usar solo bajo prescripción médica y con supervisión. Este medicamento no puede repetirse sin una nueva prescripción médica.

Fabricado por *:

NerPharMa S.R.L. Viale Pasteur, 10 20014 Nerviano (MI). Italia y R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen. Alemania.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No:

Importado y distribuido por:

Merck S.A.- Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777777-8

** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores
alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.*

Última revisión: Enero 2018

Fuente: EU SmPC LAB PL Cladribine 2017Aug22

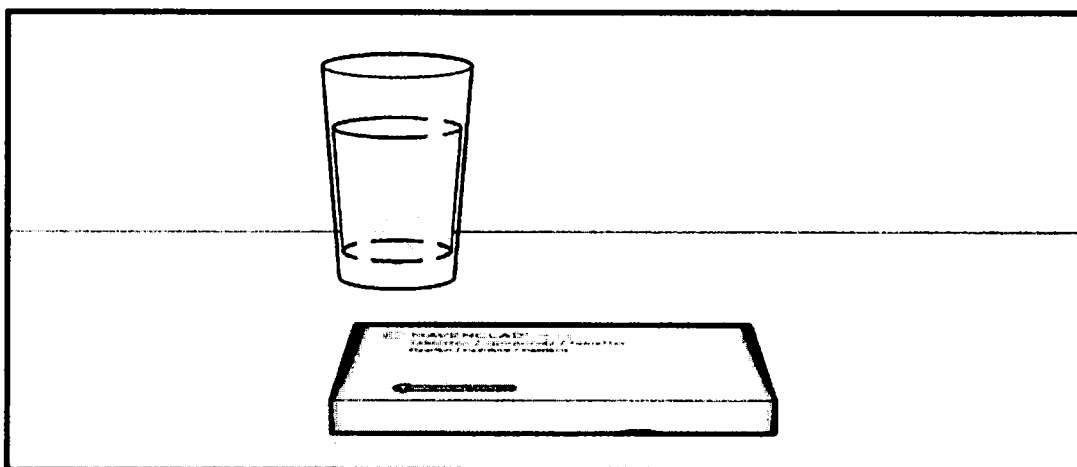
Aprobado por Disposición N°:

Instrucciones de uso

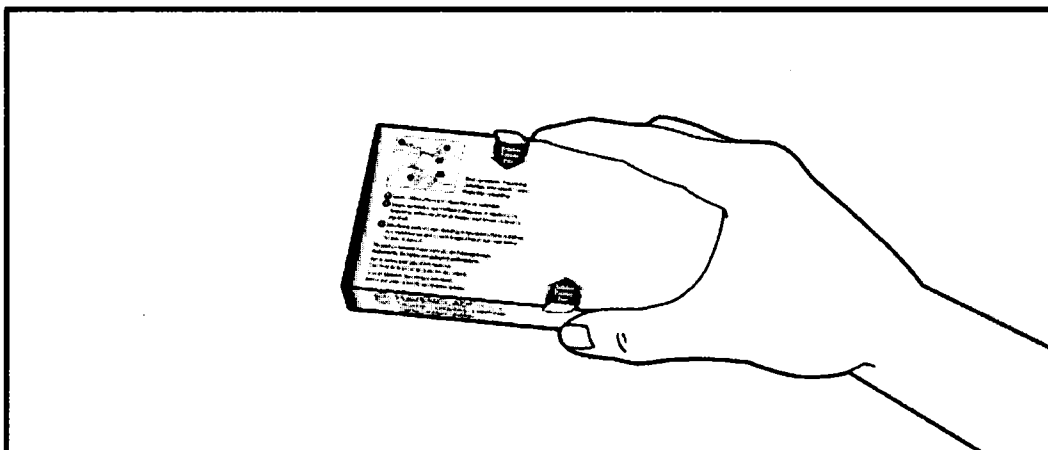
Método de administración

Guía paso a paso para tomar MAVENCLAD® 10 mg comprimidos

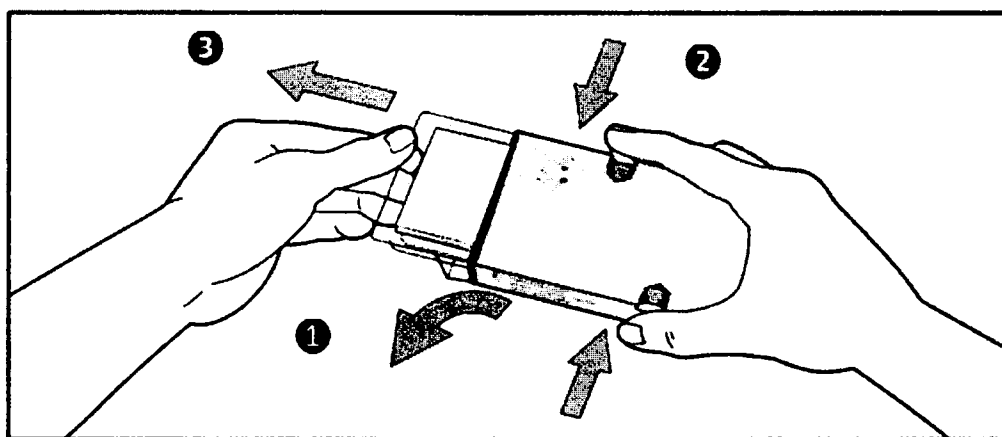
MAVENCLAD viene envasado en un estuche a prueba de niños y debe mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños. Consulte más abajo la guía paso a paso sobre cómo manipular el embalaje y cómo tomar los comprimidos de MAVENCLAD®. Asegúrese de que sabe cuántos comprimidos contiene el embalaje. Consulte las directrices en el prospecto.



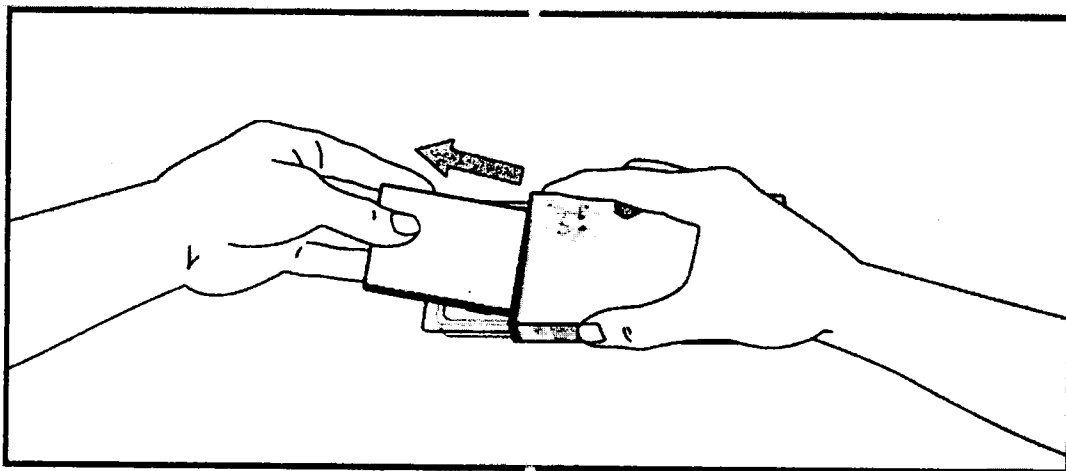
1. Tenga un vaso de agua listo y asegúrese de que sus manos estén limpias y secas antes de tomar el o los comprimidos.



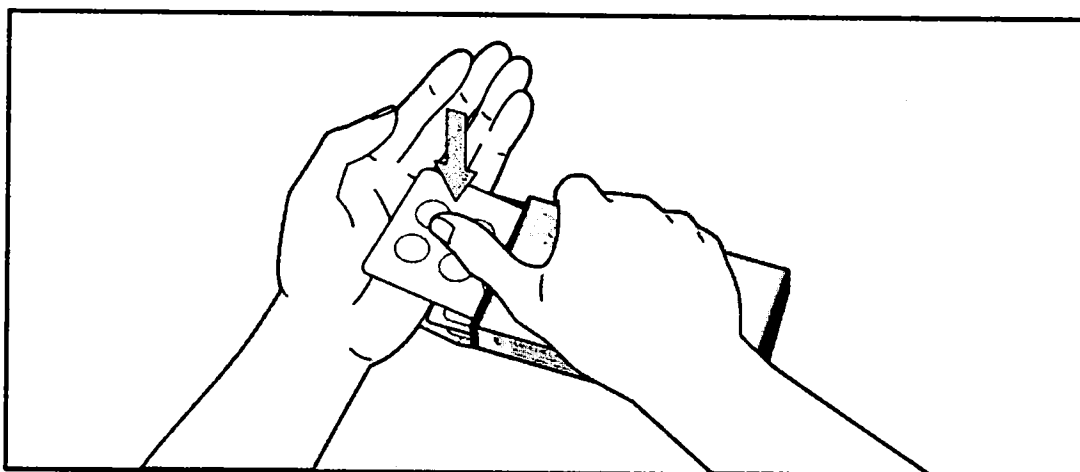
2. Tome la caja con las instrucciones de apertura hacia arriba.



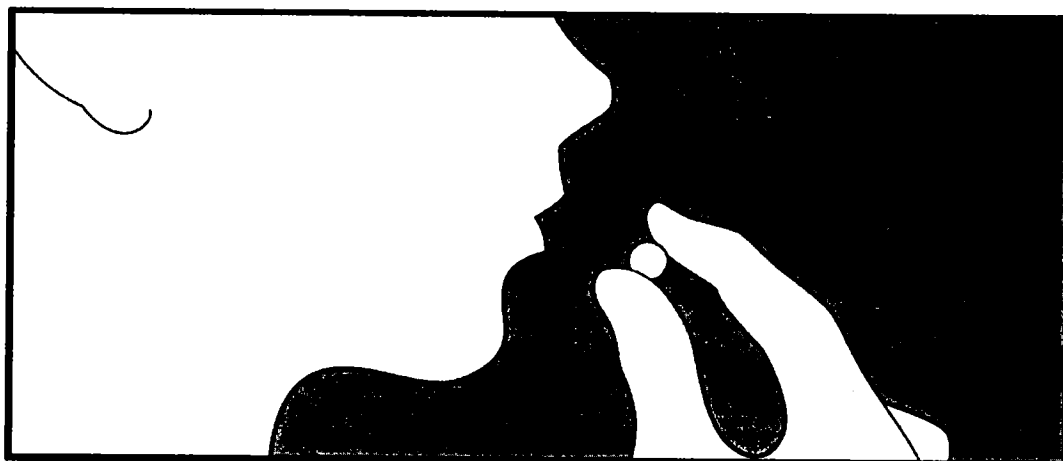
3. (1) Abra la solapa del extremo izquierdo.
(2) Presione hacia adentro las aletas de los lados de la caja simultáneamente con el índice y el pulgar y mantenga las aletas apretados.
(3) Tire de la bandeja hacia afuera hasta que se detenga **Precaución:** no extraiga la bandeja de la caja.



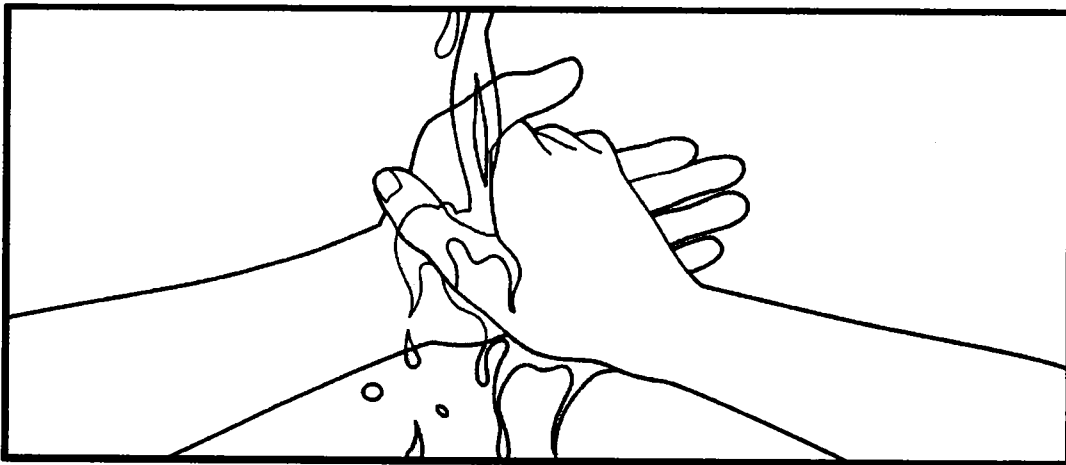
4. Saque el prospecto de la bandeja. Asegúrese de que lo ha leído todo, incluida la guía paso a paso, y guárdelo en un lugar seguro.



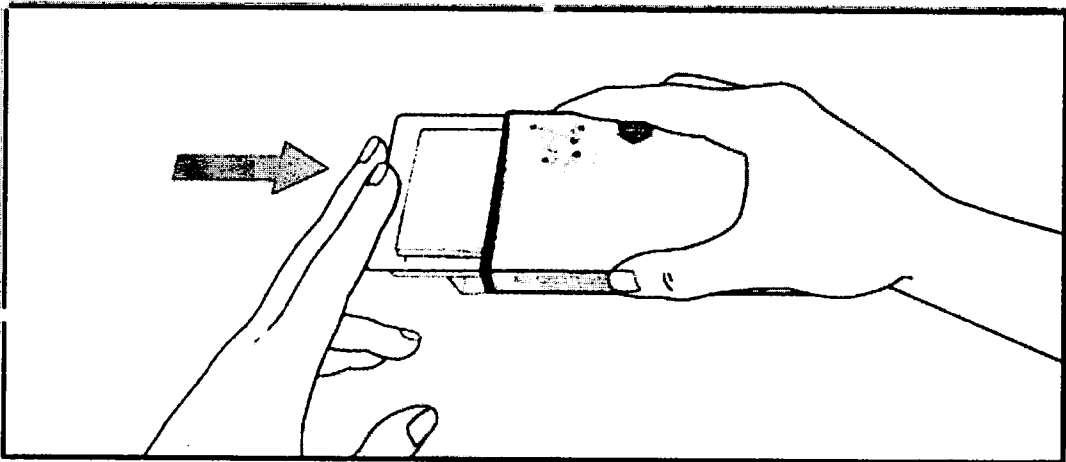
5. Levante el blíster metiendo el dedo a través del agujero de la bandeja. Coloque la mano bajo el envase blister y empuje uno o dos comprimidos hacia su mano, según la dosis recetada.



6. Trague el o los comprimidos con agua. Los comprimidos deben tragarse enteros y no se deben masticar ni dejar que se disuelvan en la boca. El contacto con la piel debe ser limitado. Evite tocarse la nariz, los ojos y otras partes del cuerpo.



7. Lávese bien las manos con agua y jabón.



8. Vuelva a empujar la bandeja al interior de la caja. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Conserve los comprimidos en el blíster hasta la siguiente dosis. No extraiga los comprimidos del blíster. No guarde los comprimidos en un envase diferente.

PROYECTO DE PROSPECTO

MAVENCLAD®
CLADRIBINA 10mg
Comprimidos – Uso Oral

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada comprimido contiene:

cladribina	10,00 mg
sorbitol	64,04 mg
hidroxipropilbetadex (2-hidroxipropil-β-ciclodextrina).....	143,76 mg
Estearato de magnesio.....	2,20 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de la purina.

Código ATC: L01BB04

INDICACIONES

MAVENCLAD está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente muy activa definida mediante características clínicas o de imagen.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

Mecanismo de acción

La cladribina es un análogo nucleósido de la desoxiadenosina. Una sustitución con cloro en el anillo purínico protege a la cladribina de la degradación por la adenosina desaminasa, aumentando el tiempo de residencia intracelular del profármaco cladribina. La subsiguiente fosforilación de la cladribina a su forma trifosfato activa, la 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP), se logra de una forma particularmente eficiente en los linfocitos debido a sus niveles constitucionalmente altos de desoxicitidina quinasa (DCK) y relativamente bajos de 5'-nucleotidasa (5'-NTasa). Un cociente DCK/5'-NTasa elevado favorece la acumulación del Cd-ATP, lo que hace a los linfocitos particularmente propensos a la muerte celular. Como consecuencia de un cociente DCK/5'-NTasa más bajo, otras células derivadas de la médula ósea

se ven menos afectadas que los linfocitos. DCK es la enzima limitante de la velocidad de conversión del profármaco cladribina a su forma trifosfato activa, lo que lleva a una depleción selectiva de las células T y B en proceso de división o no.

El principal mecanismo de acción inductor de la apoptosis del Cd-ATP ejerce acciones directas e indirectas sobre la síntesis de ADN y la función mitocondrial. En las células en proceso de división, el Cd-ATP interfiere con la síntesis de ADN a través de la inhibición de la ribonucleótido reductasa y compite con la desoxiadenosina trifosfato por la incorporación al ADN mediante las ADN polimerasas. En las células en reposo, la cladribina causa rupturas monocatenarias del ADN, un rápido consumo del nicotinamida adenina dinucleótido, agotamiento del ATP y muerte celular. Existen datos indicativos de que la cladribina también puede causar apoptosis directa dependiente e independiente de la caspasa a través de la liberación del citocromo c y del factor inductor de la apoptosis en el citosol de las células que no se encuentran en proceso de división.

La patogenia de la esclerosis múltiple implica una compleja cadena de eventos en los que distintos tipos de células inmunitarias, incluidas las células T y B autorreactivas, desempeñan un papel clave. El mecanismo mediante el cual la cladribina ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple no está completamente esclarecido, pero se cree que su efecto predominante sobre los linfocitos B y T interrumpe la cascada de eventos inmunitarios centrales a la esclerosis múltiple.

Las variaciones en los niveles de expresión de DCK y 5'-NTasa entre los subtipos de células inmunitarias pueden explicar las diferencias en la sensibilidad de dichas células a la cladribina. Debido a estos niveles de expresión, las células del sistema inmunitario innato se ven menos afectadas que las del sistema inmunitario adaptativo.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que la cladribina ejerce un efecto de larga duración mediante la acción dirigida preferencial sobre los linfocitos y los procesos autoinmunitarios que intervienen en la fisiopatología de la esclerosis múltiple.

En los ensayos, la mayor proporción de pacientes con linfopenia de grado 3 o 4 (< 500 a 200 células/mm³ o < 200 células/mm³) se observó dos meses después de la primera dosis de cladribina de cada año, lo que indica un lapso de tiempo entre las concentraciones plasmáticas de cladribina y su máximo efecto hematológico.

En los ensayos clínicos, los datos con la dosis acumulada propuesta de 3,5 mg/kg de peso corporal demuestran una mejoría gradual en la mediana de los recuentos de linfocitos hasta el rango de la normalidad en la semana 84 después de la primera dosis de cladribina (aproximadamente 30 semanas después de la última dosis de cladribina). Los recuentos de linfocitos de más del 75% de los pacientes retornaron al rango de la normalidad en la semana 144

después de la primera dosis de cladribina (aproximadamente 90 semanas después de la última dosis de cladribina).

El tratamiento con cladribina por vía oral genera una rápida disminución de las células T CD4+ y T CD8+ circulantes. Las células T CD8+ presentan una disminución menos pronunciada y una recuperación más rápida que las células T CD4+, lo que da lugar a una reducción temporal del cociente CD4 a CD8. La cladribina reduce las células B CD19+ y las células asesinas naturales (natural killers) CD16+/CD56+, que también se recuperan más rápido que las células T CD4+.

Eficacia clínica y seguridad

Esclerosis múltiple remitente-recurrente

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de la cladribina por vía oral en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo (CLARITY) en 1.326 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente. Los objetivos del estudio eran evaluar la eficacia de la cladribina frente al placebo en la reducción de la tasa anualizada de brotes (TAB) (criterio principal de valoración), el enlentecimiento de la progresión de la discapacidad y la reducción de las lesiones activas en la resonancia magnética.

Los pacientes recibieron o bien placebo (n = 437), o una dosis acumulada de cladribina de 3,5 mg/kg (n = 433) o de 5,25 mg/kg de peso corporal (n = 456) a lo largo del periodo del estudio de 96 semanas (dos años) en dos cursos de tratamiento. Los pacientes asignados aleatoriamente a la dosis acumulada de 3,5 mg/kg recibieron un primer curso de tratamiento en las semanas 1 y 5 del primer año y un segundo curso de tratamiento en las semanas 1 y 5 del segundo año. Los pacientes asignados aleatoriamente a la dosis acumulada de 5,25 mg/kg recibieron tratamiento adicional en las semanas 9 y 13 del primer año. La mayoría de los pacientes de los grupos de tratamiento con placebo (87,0%) y con 3,5 mg/kg (91,9%) y 5,25 mg/kg (89,0%) de cladribina completaron las 96 semanas del estudio.

Era necesario que los pacientes hubieran presentado al menos un brote en los 12 meses anteriores. En la población total del estudio, la mediana de edad fue de 39 años (rango de 18 a 65), y la relación entre mujeres y hombres fue de aproximadamente 2:1. La duración media de la esclerosis múltiple antes de la inclusión en el estudio fue de 8,7 años y la mediana de la discapacidad neurológica inicial según la escala EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke) en todos los grupos de tratamiento fue de 3,0 (rango de 0 a 6,0). Más de dos tercios de los pacientes del estudio no habían recibido nunca fármacos modificadores de la enfermedad (FME) para la esclerosis múltiple. Los demás pacientes habían recibido tratamiento previo con interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatiramer o natalizumab.

En comparación con los pacientes tratados con placebo, los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente que recibieron 3,5 mg/kg de cladribina mostraron mejorías estadísticamente significativas en la tasa anualizada de brotes, la proporción de pacientes sin brotes durante 96 semanas, la proporción de pacientes sin discapacidad sostenida durante 96 semanas y el tiempo hasta la progresión confirmada en la escala EDSS a los 3 meses (ver la Tabla 1).

Tabla 1. Resultados clínicos en el estudio CLARITY (96 semanas)

Parámetro	Placebo (n = 437)	Dosis acumulada de cladribina	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Tasa anualizada de brotes (IC 95%)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Reducción relativa (cladribina frente a placebo)		57,6%	54,5%
Proporción de pacientes sin brotes durante 96 semanas	60,9%	79,7%	78,9%
Tiempo hasta la progresión en la escala EDSS a los 3 meses, percentil 10 (meses)	10,8	13,6	13,6
Hazard ratio (IC 95%)		0,67* (0,48; 0,93)	0,69* (0,49; 0,96)

* p < 0,001 en comparación con placebo

Además, el grupo de tratamiento con 3,5 mg/kg de cladribina fue significativamente superior, en términos estadísticos, al placebo, con respecto al número y a la disminución relativa de las lesiones Gd+ en T1, las lesiones activas en T2 y las lesiones únicas combinadas, según se demuestra en la resonancia magnética cerebral durante las 96 semanas del estudio. Los pacientes que tomaron cladribina, en comparación con los que recibieron placebo, presentaron una reducción relativa del 86% del número medio de lesiones Gd+ en T1 (el número medio ajustado para los grupos de tratamiento con 3,5 mg/kg de cladribina y placebo fue de 0,12 y 0,91, respectivamente), una reducción relativa del 73% del número medio de lesiones activas en T2 (el número medio ajustado para los grupos de tratamiento con 3,5 mg/kg de cladribina y placebo fue de 0,38 y 1,43, respectivamente) y una reducción relativa del 74% del número medio de lesiones únicas combinadas, por paciente y por exploración (el número medio ajustado para los grupos de tratamiento con 3,5 mg/kg de cladribina y placebo fue de 0,43 y 1,72, respectivamente) (p < 0,001 en los tres resultados de resonancia magnética).

El análisis a posteriori del tiempo hasta la progresión confirmada en la escala EDSS a los 6 meses mostró una reducción del 47% en el riesgo de progresión a discapacidad en el grupo tratado con 3,5 mg/kg de cladribina frente al placebo (hazard ratio = 0,53, IC 95% [0,36; 0,79], p < 0,05); el

percentil 10 se alcanzó a los 245 días en el grupo placebo y no se alcanzó en ningún momento durante el periodo del estudio en el grupo tratado con 3,5 mg/kg de cladribina.

Tal como se muestra arriba en la Tabla 1, las dosis acumuladas más altas no añadieron beneficios clínicamente significativos, pero se asociaron a una mayor incidencia de linfopenia de grado ≥ 3 (44,9% en el grupo tratado con 5,25 mg/kg frente a 25,6% en el grupo tratado con 3,5 mg/kg).

Los pacientes que habían completado el estudio CLARITY pudieron inscribirse en el estudio de extensión del CLARITY, en el que 806 pacientes recibieron placebo o una dosis acumulada de cladribina de 3,5 mg/kg (en una pauta similar a la utilizada en el estudio CLARITY) durante el periodo del estudio de 96 semanas. El objetivo principal de este estudio fue la seguridad, mientras que los criterios de valoración de la eficacia eran exploratorios.

La magnitud del efecto de la reducción de la frecuencia de los brotes y del enlentecimiento de la progresión a discapacidad en los pacientes tratados con la dosis de 3,5 mg/kg a lo largo de dos años se mantuvo en los años 3 y 4 (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Eficacia en los pacientes con actividad alta de la enfermedad

Se realizaron análisis de la eficacia por subgrupos *a posteriori* en los pacientes con actividad alta de la enfermedad tratados con cladribina por vía oral con la dosis acumulada recomendada de 3,5 mg/kg. Entre ellos se encontraban

- Pacientes con un brote en el año anterior y al menos una lesión Gd+ en T1 o nueve o más lesiones en T2, durante el tratamiento con otros FME,
- Pacientes con dos o más brotes en el año anterior, estuviesen o no en tratamiento con FME.

En los análisis de los datos del estudio CLARITY, se observó un efecto terapéutico uniforme sobre los brotes con una tasa anualizada de brotes de 0,16 a 0,18 en los grupos tratados con cladribina y de 0,47 a 0,50 en el grupo tratado con placebo ($p < 0,0001$). En comparación con la población global, se observó un efecto mayor sobre el tiempo hasta la discapacidad sostenida a los seis meses, con una reducción del riesgo de progresión a discapacidad del 82% con cladribina (*hazard ratio* = 0,18, IC 95% [0,07; 0,47]). El percentil 10 para la progresión a discapacidad se alcanzó entre las semanas 16 y 23 para el placebo, mientras que para los grupos tratados con cladribina no se alcanzó durante la totalidad del estudio.

Esclerosis múltiple progresiva secundaria con brotes

Un estudio de apoyo en pacientes tratados con cladribina añadida a interferón beta frente a placebo + interferón beta también incluyó un número limitado de pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria (26 pacientes). En estos pacientes, el tratamiento con cladribina en dosis de 3,5 mg/kg produjo una reducción de la tasa anualizada de brotes en comparación con el placebo (0,03 frente a 0,30; razón de riesgos: 0,11; $p < 0,05$). No se observó una diferencia en la

tasa anualizada de brotes entre los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente y los pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria con brotes. No pudo demostrarse un efecto sobre la progresión a discapacidad en ninguno de los subgrupos.

Se excluyó del estudio CLARITY a los pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria. Sin embargo, un análisis *a posteriori* de una cohorte mixta que incluía a pacientes de los estudios CLARITY y ONWARD, definida por una puntuación basal en la escala EDSS $\geq 3,5$ como sustituto de esclerosis múltiple progresiva secundaria, mostró una reducción similar de la tasa anualizada de brotes en comparación con los pacientes que tenían una puntuación inferior a 3 en la escala EDSS.

FARMACOCINÉTICA

La cladribina es un profármaco que tiene que fosforilarse a nivel intracelular para hacerse biológicamente activo. Se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de la cladribina después de su administración por vía oral e intravenosa en pacientes con esclerosis múltiple y en pacientes con neoplasias malignas, y en sistemas *in vitro*.

Absorción

Después de la administración por vía oral de cladribina, ésta se absorbe rápidamente. La administración de 10 mg de cladribina produjo una C_{max} media de cladribina dentro del intervalo de 22 a 29 ng/ml y un AUC medio correspondiente dentro del intervalo de 80 a 101 ng·h/ml (medias aritméticas de varios ensayos).

Cuando se administró por vía oral cladribina en ayunas, la mediana de la T_{max} fue de 0,5 horas (rango de 0,5 a 1,5 horas). Cuando cladribina se administró con una comida rica en grasas, su absorción se retrasó (mediana de la T_{max} , 1,5 h, rango de 1 a 3 h) y la C_{max} disminuyó un 29% (basado en la media geométrica), mientras que el AUC no se modificó. La biodisponibilidad de 10 mg de cladribina por vía oral fue de aproximadamente un 40%.

Distribución:

El volumen de distribución es grande, lo que indica una amplia distribución tisular y captación intracelular. Los estudios mostraron un volumen medio de distribución de la cladribina en el rango de 480 a 490 l. La unión de la cladribina a las proteínas plasmáticas es del 20% y es independiente de la concentración plasmática.

La distribución de la cladribina a través de las membranas biológicas se ve facilitada por diversas proteínas transportadoras, incluidas ENT1, CNT3 y BCRP.

Los estudios *in vitro* indican que el flujo de cladribina solo está relacionado con la P-gp de forma mínima. No se prevén interacciones clínicamente relevantes con inhibidores de la P-gp. No se han estudiado formalmente las posibles consecuencias de la inducción de la P-gp sobre la biodisponibilidad de la cladribina.

Los estudios *in vitro* mostraron una captación insignificante de la cladribina en los hepatocitos humanos mediada por transportadores.

La cladribina puede penetrar la barrera hematoencefálica. Un pequeño estudio en pacientes con cáncer ha demostrado un cociente de concentraciones en el líquido cefalorraquídeo/plasma de aproximadamente 0,25.

La cladribina y/o sus metabolitos fosforilados se acumulan y retienen de forma sustancial en los linfocitos humanos. *In vitro*, se constataron cocientes de acumulación intracelular frente a extracelular de aproximadamente 30 a 40 una hora después de la exposición a la cladribina.

Biotransformación:

Se estudió el metabolismo de la cladribina en pacientes con esclerosis múltiple después de la administración de un único comprimido de 10 mg y también después de una dosis única de 3 mg por vía intravenosa. Después de la administración tanto oral como intravenosa, el principal componente presente en el plasma y la orina fue el compuesto original cladribina. El metabolito 2-cloroadenina fue un metabolito menor tanto en el plasma como en la orina, representando solo una tasa $\leq 3\%$ de la exposición plasmática al fármaco original tras la administración oral. Solo pudieron encontrarse trazas de otros metabolitos en el plasma y la orina.

En sistemas hepáticos *in vitro* se observó un metabolismo insignificante de la cladribina (al menos el 90% fue cladribina inalterada).

La cladribina no es un sustrato relevante de las enzimas del citocromo P450 y no muestra un potencial significativo de actuar como inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. No se prevé que la inhibición de estas enzimas o polimorfismos genéticos (p. ej., CYP2D6, CYP2C9 o CYP2C19) dé lugar a efectos clínicamente significativos sobre las propiedades farmacocinéticas de la cladribina ni sobre la exposición al fármaco. La cladribina no tiene un efecto inductor clínicamente significativo sobre las enzimas CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4.

Después de entrar en las células diana, la cladribina es fosforilada a monofosfato de cladribina (Cd-AMP) por la DCK (y también por la desoxiguanosina cinasa en las mitocondrias). Posteriormente, el Cd-AMP es fosforilado a difosfato de cladribina (Cd-ADP) y trifosfato de cladribina (Cd-ATP). La desfosforilación y la desactivación del Cd-AMP son catalizadas por la 5'-NTasa citoplasmática. En un estudio de las propiedades farmacocinéticas intracelulares del CdAMP y el CdATP en pacientes con leucemia mieloide crónica, los niveles de Cd-ATP fueron aproximadamente la mitad de los de Cd-AMP.

La semivida intracelular del Cd-AMP fue de 15 horas. La semivida intracelular del Cd-ATP fue de 10 horas.

Eliminación:

De acuerdo con los datos farmacocinéticos poblacionales agregados de diversos estudios, las medianas de los valores de eliminación fueron de 22,2 l/h para el aclaramiento renal y de 23,4 l/h

para el aclaramiento no renal. El aclaramiento renal superó a la tasa de filtración glomerular, lo que indica una secreción tubular renal activa de cladribina.

La porción no renal de la eliminación de la cladribina (aproximadamente el 50%) consiste en un metabolismo hepático insignificante y en una amplia distribución intracelular y atrapamiento del principio activo de cladribina (Cd-ATP) dentro del compartimento intracelular diana (es decir, los linfocitos) y la consiguiente eliminación del Cd-ATP intracelular según el ciclo vital y las vías de eliminación de estas células.

La semivida terminal estimada para un paciente típico del análisis farmacocinético poblacional es de aproximadamente un día. Sin embargo, esto no genera una acumulación del fármaco tras la administración en dosis única diaria, ya que esta semivida solo representa una pequeña porción del AUC.

Dependencia de la dosis y del tiempo

Después de la administración por vía oral de cladribina en un intervalo de dosis de 3 a 20 mg, la C_{max} y el AUC aumentaron de manera proporcional a la dosis, lo que sugiere que la absorción no se ve afectada por procesos limitados por la tasa de absorción o eliminación o limitados por la capacidad de las vías metabólicas, hasta una dosis de 20 mg por vía oral.

No se ha observado una acumulación significativa de las concentraciones plasmáticas de la cladribina después de la administración repetida. No hay datos indicativos de que las propiedades farmacocinéticas de la cladribina puedan cambiar de manera dependiente del tiempo tras la administración repetida.

Poblaciones especiales

No se ha realizado ningún estudio para evaluar las propiedades farmacocinéticas de la cladribina en pacientes con esclerosis múltiple de edades avanzadas o pediátricas, ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Un análisis farmacocinético poblacional no mostró ningún efecto relacionado con la edad (rango de 18 a 65 años) ni el sexo sobre las propiedades farmacocinéticas de la cladribina.

Insuficiencia renal

Se ha observado que el aclaramiento de la cladribina depende del de la creatinina. A partir de un análisis farmacocinético de la población, en el que se incluyeron pacientes con función renal normal y con insuficiencia renal leve, se prevé que el aclaramiento total en los pacientes con insuficiencia renal leve (CLCR = 60 ml/min) disminuya moderadamente, con un aumento resultante de la exposición del 25%.

Insuficiencia hepática

El papel de la función hepática para la eliminación de la cladribina se considera insignificante.

Interacciones farmacocinéticas

En un estudio de interacción medicamentosa en pacientes con esclerosis múltiple se demostró que la biodisponibilidad de la cladribina con dosis de 10 mg por vía oral no se alteraba cuando se administraba simultáneamente con pantoprazol.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con MAVENCLAD debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Posología

La dosis acumulada recomendada de MAVENCLAD es de 3,5 mg/kg de peso corporal a lo largo de dos años, administrados en forma de un curso de tratamiento de 1,75 mg/kg por año. Cada curso de tratamiento consiste en dos semanas de tratamiento, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año de tratamiento respectivo. Cada semana de tratamiento consiste en cuatro o cinco días en los que el paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) como dosis diaria única, dependiendo del peso corporal. Ver detalles más abajo en las Tablas 2 y 3.

Tras la finalización de los dos cursos de tratamiento, no es necesario tratamiento ulterior con cladribina en los años 3 y 4 (ver **FARMACODINAMIA**). No se ha estudiado el reinicio de la terapia después del año 4.

Criterios para iniciar y continuar el tratamiento

El recuento de linfocitos debe ser:

- Normal antes de comenzar MAVENCLAD en el año 1,
- De al menos 800 células/mm³ antes de comenzar MAVENCLAD en el año 2.

Si fuese necesario, el curso de tratamiento del año 2 puede retrasarse hasta un máximo de seis meses para permitir la recuperación de los linfocitos. Si esta recuperación tarda más de seis meses, el paciente no debe volver a tomar MAVENCLAD.

Distribución de la dosis

En la Tabla 2 se proporciona la distribución de la dosis total durante los dos años de tratamiento. En el caso de algunos intervalos de peso, el número de comprimidos puede variar de una semana de tratamiento a la siguiente. No se ha estudiado el uso de cladribina por vía oral en los pacientes con un peso inferior a 40 kg.

Tabla 2 Dosis de MAVENCLAD por semana de tratamiento y por peso del paciente en cada año de tratamiento

Intervalo de peso	Dosis en mg (número de comprimidos de 10 mg) por semana de tratamiento
--------------------------	---

kg	Semana de tratamiento 1	Semana de tratamiento 2
40 a < 50	40 mg (4 comprimidos)	40 mg (4 comprimidos)
50 a < 60	50 mg (5 comprimidos)	50 mg (5 comprimidos)
60 a < 70	60 mg (6 comprimidos)	60 mg (6 comprimidos)
70 a < 80	70 mg (7 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
80 a < 90	80 mg (8 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
90 a < 100	90 mg (9 comprimidos)	80 mg (8 comprimidos)
100 a < 110	100 mg (10 comprimidos)	90 mg (9 comprimidos)
110 o más	100 mg (10 comprimidos)	100 mg (10 comprimidos)

En la Tabla 3 se muestra cómo se distribuye el número total de comprimidos por semana de tratamiento en el transcurso de los días. Se recomienda que las dosis diarias de cladribina de cada semana de tratamiento se tomen a intervalos de 24 horas, a aproximadamente la misma hora cada día. Si una dosis diaria consiste en dos comprimidos, ambos deben tomarse juntos como una dosis única.

Tabla 3 Comprimidos de MAVENCLAD por día de la semana

Número total de comprimidos por semana	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Una dosis olvidada debe tomarse en cuanto se recuerde, en el mismo día, de acuerdo con la pauta de tratamiento.

Una dosis olvidada no debe tomarse junto con la siguiente dosis programada al día siguiente. En caso de una dosis olvidada, el paciente debe tomarla al día siguiente, y ampliar el número de días de esa semana de tratamiento. Si se olvidan dos dosis consecutivas, se aplica la misma regla y el número de días de la semana de tratamiento se amplía en dos días.

Uso simultáneo de otros medicamentos por vía oral

Se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento por vía oral se separe de la de MAVENCLAD por lo menos tres horas durante el número limitado de días de administración de cladribina (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

En los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 60 a 89 ml/min), no se considera necesario ajustar la dosis (ver **FARMACOCINÉTICA**).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Por lo tanto, MAVENCLAD está contraindicado en estos pacientes (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Aunque la importancia de la función hepática para la eliminación de la cladribina se considera insignificante (ver **FARMACOCINÉTICA**), en ausencia de datos, no se recomienda el uso de MAVENCLAD en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child-Pugh > 6).

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos con cladribina por vía oral en esclerosis múltiple no se incluyeron pacientes de más de 65 años de edad; por lo tanto, se desconoce si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

Se recomienda precaución cuando se use MAVENCLAD en pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta la posibilidad de que haya una mayor frecuencia de función hepática o renal reducida, enfermedades concomitantes y otros tratamientos medicamentosos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de MAVENCLAD en los pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

MAVENCLAD se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con agua y tragarse sin masticar. Los comprimidos se pueden tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

Como los comprimidos no son recubiertos, deben tragarse inmediatamente una vez extraídos del blíster y no se deben dejar expuestos sobre superficies ni manipularse durante ningún período superior al requerido para la administración de la dosis. Si se deja un comprimido sobre una superficie o si se libera un comprimido roto o fragmentado del blíster, la zona debe limpiarse bien.

Las manos del paciente deben estar secas al manipular los comprimidos y deben lavarse bien después.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Infección crónica activa (tuberculosis o hepatitis).

Inicio del tratamiento con cladribina en pacientes inmunocomprometidos, incluidos los pacientes que reciben actualmente tratamiento inmunosupresor o mielosupresor (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Neoplasia maligna activa.

Insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Embarazo y lactancia (ver **Fertilidad, embarazo y lactancia**).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Control hematológico

El mecanismo de acción de la cladribina está ligado estrechamente a una disminución del recuento de linfocitos. El efecto sobre el recuento de linfocitos es dependiente de la dosis. En los ensayos clínicos se han observado también disminuciones del recuento de neutrófilos, del recuento de hematíes, del hematocrito, de la hemoglobina y del recuento de plaquetas, en comparación con los valores basales, aunque estos parámetros suelen mantenerse dentro de los límites de la normalidad.

Pueden esperarse reacciones adversas hematológicas aditivas si la cladribina se administra con anterioridad o simultáneamente a otras sustancias que afectan al perfil hematológico (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Se deben determinar los recuentos de linfocitos

- Antes del inicio de MAVENCLAD en el año 1,
- Antes del inicio de MAVENCLAD en el año 2,
- dos y seis meses después del inicio del tratamiento en cada año de tratamiento. Si el recuento de linfocitos es inferior a 500 células/mm³, se debe vigilar activamente hasta que los valores aumenten de nuevo.

Para las decisiones terapéuticas basadas en los recuentos de linfocitos del paciente, (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**) y subsección "Infecciones" más abajo.

Infecciones

La cladribina puede reducir las defensas inmunitarias del organismo y podría aumentar la probabilidad de las infecciones. Se debe descartar una infección por el VIH, tuberculosis activa y hepatitis activa antes del inicio del tratamiento con cladribina (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Las infecciones latentes pueden activarse, incluidas la tuberculosis o la hepatitis. Por lo tanto, se deben hacer pruebas de detección de infecciones latentes, en particular de tuberculosis y hepatitis B y C, antes del inicio del tratamiento en el año 1 y el año 2. El inicio de MAVENCLAD debe retrasarse hasta que la infección haya sido adecuadamente tratada.

También se debe considerar un retraso en el inicio del tratamiento con cladribina en los pacientes con infección aguda hasta que ésta se haya controlado completamente.

Se recomienda prestar una atención especial a los pacientes que no tienen antecedentes de exposición al virus de la varicela zóster. Se recomienda vacunar a los pacientes con anticuerpos negativos antes del inicio del tratamiento con cladribina. El inicio del tratamiento con MAVENCLAD debe posponerse durante cuatro a seis semanas para permitir que la vacunación haga todo su efecto.

La incidencia de herpes zóster fue mayor en los pacientes en tratamiento con cladribina. Si los recuentos de linfocitos descienden por debajo de 200 células/mm³, se debe considerar la administración de profilaxis contra el herpes de acuerdo con las prácticas locales estándar durante el tiempo que dure la linfopenia de grado 4 (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se deben vigilar activamente los signos y síntomas que sugieran infecciones, en particular herpes zóster, en los pacientes que presenten recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³. En caso de presentarse estos signos y síntomas, debe iniciarse un tratamiento antiinfeccioso, según esté clínicamente indicado. Puede considerarse la interrupción o el retraso del tratamiento con MAVENCLAD hasta la resolución de la infección.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con cladribina parenteral por tricoleucemia con una pauta de tratamiento diferente.

En la base de datos de ensayos clínicos sobre cladribina en esclerosis múltiple (1.976 pacientes, 8.650 años-paciente), no se notificó ningún caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva. No obstante, se debe realizar una resonancia magnética basal antes de iniciar MAVENCLAD (habitualmente en un plazo de tres meses).

Neoplasias malignas

En los estudios clínicos, se observaron eventos correspondientes a neoplasias malignas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con cladribina que en los que recibieron placebo (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

MAVENCLAD está contraindicado en los pacientes con esclerosis múltiple que presentan neoplasias malignas activas (ver **CONTRAINDICACIONES**). Se debe realizar una evaluación individual del beneficio-riesgo antes de iniciar MAVENCLAD en los pacientes con neoplasias malignas anteriores. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con MAVENCLAD que sigan las directrices estándar de pruebas para detectar el cáncer.

Anticoncepción

Antes del inicio del tratamiento tanto en el año 1 como en el año 2, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil y a los varones que pudieran engendrar hijos con respecto a la posibilidad de riesgos graves para el feto y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos (ver **Fertilidad, embarazo y lactancia**).

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo mediante el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Los pacientes varones deben tomar precauciones para evitar el embarazo de su pareja durante el tratamiento con cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis.

Transfusiones de sangre

En los pacientes que precisen una transfusión de sangre, se recomienda la irradiación de los componentes hemáticos celulares antes de la administración, con el fin de evitar la enfermedad de injerto contra huésped relacionada con la transfusión. Se aconseja consultar con un hematólogo.

Cambio de otro tratamiento a cladribina o desde cladribina a otro tratamiento

En los pacientes que han recibido tratamiento previo con medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores, se debe considerar el mecanismo de acción y la duración del efecto del otro medicamento antes del inicio de MAVENCLAD (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). También se debe considerar un posible efecto aditivo sobre el sistema inmunitario cuando estos medicamentos se utilicen después del tratamiento con MAVENCLAD (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Cuando el paciente haya sido tratado con otro medicamento para la esclerosis múltiple, se debe realizar una resonancia magnética basal (ver subsección "Infecciones" más arriba).

Insuficiencia hepática

Aunque la importancia de la función hepática para la eliminación de la cladribina se considera insignificante (ver **FARMACOCINÉTICA**), en ausencia de datos, no se recomienda el uso de MAVENCLAD en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child-Pugh > 6) (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Intolerancia a la fructosa

MAVENCLAD contiene sorbitol. Los pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

MAVENCLAD contiene hidroxipropil betadex, que puede formar complejos con otros medicamentos, lo que puede causar un aumento de la biodisponibilidad de dichos medicamentos (especialmente los de baja solubilidad, ver **FARMACOCINÉTICA**). Por lo tanto, se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento por vía oral se separe de la de MAVENCLAD por lo menos tres horas durante el número limitado de días de administración de cladribina.

Medicamentos inmunosupresores

El inicio del tratamiento con cladribina está contraindicado en los pacientes inmunocomprometidos, incluidos los pacientes que reciben actualmente tratamiento inmunosupresor o mielosupresor con fármacos como el metotrexato, la ciclofosfamida, la ciclosporina o la azatioprina, o el uso crónico de corticoesteroides, a causa de un riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Durante el tratamiento con cladribina se puede administrar un tratamiento agudo y a corto plazo con corticoesteroides sistémicos.

Otros medicamentos modificadores de la enfermedad

El uso de MAVENCLAD con interferón beta provoca un aumento del riesgo de linfopenia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de MAVENCLAD en combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad para la esclerosis múltiple. No se recomienda el tratamiento concomitante.

Medicamentos hematotóxicos

Debido a la disminución del recuento de linfocitos inducida por cladribina, pueden esperarse reacciones adversas hematológicas aditivas si cladribina se administra con anterioridad o simultáneamente con otras sustancias que afectan al perfil hematológico (por ejemplo, carbamacepina). En estos casos, se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros hematológicos.

Vacunas vivas o vivas atenuadas

No se debe iniciar el tratamiento con MAVENCLAD en las cuatro a seis semanas posteriores a la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas, debido al riesgo de infección por la vacuna activa. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas durante y después del tratamiento con cladribina, mientras los recuentos de leucocitos del paciente no se encuentren dentro de los límites de la normalidad.

Inhibidores potentes de los transportadores de ENT1, CNT3 y BCRP

A nivel de la absorción de la cladribina, la única vía de interacción posible de importancia clínica sería la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP o ABCG2). La inhibición de la BCRP en el tubo digestivo puede aumentar la biodisponibilidad oral y la exposición sistémica de la cladribina. Entre los inhibidores conocidos de la BCRP, que pueden alterar las propiedades farmacocinéticas de sustratos de la BCRP en un 20% in vivo, se encuentra el eltrombopag.

Los estudios in vitro indican que la cladribina es un sustrato de las proteínas de transporte del nucleósido equilibrativo (ENT1) y el nucleósido concentrativo (CNT3). Por consiguiente, los inhibidores potentes de los transportadores de ENT1 y CNT3, como dilazep, nifedipina, nimodipina, cilostazol, sulindaco o reserpina, pueden, en teoría, alterar la biodisponibilidad, la distribución intracelular y la eliminación renal de la cladribina. No obstante, los efectos netos en términos de posibles alteraciones de la exposición a la cladribina son difíciles de predecir.

Aunque se desconoce la importancia clínica de estas interacciones, se recomienda evitar la administración simultánea de inhibidores potentes de ENT1, CNT3 o BCRP durante el tratamiento de 4-5 días con cladribina. Si esto no fuera posible, debe plantearse la selección de otros medicamentos alternativos para su administración simultánea, que carezcan de propiedades de inhibición de los transportadores de ENT1, CNT3 o BCRP, o en los que estas propiedades sean mínimas. Si esto no es posible, se recomienda la disminución de la dosis hasta la mínima dosis obligatoria de los medicamentos que contengan estos compuestos, la separación del momento de administración y la vigilancia estricta del paciente.

Inductores potentes de los transportadores BCRP y P-gp

No se han estudiado formalmente los efectos de los inductores potentes de los transportadores de flujo BCRP y glucoproteína P (P-gp) sobre la biodisponibilidad y la eliminación de la cladribina. Se debe considerar una posible disminución de la exposición a la cladribina en caso de administración simultánea de inductores potentes de los transportadores BCRP (p. ej., corticoesteroides) o P-gp (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan).

Anticonceptivos hormonales

En la actualidad, se desconoce si cladribina puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, las usuarias de anticonceptivos hormonales de

acción sistémica deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con cladribina y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis de cada año de tratamiento (ver **Fertilidad, embarazo y lactancia**).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Antes del inicio del tratamiento tanto en el año 1 como en el año 2, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil y a los varones que pudieran engendrar hijos con respecto a la posibilidad de riesgos graves para el feto y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

En las mujeres en edad fértil, debe descartarse un embarazo antes del inicio de MAVENCLAD en el año 1 y en el año 2 y evitarlo mediante el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis. Las usuarias de anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con cladribina y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis de cada año de tratamiento (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). Las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con MAVENCLAD deben suspender el tratamiento.

Dado que la cladribina interfiere con la síntesis del ADN, son de prever efectos adversos sobre la gametogénesis humana (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Por lo tanto, los pacientes varones deben tomar precauciones a fin de evitar el embarazo de su pareja durante el tratamiento con cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis.

Embarazo

Teniendo en cuenta los datos derivados de la experiencia en humanos con otras sustancias inhibitoras de la síntesis de ADN, la cladribina podría causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

MAVENCLAD está contraindicado en mujeres embarazadas (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Lactancia

Se desconoce si la cladribina se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los niños alimentados con lactancia materna, durante el tratamiento con MAVENCLAD y hasta una semana después de la última dosis la lactancia materna está contraindicada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Fertilidad

En los ratones, no hubo efectos sobre la fertilidad ni sobre las funciones reproductivas de las crías. Sin embargo, se observaron efectos testiculares en ratones y monos (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Dado que la cladribina interfiere con la síntesis del ADN, son de prever efectos adversos sobre la gametogénesis humana. Por lo tanto, los pacientes varones deben tomar precauciones a fin de evitar el embarazo de su pareja durante el tratamiento con cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis (ver más arriba).

Datos preclínicos sobre seguridad

La evaluación farmacológica y toxicológica de la seguridad no clínica de la cladribina en modelos animales relevantes para la evaluación de la seguridad de la cladribina no reveló hallazgos significativos distintos de los esperados por el mecanismo farmacológico de la cladribina. Los principales órganos diana identificados en los estudios de toxicología con dosis repetidas por vías parenterales (intravenosa o subcutánea) de hasta 1 año de duración en ratones y monos fueron los sistemas linfático y hematopoyético. Otros órganos diana tras una administración más prolongada (14 ciclos) de cladribina a monos por vía subcutánea fueron los riñones (cariomegalia del epitelio tubular renal), las glándulas suprarrenales (atrofia cortical y disminución de la vacuolización), el tracto gastrointestinal (atrofia de la mucosa) y los testículos. También se observaron efectos sobre los riñones en ratones.

Mutagenicidad

La cladribina se incorpora a las cadenas del DNA e inhibe la síntesis y reparación de este. La cladribina no indujo mutaciones genéticas en las bacterias ni en las células de mamífero, pero fue clastogénica, causando daños cromosómicos, en las células de mamífero *in vitro* en una concentración que era 17 veces superior a la C_{max} clínica prevista. Se detectó clastogenicidad *in vivo* en ratones con una dosis de 10 mg/kg, la dosis más baja estudiada.

Carcinogenicidad

El potencial carcinogénico de la cladribina fue evaluado en un ensayo a largo plazo de 22 meses de duración con administración subcutánea en ratones y en un ensayo a corto plazo de 26 semanas de duración por vía oral en ratones transgénicos.

- En el ensayo de carcinogenicidad a largo plazo en ratones, la dosis más alta utilizada fue 10 mg/kg, que se constató genotóxica en el ensayo de micronúcleos de ratón (equivalente aproximadamente a 16 veces la exposición humana prevista en términos de AUC en los pacientes tratados con la dosis diaria máxima de 20 mg de cladribina). No se observó una incidencia aumentada de trastornos linfoproliferativos ni de otros tipos de tumor (aparte de tumores de las glándulas de Harder, predominantemente adenomas) en los ratones. Los tumores de las glándulas de Harder no se consideran clínicamente relevantes, ya que los seres humanos carecen de estructuras anatómicas comparables.

- En el ensayo de carcinogenicidad a corto plazo en ratones Tg rasH2, no se observó un aumento relacionado con la cladribina en la incidencia de trastornos linfoproliferativos ni de otros tipos de tumores en ninguna de las dosis investigadas de hasta 30 mg/kg al día (equivalente aproximadamente a 25 veces la exposición humana prevista en términos de AUC en los pacientes tratados con la dosis diaria máxima de 20 mg de cladribina).

La cladribina también se evaluó en un ensayo de 1 año de duración en monos por vía subcutánea. En este ensayo, no se observó una incidencia aumentada de trastornos linfoproliferativos ni de tumores.

Aunque la cladribina puede tener potencial genotóxico, los datos a largo plazo en ratones y monos no proporcionaron indicios de un incremento relevante del riesgo de carcinogenicidad en los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

Si bien no se halló ningún efecto sobre la fertilidad de los ratones hembra, la función reproductiva ni las funciones generales de las crías, se demostró que la cladribina fue letal para el embrión cuando se administró a ratones hembra preñadas, y el compuesto fue teratógeno en ratones (también tras el tratamiento solamente de los machos) y conejos. Los efectos letales para el embrión y teratógenos observados son congruentes con los mecanismos farmacológicos de la cladribina. En un estudio de fertilidad en ratones macho, se observaron fetos malformados con agenesia de porciones de uno o ambos apéndices distales del húmero y/o el fémur. La incidencia de fetos de ratón afectados en este estudio estuvo en el mismo intervalo de incidencia espontánea de amelia y focomelia en esta cepa de ratones. No obstante, teniendo en cuenta la genotoxicidad de la cladribina, no se pueden descartar efectos relacionados con una posible alteración genética de las células espermáticas en fase de diferenciación mediados por los machos.

La cladribina no afectó a la fertilidad de los ratones macho; sin embargo, los efectos testiculares observados fueron la disminución del peso de los testículos y el aumento de la cantidad de espermatozoides no móviles. En el mono también se observaron degeneración testicular y una disminución reversible de los espermatozoides con una motilidad progresiva rápida. Histológicamente, solo se observó degeneración testicular en un mono macho en un ensayo de toxicidad subcutánea de un año de duración.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas

La influencia de MAVENCLAD sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de mayor relevancia clínica notificadas en los pacientes con esclerosis múltiple que recibieron cladribina en la dosis acumulada recomendada de 3,5 mg/kg a lo largo de dos años en los ensayos clínicos fueron linfopenia y herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue mayor durante el periodo de linfopenia de grado 3 o 4 (< 500 a 200 células/mm³ o < 200 células/mm³) que durante el tiempo en el que los pacientes no presentaron linfopenia de grado 3 o 4 (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se describen en la siguiente lista se derivan del conjunto de datos de los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple en los que se utilizó cladribina por vía oral en monoterapia en una dosis acumulada de 3,5 mg/kg. La base de datos de seguridad de estos ensayos comprende 923 pacientes.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada en adelante:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Herpes oral, herpes zóster en dermatomas.

Muy raras: Tuberculosis (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Linfopenia.

Frecuentes: Disminución del recuento de neutrófilos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Linfopenia

En los ensayos clínicos, del 20% al 25% de los pacientes tratados con una dosis acumulada de cladribina de 3,5 mg/kg a lo largo de dos años en monoterapia presentaron linfopenia transitoria de grado 3 o 4. La linfopenia de grado 4 se observó en menos del 1% de los pacientes. La mayor proporción de pacientes con linfopenia de grado 3 o 4 se observó dos meses después de la primera dosis de cladribina de cada año (4,0% de los pacientes con linfopenia de grado 3 en el

año 1 y 11,3% en el año 2. 0% de los pacientes con linfopenia de grado 4 en el año 1 y 0,4% en el año 2). Se prevé que en la mayoría de los pacientes se produzca la recuperación a recuentos de linfocitos normales o a linfopenia de grado 1 en un plazo de nueve meses.

Para reducir el riesgo de linfopenia grave, se deben realizar recuentos de linfocitos antes, durante y después del tratamiento con cladribina (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES** y seguir criterios estrictos para el inicio y la continuación del mismo (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Neoplasias malignas

En los ensayos clínicos y en el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una dosis acumulada de 3,5 mg/kg de cladribina oral, se observaron eventos correspondientes a neoplasias malignas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con cladribina (10 eventos en 3.414 años-pacientes [0,29 eventos por 100 años-pacientes]) que en los que recibieron placebo (3 eventos en 2.022 años-pacientes [0,15 eventos por 100 años-pacientes]) (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 nacional de ANMAT: www.anmat.gov.ar

SOBREDOSIFICACIÓN

Existe experiencia limitada con la sobredosis de cladribina por vía oral. Se sabe que la linfopenia es dependiente de la dosis (ver secciones **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

En especial, se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros hematológicos en los pacientes que han estado expuestos a una sobredosis de cladribina.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de cladribina. El tratamiento consiste en la observación meticulosa y el inicio de las medidas de apoyo adecuadas. Puede ser necesario considerar la suspensión de MAVENCLAD. Debido a su rápida y amplia distribución intracelular y tisular, es improbable que cladribina se elimine en un grado significativo mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

MAVENCLAD está disponible en envases que contienen 1, 4, u 6 comprimidos en un blíster. El blíster se encuentra sellado en un soporte de cartón y encajado en un estuche exterior a prueba de niños.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Almacenar a no más de 25°C.

Advertencias de éste y todos los medicamentos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Úsese sólo por indicación y bajo supervisión médica. No repita el medicamento sin indicación del médico.

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

No use medicamentos vencidos

Fabricado por *:

NerPharMa S.R.L. Viale Pasteur, 10 20014 Nerviano (MI). Italia y R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen. Alemania.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No:

Importado y distribuido por:

Merck S.A.- Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777777-8

** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.*

Última revisión: Enero 2018

Fuente: EU SmPC LAB PL Cladribine 2017Aug22

Aprobado por Disposición N°:



MERCK S.A.
EU SmPC LAB PL Cladribine 2017Aug22
CUIT 30303832565
Asuntos Regulatorios



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Página 22 de 22

Rótulo interno (Soporte de cartón del blíster)

**MAVENCLAD®
CLADRIBINA 10mg
Comprimidos / Uso Oral
1 comprimido**

Fabricado por: NerPharMa S.R.L. Nerviano – Italia
Esp. Med. aut. Min. Salud, Cert. N°.....

Lote:

Vto:

Nota: el rótulo contendrá información correspondiente a la autorización en otros países incluyendo texto en inglés y portugués.

Rótulo interno (Soporte de cartón del blíster)

**MAVENCLAD®
CLADRIBINA 10mg
Comprimidos / Uso Oral
4 comprimidos**

Fabricado por: NerPharMa S.R.L. Nerviano – Italia
Esp. Med. aut. Min. Salud, Cert. N°.....

Lote:

Vto:

Nota: el rótulo contendrá información correspondiente a la autorización en otros países incluyendo texto en inglés y portugués.

Rótulo interno (Soporte de cartón del blíster)

**MAVENCLAD®
CLADRIBINA 10mg
Comprimidos / Uso Oral
6 comprimidos**

Fabricado por: NerPharMa S.R.L. Nerviano – Italia
Esp. Med. aut. Min. Salud, Cert. N°.....

Lote:

Vto:

Nota: el rótulo contendrá información correspondiente a la autorización en otros países
incluyendo texto en inglés y portugués.


anmat
MERCK S.A
CUIT 30503832565
Asuntos Regulatorios


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO (ESTUCHE)

MAVENCLAD®

CLADRIBINA 10mg

1 Comprimido – Uso Oral

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada comprimido contiene:

cladribina.....	10,00 mg
sorbitol.....	64,04 mg
hidroxipropilbetadex (2-hidroxipropil-β-ciclodextrina).....	143,76 mg
estearato de magnesio.....	2,20 mg

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Almacenar a no más de 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: NerPharMa S.R.L. Viale Pasteur, 10 20014 Nerviano (MI). Italia *.

Acondicionado por: R-Pharm Germany GmbH, Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen.
Alemania *.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No:

Importado y distribuido por: Merck S.A.- Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777777-8

Lote:

Vto:

** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.*

Document No. 0900babe80e08cf4v2.0

Object No. 0900babe80eaf449

PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO (ESTUCHE)

**MAVENCLAD®
CLADRIBINA 10mg
4 Comprimidos – Uso Oral**

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada comprimido contiene:

cladribina.	10,00 mg
sorbitol.....	64,04 mg
hidroxipropilbetadex (2-hidroxipropil-β-ciclodextrina).....	143,76 mg
estearato de magnesio.....	2,20 mg

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Almacenar a no más de 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: NerPharMa S.R.L. Viale Pasteur, 10 20014 Nerviano (MI). Italia *.

Acondicionado por: R-Pharm Germany GmbH, Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen.
Alemania *.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No:

Importado y distribuido por:

Merck S.A.- Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777777-8

Lote:

Vto:

*** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.**

Document No. 0900babe80e08cf4v2.0
Object No. 0900babe80eaf449

PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO (ESTUCHE)

**MAVENCLAD®
CLADRIBINA 10mg
6 Comprimidos – Uso Oral**

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada comprimido contiene:

cladribina.	10,00 mg
sorbitol.....	64,04 mg
hidroxipropilbetadex (2-hidroxipropil-β-ciclodextrina).....	143,76 mg
estearato de magnesio.....	2,20 mg

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Almacenar a no más de 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: NerPharMa S.R.L. Viale Pasteur, 10 20014 Nerviano (MI). Italia *.

Acondicionado por: R-Pharm Germany GmbH, Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen.
Alemania *.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No:

Importado y distribuido por:

Merck S.A.- Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777777-8

Lote:

Vto:

** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.*

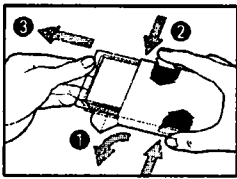

Document No. 0900babe80e08cf4v2.0
Object No. 0900babe80eaf449

PROYECTO ENVASE SECUNDARIO

MAVENCLAD® COMPRIMIDOS

Se incluye únicamente la información respecto de indicaciones de apertura del envase –
Válido para todas las presentaciones a registrar.

Los textos legales aprobados se distribuirán convenientemente acorde a la
disponibilidad de espacio.

		MERCK
	 <p>PRESIONAR</p> <ol style="list-style-type: none">1 Abra la solapa2 Presione y sujete las aletas3 Tire de la bandeja hacia fuera hasta que se detenga	
		CHIALE Carlos Alberto CUIL 20120911113


anmat
MERCK S.A.
CUIT 30503832565
Asuntos Regulatorios

0900babc80e08cf4v2.0
0900babc80eaf449



Buenos Aires, 21 DE FEBRERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 1684

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58662

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: MERCK S.A

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 6551

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: MAVENCLAND

Nombre Genérico (IFA/s): CLADRIBINA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel.: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
CLADRIBINA 10 mg

Excipiente (s)
SORBITOL 64,04 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPIL-BETA-CICLODEXTRINA 143,76 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,2 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: PRESENTACION POR 1 COMPRIMIDO: CONTENIDO TOTAL POR BLISTER: 1 COMPRIMIDO

PRESENTACION POR 4 COMPRIMIDOS: CONTENIDO TOTAL POR BLISTER: 4 COMPRIMIDOS

PRESENTACION POR 6 COMPRIMIDOS: CONTENIDO TOTAL POR BLISTER: 6 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: MAVENCLAD ESTA DISPONIBLE EN ENVASES QUE CONTIENEN 1, 4, U 6 COMPRIMIDOS EN UN BLISTER. EL BLISTER SE ENCUENTRA SELLADO EN UN SOBRE DE CARTON FIJADO EN UN ESTUCHE RESISTENTE A LOS NIÑOS

Presentaciones: 1, 4, 6

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONDICION DE ALMACENAMIENTO: CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD. ALMACENAR A NO MÁS DE 25°C.

Tel: (+54 11) 4340-0900 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



CONDICIONES DE TRANSPORTE: +2-+25°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: N/A

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BB04

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, antimetabolito, análogo de la purina

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: MAVENCLAD está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente muy activa definida mediante características clínicas o de imagen

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
NERPHARMA S.R.L.	VIALE PASTEUR, 10	NERVIANO, MILAN (MI)	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
NERPHARMA S.R.L.	VIALE PASTEUR, 10	NERVIANO, MILAN (MI)	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

c)Acondicionamiento secundario:

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

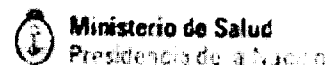
Productos Medicos
Av. Beirano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1037AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
NERPHARMA S.R.L.	VIALE PASTEUR, 10	NERVIANO, MILAN (MI)	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)
R-PHARM GERMANY GMBH	HEINRICH-MACK-STRASSE 35	ILLERTISSEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK S.A	12776/17	LA PAZ 1228	ACASSUSO - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de origen: ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

País de procedencia del producto: URUGUAY (REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY)
- SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000333-17-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA