



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

### **Disposición**

**Número:** DI-2021-1036-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 5 de Febrero de 2021

**Referencia:** 1-0047-2000-000063-20-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000063-20-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

#### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial EURIT y nombre/s genérico/s CLADRIBINA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF .

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF / 0 - 12/03/2020 16:42:42, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 09/10/2020 10:00:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF / 0 - 12/03/2020 16:42:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF / 0 - 12/03/2020 16:42:42 .

ARTÍCULO 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION03.PDF / 0 - 09/10/2020 10:00:30 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

1-0047-2000-000063-20-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.02.05 11:15:02 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.02.05 11:15:06 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**EURIT®  
CLADRIBINA 10 mg  
Comprimidos – Uso Oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido de **EURIT® 10** mg contiene:

Cladribina	10,00 mg
(2-Hidroxipropil)- $\beta$ -ciclodextrina	163,00 mg
Sorbitol	44,80 mg
Estearato de magnesio	2,20 mg

**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.
- 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, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**1. ¿Qué es EURIT® para qué se utiliza?**

**EURIT®** 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.

**EURIT®** 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 **EURIT®** reduce el empeoramiento de los síntomas y enlentece la progresión de la discapacidad.

## 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar EURIT®?

No tome **EURIT®**:

- Si es alérgico a la cladribina o a alguno de los demás componentes de **EURIT®** (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 **EURIT®**”

- 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 **EURIT®** y consulte a su médico si tiene dudas de si se encuentra en alguna de las anteriores circunstancias.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **EURIT®**.

#### Análisis de sangre

Se le realizarán análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento para comprobar si puede tomar **EURIT®**. El médico también le realizará análisis de sangre durante y después del tratamiento para comprobar que puede continuar tomando **EURIT®** 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 **EURIT®**. 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 **EURIT®** (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 **EURIT®**, 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 **EURIT®** y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis. Esto es importante porque **EURIT®** puede dañar gravemente al bebé. Ver también “Embarazo y lactancia”.

#### Transfusiones de sangre

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

#### Cambios de tratamiento

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

Si cambia de **EURIT®** 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 **EURIT®** si tiene problemas hepáticos.

#### **Niños y adolescentes**

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

### Otros medicamentos y EURIT®

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

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

No tome **EURIT®** al mismo tiempo que ningún otro medicamento. Deje un intervalo de por lo menos tres horas entre la toma de **EURIT®** y la de otros medicamentos tomados por vía oral. **EURIT®** 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 **EURIT®** debe retrasarse. No debe recibir estas vacunas durante el tratamiento con **EURIT®**. 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 (por ej.: “la píldora”) Necesita un segundo método anticonceptivo durante el tratamiento con **EURIT®** y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis.

### **Embarazo y lactancia**

No tome **EURIT®** si está embarazada o tratando de quedar embarazada. Esto es importante porque **EURIT®** puede dañar gravemente al bebé.

Debe usar métodos anticonceptivos efectivos para evitar quedar embarazada durante el tratamiento con **EURIT®** y por lo menos durante seis meses después de tomar la última dosis. Hable con su médico si toma anticonceptivos hormonales (por ej.: “la píldora”). Necesita un segundo método anticonceptivo durante el tratamiento con **EURIT®** 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 **EURIT®** 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 **EURIT®** y durante seis meses después de la última dosis.

Su médico le orientará sobre los métodos anticonceptivos apropiados.

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

### **Conducción y uso de máquinas**

**EURIT®** no afecta su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **EURIT® 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 EURIT®**

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

### **Cursos de tratamiento**

Se le administrará **EURIT®** 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 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**

<b>Año 1</b>		<b>Año 2</b>	
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 este 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 40 kg	<b>Su médico le dirá el número de comprimidos a tomar</b>			
40 a menos de 50 kg	4	4	4	4
50 a menos de 60 kg	5	5	5	5
60 a menos de 70 kg	6	6	6	6
70 a menos de 80 kg	7	7	7	7
80 a menos de 80 kg	8	8	8	8
90 a menos de 100 kg	9	9	9	9
100 a menos de 110 kg	10	9	10	9
110 kg 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.

### **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 EURIT® 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 **EURIT®**. 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 EURIT®**

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 uso de este medicamento, pregunte a su médico.

#### **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 **EURIT®** 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 **EURIT®** 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

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:**

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777**

##### **Comunicación de efectos adversos**

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

**<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234**

### **5. Conservación de EURIT®**

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 a temperatura ambiente hasta 30°C. Conservar en su envase original para proteger de la humedad.**

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. Presentación**

Envases conteniendo 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 comprimidos

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°**

**ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIEGOS CUYA  
FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN  
DE LOS PACIENTES**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaboración y acondicionado primario :**

**LABORATORIOS ECZANE PHARMA S.A.,  
Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires**

**Acondicionado Secundario:**

**LABORATORIOS ECZANE PHARMA S.A.,  
Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.  
No lo recomiende a otras personas.”**

“Fecha de revisión última.....”



anmat

ROZENBERG Myriam Judith  
CUIL 27225026136



anmat

ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Informe firma conjunta**

**Número:** IF-2020-39567375-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Domingo 21 de Junio de 2020

**Referencia:** EX-2019-111285366- -APN-DGA#ANMAT

---

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Expte.: 2019-111285366

Ref.: Autorización Plan de Gestión de Riesgo

Producto: CLADRIBINA/ EURIT

Lab.: LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

Cítese al laboratorio LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.a fin de comunicarle que se adjunta el informe de aceptación del PGR de CLADRIBINA/ EURIT Así mismo deberán de presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

Cumplido pase a guarda temporal.

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 19 de junio de 2020

INFORME DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Se considera aceptable el Plan de Gestión de Riesgo de EURIT presentado por expediente EX 2019-111285366 de (orden 17) fs.:3 a 102, con los datos que se detallan a continuación:

Nombre comercial: EURIT

Ingrediente farmacéutico activo: CLADRIBINA

Titular de Autorización del Registro y Comercialización: LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

N° Certificado:

Registro bajo Condiciones Especiales: No

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicación propuesta: Según expediente: 1-47-2000-305-19-8.

Concentración/es: 10 mg

Origen del producto: Sintético o semisintético.

País de Origen: Argentina

Vía de administración: oral.

Condición de expendio: Venta bajo receta archivada.

Cuestiones de seguridad

Riesgos importantes identificados

Disminución del recuento de Linfocitos

Infección por Herpes Zóster

Tuberculosis

Riesgos potenciales importantes

Infecciones severas

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Infecciones oportunistas (además de Tuberculosis y LMP)

Cáncer

Efectos adversos en embarazo/defectos de nacimiento



Intolerancia a la fructosa

Información faltante

Uso en pacientes con insuficiencia hepática severa a moderada

Uso en pacientes de edad avanzada

Uso de cladribina antes o después de otros medicamentos que afecten el sistema inmunológico Riesgos de seguridad a largo plazo en particular riesgo de malignidad

Contenido del Plan de Gestión de Riesgo

1) Actividades de Farmacovigilancia

a) Farmacovigilancia de Rutina

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F., a través del Responsable de Farmacovigilancia, lleva adelante las siguientes acciones de Farmacovigilancia de rutina:

Notificaciones espontáneas: todas las notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas ocurridas en Argentina recibidas, son registradas por el laboratorio y comunicadas al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT, dentro de los 15 días corridos siguientes a la recepción de la información en caso de tratarse de un efecto adverso serio; en caso de muerte o amenaza de vida, la notificación se realiza dentro de los 7 días corridos. Las notificaciones de efectos no serios se envían por vía electrónica de manera bimestral.

Búsquedas bibliográficas: seguimiento de la bibliografía científica nacional e internacional, con el objeto de identificar los casos publicados de reacciones adversas ocurridas.

Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS o PSUR): el laboratorio presenta un informe al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT donde se incluyen todas las sospechas de reacciones adversas nacionales e internacionales recibidas. El mismo se presenta en forma periódica, de acuerdo a los plazos previstos internacionalmente. Además de las reacciones adversas recibidas, dicho informe contiene también la siguiente información:

- Historia de la especialidad medicinal desde su registro.
- Unidades vendidas y estimación de pacientes expuestos.
- Notificación de desvíos de calidad, faltas de eficacia, reclamos de pacientes, alertas, recalls, etc.
- Existencia de un Plan de Gestión de Riesgos.
- Modificaciones en la información de seguridad o en los prospectos.

b) Farmacovigilancia Adicional

2) Actividades de Minimización de Riesgo

a) Rutina: Prospecto e Información para el paciente

b) Adicionales:

- Guía para prescriptores

- Guía para el paciente

COMENTARIO:

Se deberán presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esta Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS – A.N.M.A.T.

Buenos Aires, 19 de junio de 2020

Maria Carolina Gollan  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Rosario Vicente  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Nelida Agustina Bisio  
Analista técnico  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



RODRÍGUEZ Mariana Cynthia  
CUIL 27258380148



ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**EURIT®  
CLADRIBINA 10 mg  
Comprimidos – Uso Oral**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido de **EURIT®** 10,00 mg contiene:

Cladribina	10,00 mg
(2-Hidroxiopropil)- $\beta$ -ciclodextrina	163,00 mg
Sorbitol	44,80 mg
Estearato de Magnesio	2,20 mg

**ACCION TERAPÉUTICA**

Inmunosupresor selectivo.  
Clasificación ATC: L04AA40

**INDICACIONES**

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

**CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS**

**PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

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 ribonucleico 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/mm<sup>3</sup> o  $< 200$  células/mm<sup>3</sup>) 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+.

## **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 Cmax 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 Tmax 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 Tmax, 1,5 h, rango de 1 a 3 h) y la Cmax 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 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 de 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  $C_{máx}$  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 **EURIT®** debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

#### Posología

La dosis acumulada recomendada de **EURIT®** 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 **EURIT®** en el año 1.
- De al menos 800 células/mm<sup>3</sup> antes de comenzar **EURIT®** 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 **EURIT®**.



Distribución de la dosis

En la Tabla 1 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 1 – Dosis de EURIT® por semana de tratamiento y por peso del paciente en cada año de tratamiento.**

Intervalo de peso Kg	Dosis en mg (número de comprimidos de 10 mg) por semana de tratamiento	
	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)
90 a < 100	90 mg (9 comprimidos)	90 mg (9 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 2 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 2 – Comprimidos de EURIT® 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 EURIT® 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, EURIT® 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 EURIT® 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 EURIT® 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 **EURIT®** en los pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

**EURIT®** 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 hematológicamente 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 **EURIT®** en el año 1.
- Antes del inicio de **EURIT®** 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/mm<sup>3</sup>, 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 "Infección" más abajo.

### **Infecciones**

La cladribina puede reducir las defensas inmunitarias del organismo y podrían 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 **EURIT®** 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 **EURIT®** 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/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup>. En caso de presentarse estos signos y síntomas, debe iniciarse un tratamiento anti infeccioso, según esté clínicamente indicado. Puede

considerarse la interrupción o el retraso del tratamiento con **EURIT®** 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 **EURIT®** (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**).

**EURIT®** 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 **EURIT®** en los pacientes con neoplasias malignas anteriores. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con **EURIT®** 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 con 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 **EURIT®** (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**). También se debe considerar un posible efecto aditivo sobre el sistema inmunitario cuando estos medicamentos se utilicen después del tratamiento con **EURIT®** (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 **EURIT®** en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child-Pugh > 6) (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### Intolerancia a la fructosa

**EURIT®** 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**

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

### Medicamentos hematóxicos

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 **EURIT®** 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 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 administración simultánea de inhibidores potentes de ENT1, CNT3 o BCRP durante el tratamiento de 4-5 días con cladribina. Si esta 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, CN3 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 EURIT® 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 EURIT® 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 inhibidoras 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).

**EURIT®** 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 **EURIT®** 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 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 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 Cmax 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 Th 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 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 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 EURIT® 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 período de linfopenia de grado 3 o 4 ( $< 500$  a  $200$  células/mm<sup>3</sup> o  $< 200$  células/mm<sup>3</sup>) 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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

*Frecuencias 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 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 de ANMAT: [www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)

### **SOBREDOSIFICACION**

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 **EURIT®**.

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 PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

### **CONSERVACIÓN**

**Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Conservar en su envase original para proteger de la humedad.**

### **PRESENTACIONES**

EURIT® está disponible en envases conteniendo 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 comprimidos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

*“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomienda a otras personas.”*

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°**

**ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIEGOS CUYA  
FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN  
DE LOS PACIENTES**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaboración y acondicionado primario :**

**LABORATORIOS ECZANE PHARMA S.A.,  
Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires**

**Acondicionado Secundario:**

**LABORATORIOS ECZANE PHARMA S.A.,  
Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial  
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

*“Fecha de revisión última.....”*



**RODRÍGUEZ Mariana Cynthia  
CUIL 27258380148**



**ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 2027127244060**



**LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932**  
es Libre de Gluten

**PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO**

**EURIT®**  
**CLADRIBINA 10 mg**  
**Comprimidos**

Todos los blísteres son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.



ROZENBERG Myriam Judith  
CUIL 27225026136



ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO**

**EURIT®  
CLADRIBINA 10 mg  
Comprimidos – Uso Oral**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido de EURIT® contiene:**

Cladribina	10,00 mg
(2-Hidroxiopropil)- $\beta$ -ciclodextrina	163,00 mg
Sorbitol	44,80 mg
Estearato de Magnesio	2,20 mg

**PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 1 comprimido.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACION**

**Conservar a temperatura ambiente hasta los 30°C. Conservar en su envase original para proteger de la humedad.**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**



**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaboración y acondicionado primario:**

**LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
Laprida N° 43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires.**

**Acondicionamiento secundario:**

**LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.  
Laprida N° 43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires.**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”



**Nota:** Igual texto para las presentaciones de 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 comprimidos.



anmat

ROZENBERG Myriam Judith  
CUIL 27225026136



anmat

ZINI Elvira Beatriz  
CUIL 27127244060



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Buenos Aires, 09 DE FEBRERO DE 2021.-

**DISPOSICIÓN N° 1036**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59387**

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**

Razón Social: LABORATORIOS RICHMOND SACIF

N° de Legajo de la empresa: 6294

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: EURIT

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

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

CLADRIBINA 10 mg
------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

HIDROXIPROPIL-BETA-CICLODEXTRINA 163 mg NÚCLEO 1
SORBITOL 44,8 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/ALU

Contenido por envase primario: 1 COMPRIMIDO O 2 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN DE 1 COMPRIMIDO: 1 BLÍSTER X 1 COMPRIMIDO- PRESENTACIÓN DE 4 COMPRIMIDOS: 2 BLÍSTERS X 2 COMPRIMIDOS-

PRESENTACIÓN DE 5 COMPRIMIDOS: 1 BLÍSTER X 1 COMPRIMIDO + 2 BLÍSTERS X 2 COMPRIMIDOS-

PRESENTACIÓN DE 6 COMPRIMIDOS: 3 BLÍSTERS X 2 COMPRIMIDOS-

PRESENTACIÓN DE 7 COMPRIMIDOS: 1 BLÍSTER X 1 COMPRIMIDO + 3 BLÍSTERS X 2 COMPRIMIDOS-

PRESENTACIÓN DE 8 COMPRIMIDOS: 4 BLÍSTERS X 2 COMPRIMIDOS -

PRESENTACIÓN DE 9 COMPRIMIDOS: 1 BLÍSTER X 1 COMPRIMIDO + 4 BLÍSTERS X 2 COMPRIMIDOS-

PRESENTACIÓN DE 10 COMPRIMIDOS: 5 BLÍSTERS X 2 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA40

Acción terapéutica: INMUNOSUPRESOR SELECTIVO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EURIT® 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	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO & CÍA. S.R.L. (ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS)	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
KEMEX S.A. (ETAPA DE LIOFILIZACIÓN PARA LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO CLADRIBINA+HIDROXIPROPIL-BETACICLODEXTRINA)	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. (ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS)	5982/19	LAPRIDA 43, AVELLANEDA	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

LABORATORIOS IMA S.A.I.C. (ETAPA DE LIOFILIZACIÓN PARA LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO CLADRIBINA- HIDROXIPROPIL- BETACICLODEXTRINA)	5435/19	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. (ETAPA DE LIOFILIZACIÓN PARA LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO CLADRIBINA+HIDROXIPROPIL- BETACICLODEXTRINA)	1646/19	RUTA PANAMERICANA KM 36,5, GARÍN	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO & CÍA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	5982/19	LAPRIDA 43, AVELLANEDA	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO & CÍA, S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	5982/19	LAPRIDA 43, AVELLANEDA	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.	1066/19	CALLE 3 N°519, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000063-20-1

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

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



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

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