



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-2911-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-41354123-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-41354123-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MAVENCLAD / CLADRIBINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / 10 mg, aprobada por Certificado N° 58.662.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MERCK S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MAVENCLAD / CLADRIBINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / 10 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-10127725-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.662, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-41354123-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.03.28 15:12:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUII 30715117564
Date: 2018.03.28 15 12.35 -03'00'

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: L04AA40

INDICACIONES

MAVENCLAD está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente muy activa definida mediante características clínicas o de imagen (Ver Eficacia clínica y seguridad).

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 caspasá 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

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) p < 0,001 *	0,15* (0,12; 0,17) p < 0,001 *
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) p = 0,018*	0,69* (0,49; 0,96) p = 0,026 *

* 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

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
-------------------	--

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 hemáties, 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.

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

EU SmPC LAB PL Cladribine 2017 Aug 22

Página 14 de 22

MERCK S.A.
MARIA ELENA BILTI
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.316

Página 14 de 226

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 **POSOLÓGIA 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

EU SmPC LAB PL Cladribine 2017Aug22

Página 16 de 22.

IF-2019-04427055
MERCCK S.A.
MARIA EUGENIA BILITTI
DIRECTORA TECNICA / APODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.316

Página 66 de 226

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, debé 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 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

EU SmPC LAB PL Cladribine 2017Aug22

Página 19 de 22

MERCYS A
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
IF-2019-04254-AN-DOR-MAJMAT

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 **POSOLÓGIA 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

EU SmPC LAB PL Cladribine 2017Aug22

Página 21 de 22

MERCK S.A.
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA / AUTORIZADA
M.N. 12.048 M.P. 4.816
IF-2019-00127925-APN-DGR-ANMAT

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: 58662

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: Agosto 2018

Fuente: EU SmPC LAB PL Cladribine 2017Aug22

Aprobado por Disposición N°:

MERCK S.A.
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.316



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-10127725-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2018-41354123- Prospecto Mavenclad

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 13:22:31 -0300

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 13:22:32 -0300