

MAVENCLAD[®]

(Cladribina comprimidos)

Información importante para el uso seguro del medicamento por parte del profesional sanitario

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Febrero 2018

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

CONTENIDO

Introducción	3
Pauta de tratamiento	3
Monitorización durante el tratamiento	5
■ Linfopenia	5
■ Infecciones graves	5
- Herpes zóster	5
- Lecoencefalopatía multifocal progresiva	6
■ Neoplasias malignas	6
Prevención de embarazos	6
■ Información para los pacientes de sexo femenino	6
■ Información para los pacientes de sexo masculino	7
Notificación de sospechas de reacciones adversas	7

Introducción

Este documento proporciona información sobre las pautas de tratamiento y sobre los riesgos más importantes asociados a MAVENCLAD® (Cladribina).

Le informamos que también existe un documento para el paciente, por favor entrégueselo a sus pacientes ya que es parte de las medidas de minimización de riesgos de este medicamento. Le recomendamos que explique este material a su paciente ya que le puede ayudar a la identificación precoz de los signos y síntomas de posibles reacciones adversas.

Pauta de tratamiento

La dosis acumulada recomendada de cladribina 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.

El tratamiento se distribuye en dos cursos de tratamiento administrados al inicio de dos años consecutivos. Cada curso consiste en dos semanas de tratamiento, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año respectivo (ver Figura 1).



Tras la finalización de los dos cursos de tratamiento en dos años consecutivos, no es necesario tratar con cladribina en los años 3 y 4.

El número de comprimidos se calcula en función del peso corporal del paciente. La tabla incluida a continuación indica el número de comprimidos que se deben tomar.

Con el fin de evitar errores de medicación, se recomienda que prescriba a su paciente el número exacto de comprimidos que necesitará para una semana de tratamiento. Tenga también en cuenta que el número de comprimidos necesario podría diferir 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 MAVENCLAD® por semana de tratamiento y por peso del paciente en cada año de tratamiento

Intervalo de peso corporal	Dosis en mg (número de comprimidos de 10 mg) por semana	
	Semana de tratamiento 1 (primer mes)	Semana de tratamiento 2 (segundo mes)
40 a < 50 kg	40 mg (4 comprimidos)	40 mg (4 comprimidos)
50 a < 60 kg	50 mg (5 comprimidos)	50 mg (5 comprimidos)
60 a < 70 kg	60 mg (6 comprimidos)	60 mg (6 comprimidos)
70 a < 80 kg	70 mg (7 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
80 a < 90 kg	80 mg (8 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
90 a < 100 kg	90 mg (9 comprimidos)	80 mg (8 comprimidos)
100 a < 110 kg	100 mg (10 comprimidos)	90 mg (9 comprimidos)
110 kg o más	100 mg (10 comprimidos)	100 mg (10 comprimidos)

En la siguiente tabla se indican los números de comprimidos que se deben tomar cada día para alcanzar la dosis total dependiente del peso.

Tabla 2. Comprimidos de MAVENCLAD® 10 mg por día de la semana.

Número total de comprimidos de MAVENCLAD® 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

Si una dosis diaria consiste en dos comprimidos, ambos deben tomarse juntos como una dosis única. La dosis diaria debe tomarse a intervalos de 24 horas, aproximadamente a la misma hora cada día.

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.

Monitorización durante el tratamiento

Linfopenia

El mecanismo de acción de cladribina está ligado estrechamente a una disminución del recuento de linfocitos. El efecto sobre el recuento de linfocitos es dependiente de la dosis.

Se debe realizar un análisis del recuento de linfocitos

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

El recuento de linfocitos del paciente debe encontrarse

- Antes de comenzar el tratamiento inicial: dentro del intervalo normal
- Antes de comenzar el 2º año de tratamiento: al menos 800 células/mm³. Si fuera necesario, se puede posponer la administración de cladribina comprimidos en el año 2 durante un máximo de seis meses para permitir la recuperación del recuento de linfocitos. Si en ese plazo de seis meses no se produce la recuperación, no debe administrarse el tratamiento en el año 2 y debe suspenderse el tratamiento.

Infecciones graves

Igual que otros agentes que afectan al sistema inmune, MAVENCLAD® puede reducir las defensas inmunitarias del organismo y podría aumentar la probabilidad de infecciones, es por ello que el riesgo de infecciones debe comentarse con el paciente. En caso de presentarse signos y síntomas que sugieran una infección, debe iniciarse un tratamiento anti-infeccioso, incluidas terapias antivíricas apropiadas, según esté clínicamente indicado. Puede considerarse la interrupción o el retraso del tratamiento con cladribina hasta la resolución de la infección

Antes del inicio del tratamiento, se debe descartar una infección por el VIH, tuberculosis activa y hepatitis activa. Asimismo, las infecciones latentes pueden activarse, incluidas la tuberculosis o la hepatitis. Se deben hacer pruebas de detección de infecciones latentes, en particular de hepatitis B y C y tuberculosis, antes de comenzar el tratamiento en el año 1 y el año 2.

- **Herpes zóster**

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 cladribina 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 MAVENCLAD®. Si los recuentos de linfocitos descienden por debajo de 200 células/mm³, se debe considerar la administración de profilaxis contra el herpes de acuerdo con las prácticas locales estándar durante el tiempo que dure la linfopenia de grado 4.

- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva**

En los ensayos clínicos de pacientes con esclerosis múltiple (1.976 pacientes, 8.650 años-paciente), no se notificó ningún caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Pero se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con cladribina parenteral para el tratamiento de tricoleucemia o de leucemia linfocítica crónica de células B en pacientes que no hayan respondido o cuya enfermedad haya progresado durante o después de un tratamiento con un régimen estándar que contenga al menos un agente alquilante.

Se debe informar a los pacientes sobre el posible riesgo de LMP y de los signos y síntomas que la preceden.

Se debe realizar una exploración mediante resonancia magnética basal antes de iniciar el tratamiento, normalmente en un plazo de tres meses. En las siguientes exploraciones rutinarias mediante resonancia magnética, los médicos deben prestar atención a la presencia de lesiones que sugieran LMP.

La LMP aparece en presencia de una infección por el virus de John Cunningham (JCV). Si se realiza un análisis de anticuerpos contra el JCV, es preciso tener presente que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia sobre la precisión de estos análisis en los pacientes tratados con cladribina comprimidos, es decir, un análisis de anticuerpos negativo en presencia de un recuento de linfocitos normal no excluye la posibilidad de una infección actual o posterior por el JCV.

Neoplasias malignas

Los pacientes con esclerosis múltiple que presentan neoplasias malignas activas no deben recibir tratamiento con este medicamento. Se han observado casos de neoplasias malignas en pacientes que habían recibido cladribina comprimidos en los estudios clínicos. Se debe aconsejar a los pacientes que sigan las directrices establecidas para detectar neoplasias malignas después del tratamiento.

Prevención de embarazos

Teniendo en cuenta los datos derivados de la experiencia en humanos con otras sustancias inhibidoras de la síntesis de ADN, cladribina comprimidos podría causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad de este medicamento en la reproducción.

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.

Si a pesar de ello se produce un embarazo asociado al tratamiento con MAVENCLAD®, notifíquelo a GDS@merckgroup.com. Una vez recibida la notificación es posible que el personal del Departamento de Farmacovigilancia de Merck se ponga en contacto con usted para asegurarse de la recogida de toda información de seguimiento relevante.

Información para las pacientes de sexo femenino

Informe a las pacientes de sexo femenino de que el uso de cladribina comprimidos está contraindicado en las mujeres embarazadas debido al riesgo de daños graves al feto.

Se debe descartar un embarazo antes del inicio del tratamiento con este medicamento en el año 1 y el año 2.

Informe a las pacientes de sexo femenino en edad fértil de que deben evitar el embarazo mediante el uso de un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis de MAVENCLAD® en cada año de tratamiento.

Conviene informar a las pacientes que se queden embarazadas durante el tratamiento con este medicamento, que se pongan en contacto con su médico prescriptor lo antes posible. Las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con cladribina comprimidos deben suspender el tratamiento.

En la actualidad, se desconoce si cladribina comprimidos puede reducir la efectividad de los anti-conceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, las usuarias deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con este medicamento y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis.

Información para los pacientes de sexo masculino

Dado que la cladribina interfiere con la síntesis del ADN, son de prever efectos adversos sobre la gametogénesis humana. Por lo tanto, los pacientes varones deben tomar precauciones (uso medidas anticonceptivas) 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.

En caso de embarazo de la pareja del paciente durante estos periodos, es importante que informen a su médico lo antes posible.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

La ficha técnica autorizada de MAVENCLAD® se encuentra disponible en la siguiente web:
<https://cima.aemps.es>

MERCK