

CLADRIBINA 10mg VARIFARMA CLADRIBINA 10mg COMPRIMIDO

Venta bajo receta

Uso Oral

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de CLADRIBINA 10mg VARIFARMA contiene: Cladribina 10 mg.
Excipientes: Hidroxipropil-β-ciclodextrina, Sorbitol, Estearato de magnesio.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores selectivos; código ATC: L04AA40.

INDICACIONES

CLADRIBINA 10mg VARIFARMA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente muy activa definida mediante características clínicas o de imagen

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

La cladribina es un análogo nucleósido de la desoxitadenosina. 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 fármaco cladribina. La subsiguiente fosforilación de la cladribina a su forma trifostato (es decir, 2,2-diclorodesoxiadenosina trifostato (Cd-ATP)), se logra de una forma particularmente eficiente en los linfocitos debido a sus niveles constitucionales altos de desoxicitidina cinasa (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 fármaco cladribina a su forma trifostato 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 DNA y la función mitocondrial. En las células en proceso de división, el Cd-ATP interfiere con la síntesis de DNA a través de la inhibición de la ribonucleótido reductasa y cumple con la desoxitadenosina trifostato por la incorporación de DNA mediante las DNA polimerasas. En las células en reposo, la cladribina causa rupturas monocatenarias del DNA, 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 despsa 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 patogénesis de la esclerosis múltiple implica una compleja cadena de eventos en los que distintos tipos de células inmunitarias, incluidas las células T y B autoreactivas, desempeñan un papel clave. El mecanismo mediante el que 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. Se cree que las alteraciones de 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.

Propiedades Farmacodinámicas

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 lapsus 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+.

Propiedades Farmacocinéticas

La cladribina es un fármaco 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*.

Después de la administración por vía oral de cladribina, esta se absorbe rápidamente. La administración de 10 mg de cladribina produjo una C_{max} media de cladribina dentro del intervalo de 22 a 29 ng/ml y un AUC medio correspondiente dentro del intervalo de 90 a 101 ng·h/ml (medias aritméticas de varios ensayos).

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

Distribución

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

La distribución de la cladribina a través de la membranafónica. Un pequeño estudio en pacientes con cáncer ha demostrado un cociente de concentraciones en el líquido cefalorraquídeo/plasma de aproximadamente 0,25.

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

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

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

La cladribina y/o sus metabolitos fosforilados se acumulan y retienen de forma sustancial en los linfocitos humanos. *In vitro*, se constataron cocientes de acumulación intracelular

frente a extracelular de aproximadamente 30 a 40 una hora después de la exposición a la cladribina.

Biotransformación

Se estudió el metabolismo de la cladribina en pacientes con esclerosis múltiple después de la administración de un único comprimido de 10 mg y también después de una dosis única de 3 mg por vía intravenosa. Después de la administración tanto oral como intravenosa, el principal componente presente en el plasma y la orina fue el compuesto original cladribina. El metabolito 2-cloroadenina fue un metabolito menor tanto en el plasma como en la orina, representando solo una tasa ≤ 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 es sustrato 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 monofostato de cladribina (Cd-AMP) por la DCK (y también por la desoxiguanosina cinasa en las mitocondrias). Posteriormente, el Cd-AMP es fosforilado a difostato de cladribina (Cd-ADP) y trifostato 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 Cd-AMP y el Cd-ATP 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 un efecto inductor renal activo de la 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. Después de la administración oral de cladribina, el aclaramiento del Cd-ATP intracelular según el ciclo vital y las vías de eliminación de estas células.

La semivida terminal estimada para un paciente tipo del análisis farmacocinético poblacional es de aproximadamente un día. Sin embargo, esto no genera una acumulación del fármaco tras la administración de una 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 de 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.

POSOLÓGIA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con CLADRIBINA 10mg VARIFARMA debe iniciarse y supervisarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Fisiología

La dosis acumulada recomendada de CLADRIBINA 10mg VARIFARMA es de 3,5 mg/kg de peso corporal al año 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 1 y 2.

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

Criterios para iniciar y continuar el tratamiento

El reinicio de linfocitos debe ser:

-normal antes de comenzar CLADRIBINA 10mg VARIFARMA en el año 1,

-o al menos 800 células/mm³ antes de comenzar CLADRIBINA 10mg VARIFARMA 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 la normalidad. No se recomienda el reinicio de seis meses, el paciente no debe volver a tomar CLADRIBINA 10mg VARIFARMA.

Distribución de la dosis

En la **Tabla 1** se propone 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 tras 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 CLADRIBINA 10mg VARIFARMA 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	Tabla 1
kg	Tabla 1	Tabla 1
40 a < 50	40 mg (4 comprimidos)	40 mg (4 comprimidos)
50 a < 60	50 mg (5 comprimidos)	50 mg (5 comprimidos)
60 a < 70	60 mg (6 comprimidos)	60 mg (6 comprimidos)
70 a < 80	70 mg (7 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
80 a < 90	80 mg (8 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
90 a < 100	90 mg (9 comprimidos)	80 mg (8 comprimidos)

100 a < 110	100 mg (10 comprimidos)	90 mg (9 comprimidos)
110 a 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 CLADRIBINA 10mg VARIFARMA 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 el horario 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 el 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 amplían en dos días.

Los similitudes de otros medicamentos por vía oral.
Se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento por vía oral se separe de la de CLADRIBINA 10mg VARIFARMA 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 Propiedades farmacocinéticas). No se ha establecido la seguridad y la eficacia en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Por lo tanto, CLADRIBINA 10mg VARIFARMA 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 Propiedades farmacocinéticas), en ausencia de datos, no se recomienda el uso de CLADRIBINA 10mg VARIFARMA 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; por lo tanto, se desconoce si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

Se recomienda precaución cuando se use CLADRIBINA 10mg VARIFARMA en pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta la posibilidad de que haya una mayor reducción de función hepática o renal reducida, enfermedades concomitantes y otros tratamientos medicamentosos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de CLADRIBINA 10mg VARIFARMA en los pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

CLADRIBINA 10mg VARIFARMA 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

CLADRIBINA 10mg VARIFARMA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Cladribina o a cualquiera de los componentes de este producto.

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 Propiedades farmacocinéticas).

Embarazo y lactancia (ver FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA).

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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 hemates, 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 adicionales 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 CLADRIBINA 10mg VARIFARMA en el año 1, -
- antes del inicio de CLADRIBINA 10mg VARIFARMA en el año 2.

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

Para las decisiones terapéuticas basadas en los recuentos de linfocitos del paciente, ver Posología y forma de administración y subsección "Infecciones" más abajo.

Infecciones

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

Las infecciones latentes pueden activarse, incluidas la tuberculosis o la hepatitis. Por lo tanto, se deben hacer pruebas de detección de infecciones latentes, en particular de

tuberculosis y hepatitis B y C, antes del inicio del tratamiento en el año 1 y el año 2. El inicio de CLADRIBINA 10mg VARIFARMA 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 CLADRIBINA 10mg VARIFARMA debe posponerse durante cuatro a seis semanas para permitir que la vacunación haga todo su efecto.

La incidencia de herpes zóster fue mayor en los pacientes en tratamiento con cladribina. Si los recuentos de linfocitos descienden por debajo de 200 células/mm³, se debe considerar la administración de profilaxis contra el herpes de acuerdo con las prácticas locales estándar durante el tiempo que la linfopenia sea de grado 2 (ver EVENTOS ADVERSOS). Se deben vigilar activamente los signos y síntomas que sugieran infecciones, en particular herpes zóster, en los pacientes que presenten recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³. En caso de presentarse estos signos y síntomas, debe iniciarse un tratamiento antineoplásico según esté clínicamente indicado. Puede considerarse la interrupción o el retraso del tratamiento con CLADRIBINA 10mg VARIFARMA hasta la resolución de la infección.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con cladribina parenteral por tricoleucoemia 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 CLADRIBINA 10mg VARIFARMA (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 EVENTOS ADVERSOS).

Cladribina 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 CLADRIBINA 10mg VARIFARMA en los pacientes con neoplasias malignas activas (ver Contraindicaciones).

Cladribina que sigue 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 de embarazo de grado 4 (ver EVENTOS ADVERSOS).

Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Cladribina 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 de embarazo de grado 4 (ver EVENTOS ADVERSOS).

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.

Trasfusiones 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 del 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 Cladribina. También se debe considerar un posible efecto aditivo sobre el sistema inmunitario cuando estos medicamentos se utilicen después del tratamiento con cladribina (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 Propiedades farmacocinéticas), en ausencia de datos, no se recomienda el uso de cladribina en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child-Pugh > 6) (ver Posología y forma de administración).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y/O OPERAR MAQUINARIAS
El influjo de sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
CLADRIBINA 10mg VARIFARMA contiene hidroxiqubitaxel, que puede formar complejos con otros medicamentos, lo que puede causar un aumento de la biodisponibilidad de dichos medicamentos (especialmente los de baja solubilidad).

Por lo tanto, se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento por vía oral se separe de la de CLADRIBINA 10mg VARIFARMA 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 corticosteroides, 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 corticosteroides sistémicos.

Otros medicamentos modificadores de la enfermedad

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

Medicamentos hematológicos

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

Vacunas vivas o vivas atenuadas

No se debe iniciar el tratamiento con Cladribina 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

la distribución intracelular y la eliminación renal de la cladribina. No obstante, los efectos notos 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 administración 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 gpP

No se han estudiado formalmente los efectos de los inductores potentes de los transportadores de flujo BCRP y glucoproteína P (gpP) sobre la biodisponibilidad y la eliminación de la cladribina de los transportadores de flujo BCRP o BCRP durante el tratamiento con cladribina en caso de administración simultánea de inductores potentes de los transportadores BCRP (p. ej., corticosteroides) o gpP (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 puedan 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 CLADRIBINA 10mg VARIFARMA 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 CLADRIBINA 10mg VARIFARMA deben suspender el tratamiento.

Dado que la cladribina interfiere con la síntesis del DNA, son de prever Eventos 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 inhibitorias de la síntesis de DNA, 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). CLADRIBINA 10mg VARIFARMA está contraindicada en mujeres embarazadas (ver Contraindicaciones).

Lactancia

Se desconoce si la cladribina se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de EVENTOS ADVERSOS graves en los niños alimentados con lactancia materna, durante el tratamiento con Cladribina 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 monjes (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Dado que la cladribina interfiere con la síntesis del DNA, son de prever Eventos 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 preclínica 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 monjes fueron los sistemas linfático y hematopoyético. Otros órganos diana tras una administración más prolongada (14 ciclos) de cladribina a monjes por vía subcutánea fueron los riñones (cardiomegalia del epitelio tubular renal), las glándulas suprarrenales (atrofia cortical) y disminución de la vacuolización, el tracto gastrointestinal (atrofia de la mucosa) y los testículos. También se observaron efectos sobre los riñones en ratones.

Mutagenicidad

La cladribina se incorpora a las cadenas del DNA e inhibe la síntesis y reparación de este. La cladribina no indujo mutaciones genéticas en las bacterias ni en las células de mamífero, pero fue clastogénica, causando daños cromosómicos, en las células de mamífero in vitro en una concentración que era 17 veces superior a la 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 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 monjes 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 monjes no proporcionan 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 teratogénico en ratones (también tras el tratamiento solamente de los machos) y conejos. Los efectos letales para el embrión y teratogénicos en machos 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 útero y/o del 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 capa 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 movilidad 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 Y/U OPERAR MAQUINARIAS

La experiencia de CLADRIBINA 10mg VARIFARMA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

LISTAS ADVERSOS

Eventos Adversos

Los Eventos Adversos 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 323 pacientes.

Los siguientes términos se aplican a la frecuencia de frecuencia usada en adelante:

Muy frecuentes (≥ 1/10)

Frecuentes (≥ 1/10,0 a < 1/10)

Poco frecuentes (≥ 1/10,00 a < 1/100)

Raros (≥ 1/10,000 a < 1/100,000)

Muy raros (< 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 especiales de empleo).

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 Eventos Adversos seleccionados

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 especiales de empleo) y seguir criterios estrictos para el inicio y la continuación del mismo (ver Posología y forma 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 especiales de empleo). Notificación de sospechas de Eventos Adversos

Es importante notificar sospechas de Eventos Adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Eficacia clínica y seguridad

Esclerosis múltiple remitente-recurrente

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de la cladribina por vía oral en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo (Estudio 1) en 1.226 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente. Los objetivos del estudio eran evaluar la eficacia de la cladribina frente al placebo en la reducción de la tasa anualizada de brotes (TAB) (criterio principal de valoración), el entumecimiento de la progresión de la discapacidad y la reducción de las lesiones activas en la resonancia magnética. Los pacientes recibieron o bien placebo (n = 437), o una dosis acumulada de cladribina de 3,5 mg/kg (n = 433) o de 5,25 mg/kg de peso corporal (n = 456) a lo largo del periodo del estudio de 96 semanas (dos años) en dos cursos de tratamiento. Los pacientes asignados aleatoriamente a la dosis acumulada de 3,5 mg/kg recibieron un primer curso de tratamiento en las semanas 1 y 5 del primer año y un segundo curso de tratamiento en las semanas 1 y 5 del segundo año. Los pacientes asignados aleatoriamente a la dosis acumulada de 5,25 mg/kg recibieron un primer curso de tratamiento en las semanas 1 y 5 del primer año y un segundo curso de tratamiento en las semanas 1 y 5 del segundo año. 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 3).

Parámetro	Placebo (n = 437)	Dosis acumulada de Cladribina	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Tasa anualizada de brotes (IC 95%)	0,33 (0,29 ; 0,38)	0,14* (0,12 ; 0,17)	0,15* (0,12 ; 0,17)
Reducción relativa Cladribina frente a placebo)		57,6 %	54,5 %
Proporción de pacientes sin brotes durante 96 semanas	60,9 %	79,7%	78,9%
Tiempo hasta la progresión en la escala EDSS a los 3 meses, percentil 10 (meses)	10, 8	13,6	13,6
Hazard ratio (IC 95%)		0,67 (0,48 ; 0,93) p=0,018	0,69 (0,49 ; 0,96) p=0,026

Tabla 3. Resultados clínicos en el Estudio 1 (96 semanas)

*p<0,01 en comparación con placebo (tratamiento con placebo (87,0%) y con 3,5 mg/kg (81,9%) y 5,25 mg/kg (89,0%) de cladribina completaron las 96 semanas del estudio). Era necesario que los pacientes hubieran presentado al menos un brote en los 12 meses anteriores. En la población total del estudio, la mediana de edad fue de 39 años (rango de 18 a 65), y la relación entre mujeres y hombres fue de aproximadamente 2:1. La duración media de la esclerosis múltiple antes de la inclusión en el estudio fue de 8,7 años y la mediana de la discapacidad neurológica inicial según la escala EDSS (*Kurtzke Expanded Disability Status Scale*, escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke) en todos los grupos de tratamiento fue de 3,0 (rango de 0 a 6,0). Más de dos tercios de los pacientes del estudio no habían recibido nunca fármacos modificadores de la enfermedad (FME) para la esclerosis múltiple. Los demás pacientes habían recibido tratamiento previo con interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatiramer o natalizumab. En comparación con los pacientes tratados con placebo, los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente que recibieron 3,5 mg/kg de cladribina mostraron mejoras estadísticamente significativas en la tasa anualizada

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 68% 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 0,31, 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 < 0,01 en los tres resultados de resúmenes estadísticos).

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% de 0,36 (0,79) p < 0,0001) y se alcanzó en los 245 días en el grupo placebo y no se alcanzó en ningún momento durante el periodo del estudio en el grupo tratado con 3,5 mg/kg de cladribina.

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

Los pacientes que habían completado el estudio 1 pudieron inscribirse en el estudio de extensión del estudio 1, en el que 806 pacientes recibieron placebo o una dosis acumulada de cladribina de 3,5 mg/kg (en una pauta similar a la utilizada en el estudio 1) durante el periodo del estudio de 96 semanas. El objetivo principal de este estudio fue la seguridad, mientras que los criterios de valoración de la eficacia eran exploratorios.

En el análisis de los efectos de la reducción de la frecuencia de los brotes y del entumecimiento de la progresión a discapacidad en los pacientes tratados con la dosis de 3,5 mg/kg a lo largo de dos años se mantuvo en los años 3 y 4 (ver Posología y forma de administración). Eficacia en los pacientes con actividad alta de la enfermedad

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

Entre ellos se encontraban:

- pacientes con un brote en el año anterior y al menos una lesión Gd+ en T1 o nueve o más lesiones en T2, durante el tratamiento con otros FME,

- pacientes con dos o más brotes en el año anterior, estuviesen o no en tratamiento con FME.

En los análisis de los datos del estudio 1, se observó un efecto terapéutico uniforme sobre los brotes con una tasa anualizada de brotes de 0,16 a 0,18 en los grupos tratados con cladribina y de 0,47 a 0,50 en el grupo tratado con placebo (p < 0,0001). En comparación con la población global, se observó un efecto mayor sobre el tiempo hasta la discapacidad sostenida a los seis meses, con una reducción del riesgo de progresión a discapacidad del 82% con cladribina (*hazard ratio* = 0,18, IC 95% [0,07; 0,47]). El percentil 10 para la progresión a discapacidad se alcanzó entre las semanas 16 y 23 para el placebo, mientras que para los grupos tratados con cladribina no se alcanzó durante la totalidad del estudio.

Esclerosis múltiple progresiva secundaria con brotes

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

Se excluyó del estudio 1 a los pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria. Sin embargo, un análisis *a posteriori* de una cohorte mixta que incluía a pacientes de los estudios 1 y 2, definida por una puntuación basal en la escala EDSS ≥ 3,5 como sustituto de esclerosis múltiple progresiva secundaria, mostró una reducción similar de la tasa anualizada de brotes en comparación con los pacientes que tenían una puntuación inferior a 3 en la escala EDSS.

SOBREDOSIS

Existe experiencia limitada con la sobredosis de cladribina por vía oral. Se sabe que la linfopenia es dependiente de la dosis (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Eventos Adversos).

En especial, se recomendó una vigilancia estrecha de los parámetros hematológicos en los pacientes que han estado expuestos a sobredosis de cladribina. No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de cladribina. El tratamiento consiste en la observación metódica y el inicio de las medidas de apoyo adecuadas. Puede ser necesario considerar la suspensión de CLADRIBINA 10mg VARIFARMA. Debido a su rápida y amplia distribución intracelular y tisular, es improbable que cladribina se elimine en un grado significativo mediante hemodilúis. Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

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

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

Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

Ante la eventualidad de una sobredosis acudir al Centro de Toxicología Nacional Emergencias Médicas, Av. Gal Santos y F R Moreno, Asunción. Tel (021) 204 800

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C. En su envase original para protegerlo de la humedad.

PRESENTACIÓN

Caja conteniendo 1 comprimido

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica.

Producto de uso delicado. Administrarse por prescripción y vigilancia médica.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2468 (B1643AVK) Bóccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Fecha última revisión: Julio 202

Importado y distribuido por:

BIOETHIC PHARMA S.A.

Tacuary 221 esq. Eligio Ayala

Asunción – Paraguarí. - Tel. 492 032

Director técnico: OF Andrea J. Pacello Recalde - Reg. Prof. N° 4637

Venta autorizada por la DINAIVISA

Certificado de Registro Sanitario N° XXXXXXXXX