

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información que se necesita para usar MAVENCLAD de manera segura y eficaz. Por favor lea la información completa de prescripción de MAVENCLAD.

MAVENCLAD® (cladribina), tabletas para uso por vía oral Aprobación inicial en EE. UU.: 1993

ADVERTENCIA: NEOPLASIAS MALIGNAS y RIESGO DE TERATOGENICIDAD.

Lea toda la información de prescripción para conocer la advertencia de “recuadro negro” completa.

- **Neoplasias malignas**

MAVENCLAD puede aumentar el riesgo de neoplasias malignas. MAVENCLAD está contraindicado en los pacientes con una neoplasia maligna actual; evalúe individualmente los beneficios y los riesgos para los pacientes con un riesgo anterior o mayor de una neoplasia maligna. (5.1)

- **Riesgo de teratogenicidad**

MAVENCLAD está contraindicado para uso en mujeres embarazadas y en mujeres y hombres con potencial reproductor que no planean utilizar un método anticonceptivo eficaz, porque existe un riesgo de daño fetal. (5.2)

CAMBIOS MAYORES RECIENTES

Posología y administración (2.1) 9/2022

Advertencias y precauciones (5.4) 9/2022

INDICACIONES Y USO

MAVENCLAD es un antimetabolito de purinas indicado para el tratamiento en adultos de las formas recurrentes de la esclerosis múltiple (EM), que incluyen la EM recurrente-remite y la EM secundaria progresiva activa. Por su perfil de seguridad, el uso de MAVENCLAD generalmente se recomienda para pacientes que no pueden tolerar o que tuvieron una respuesta inadecuada a un medicamento alternativo indicado para el tratamiento de la EM [véase Advertencias y precauciones (5)]. (1)

Limitaciones de uso

MAVENCLAD no se recomienda para uso en pacientes con síndrome clínico aislado (SCA) debido a su perfil de seguridad [véase Advertencias y precauciones (5)]. (1)

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

- Se requieren evaluaciones antes de empezar cada curso de tratamiento con MAVENCLAD. (2.1)
- Dosis acumulada de 3.5 mg/kg administrada por vía oral y dividida en 2 cursos de tratamiento (1.75 mg/kg por curso de tratamiento). Cada curso de tratamiento está dividido en 2 ciclos de tratamiento. (2.2)
- MAVENCLAD es un medicamento citotóxico. (2.4)
- Separe la administración de cualquier otro medicamento oral por un intervalo mínimo de 3 horas. (2.4)

FORMAS DE PRESENTACIÓN Y POTENCIAS

Tabletas: 10 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con una neoplasia maligna actual. (4)
- Mujeres embarazadas, y mujeres y hombres de potencial reproductor que no planean usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MAVENCLAD y durante 6 meses después de la última dosis de cada curso de tratamiento. (4, 8.3)
- Infección por el VIH. (4)
- Infecciones crónicas activas (por ej., hepatitis o tuberculosis). (4)
- Historia de hipersensibilidad a la cladribina. (4, 5.8)
- Mujeres que planean dar de lactar en un día de tratamiento con MAVENCLAD y durante 10 días después de la última dosis. (4, 8.2)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Linfopenia: Compruebe los recuentos de linfocitos antes, durante y después del tratamiento. (5.3)
- Infecciones: Examine a los pacientes para determinar si tienen infecciones latentes; considere postergar el tratamiento hasta que la infección esté completamente controlada. Se recomienda la vacunación de los pacientes seronegativos al virus de la varicela zóster (VZV) antes del tratamiento. Se recomienda la vacunación de los pacientes seropositivos al VZV con la vacuna recombinante adyuvada contra el zóster, ya sea antes o durante el tratamiento. Administre profilaxis antiherpética en los pacientes con recuentos de linfocitos por debajo de 200 células por microlitro. Manténgase vigilante de la aparición de infecciones. (5.4)
- Toxicidad hematológica: Realice una biometría hemática completa antes, durante y después del tratamiento. (5.5)
- Enfermedad de injerto contra huésped con transfusiones de sangre: Se recomienda irradiar los componentes hemáticos celulares. (5.6)
- Lesión hepática: Obtenga análisis antes del tratamiento. Descontinúe si se sospecha de una lesión clínicamente significativa. (5.7)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia > 20%) son infecciones de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza y linfopenia. (6.1)

Para notificar de SOSPECHAS DE REACCIONES

ADVERSAS, comuníquese con EMD Serono llamando al 1-800-283-8088 ext. 5563 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS

- Medicamentos inmunosupresores: Considere los efectos superpuestos en el sistema inmunitario cuando se usa secuencialmente. No se recomienda el uso concomitante. (7.1)
- Medicamentos hematotóxicos: Vigile los efectos aditivos en el perfil hematológico de los pacientes. (7.3)
- Medicamentos antivirales y antirretrovirales: Evite el uso concomitante. (7.4)
- Inhibidores de la BCRP o de las ENT/CNT: Podrían alterar la biodisponibilidad de la cladribina. Evite el uso concomitante. (7.5)

Véase 17 para [INFORMACIÓN DE CONSEJOS PARA EL PACIENTE](#) y el Prospecto del Medicamento.

Actualizado: 9/2022

**INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN:
ÍNDICE***

**ADVERTENCIA: NEOPLASIAS MALIGNAS y RIESGO
DE TERATOGENICIDAD**

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- [2.1 Evaluaciones antes de empezar cada curso de tratamiento con MAVENCLAD](#)
- [2.2 Dosis recomendada](#)
- [2.3 Omisión de dosis](#)
- [2.4 Administración](#)
- [2.5 Análisis de laboratorio y vigilancia para evaluar la seguridad](#)
- [2.6 Medicamento concomitante recomendado](#)

3 FORMAS DE PRESENTACIÓN Y POTENCIAS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- [5.1 Neoplasias malignas](#)
- [5.2 Riesgo de teratogenicidad](#)
- [5.3 Linfopenia](#)
- [5.4 Infecciones](#)
- [5.5 Toxicidad hematológica](#)
- [5.6 Riesgo de enfermedad de injerto contra huésped con transfusiones de sangre](#)
- [5.7 Lesión hepática](#)
- [5.8 Hipersensibilidad](#)
- [5.9 Insuficiencia cardíaca](#)

6 REACCIONES ADVERSAS

- [6.1 Experiencia en ensayos clínicos](#)

7 INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS

- [7.1 Medicamentos inmunomoduladores, inmunosupresores o mielosupresores](#)
- [7.2 Interferón beta](#)
- [7.3 Medicamentos hematotóxicos](#)
- [7.4 Medicamentos antivirales y antirretrovirales](#)
- [7.5 Inhibidores potentes de los transportadores ENT, CNT y BCRP](#)
- [7.6 Inductores potentes de los transportadores BCRP y P-gp](#)
- [7.7 Anticonceptivos hormonales](#)

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- [8.1 Embarazo](#)
- [8.2 Lactancia](#)
- [8.3 Mujeres y hombres de potencial reproductor](#)
- [8.4 Uso pediátrico](#)
- [8.5 Uso geriátrico](#)
- [8.6 Pacientes con insuficiencia renal](#)
- [8.7 Pacientes con insuficiencia hepática](#)

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- [12.1 Mecanismo de acción](#)
- [12.2 Farmacodinámica](#)
- [12.3 Farmacocinética](#)
- [12.6 Formación de complejos relacionados con hidroxipropilbetadex](#)

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- [13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad](#)

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 REFERENCIAS

**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y
MANIPULACIÓN**

- [16.1 Presentación](#)
- [16.2 Almacenamiento y manipulación](#)

17 INFORMACIÓN DE CONSEJOS PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se listan.

ADVERTENCIA: NEOPLASIAS MALIGNAS y RIESGO DE TERATOGENICIDAD

- **Neoplasias malignas**

El tratamiento con MAVENCLAD puede aumentar el riesgo de neoplasias malignas. MAVENCLAD está contraindicado en los pacientes con una neoplasia actual. En los pacientes con una neoplasia anterior o con un riesgo mayor de neoplasia, evalúe los beneficios y los riesgos de usar MAVENCLAD para cada paciente individual. Siga las directrices estándar para los exámenes de detección de cáncer en los pacientes tratados con MAVENCLAD [[véase Contraindicaciones \(4\)](#) y [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)].

- **Riesgo de teratogenicidad**

MAVENCLAD está contraindicado para uso en mujeres embarazadas y en mujeres y hombres con potencial reproductor que no planean utilizar un método anticonceptivo eficaz, ya que existe un riesgo de daño fetal. Malformaciones y embrioletalidad ocurrieron en animales. Debe descartarse un embarazo antes del inicio del tratamiento con MAVENCLAD en mujeres con potencial reproductor. Indíqueles a las mujeres y los hombres de potencial reproductor que deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MAVENCLAD y durante 6 meses después de la última dosis de cada curso de tratamiento. Suspenda el uso de MAVENCLAD si una paciente queda embarazada [[véase Contraindicaciones \(4\)](#), [Advertencias y precauciones \(5.2\)](#), y [Uso en poblaciones específicas \(8.1, 8.3\)](#)].

1 INDICACIONES Y USO

MAVENCLAD está indicado para el tratamiento en adultos de las formas recurrentes de la esclerosis múltiple (EM), que incluyen la EM recurrente-remite y la EM secundaria progresiva activa. Por su perfil de seguridad, el uso de MAVENCLAD generalmente se recomienda para pacientes que no pueden tolerar o que tuvieron una respuesta inadecuada a un medicamento alternativo indicado para el tratamiento de la EM [[véase Advertencias y precauciones \(5\)](#)].

Limitaciones de uso

MAVENCLAD no se recomienda para uso en pacientes con síndrome clínico aislado (SCA) debido a su perfil de seguridad [[véase Advertencias y precauciones \(5\)](#)].

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Evaluaciones antes de empezar cada curso de tratamiento con MAVENCLAD

Exámenes de detección de cáncer

Siga las directrices estándar para exámenes de detección de cáncer debido al riesgo de neoplasias malignas [[véase la Advertencia en recuadro negro](#) y [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)].

Embarazo

Se debe descartar un embarazo antes del tratamiento con MAVENCLAD en mujeres de potencial reproductor [[véase Contraindicaciones \(4\)](#), [Advertencias y precauciones \(5.2\)](#), y [Uso en poblaciones específicas \(8.1, 8.3\)](#)].

Biometría hemática completa (BHC)

Obtenga una BHC con diferencial que incluya el recuento de linfocitos [[véase Posología y administración \(2.5\)](#) y [Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)]. Los linfocitos deben:

- estar dentro de los límites normales antes de iniciar el primer curso de tratamiento
- ser de un valor mínimo de 800 células por microlitro antes de iniciar el segundo curso de tratamiento

Si fuera necesario, postergue el segundo curso de tratamiento hasta por 6 meses para permitir una recuperación de linfocitos hasta un mínimo de 800 células por microlitro. Si esta recuperación tarda más de 6 meses, el paciente no debería recibir más tratamiento con MAVENCLAD.

Infecciones [[véase Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)]

- Descarte una infección por el VIH.
- Realice un examen de detección de tuberculosis.
- Realice un examen de detección de hepatitis B y C.
- Evalúe si existe alguna infección aguda. Considere postergar el tratamiento con MAVENCLAD hasta que cualquier infección aguda esté completamente controlada.
- Se recomienda la vacunación de los pacientes seronegativos al VZV antes de iniciar MAVENCLAD.
- Se recomienda la vacunación de los pacientes seropositivos al VZV con la vacuna recombinante adyuvada contra el zóster. A los pacientes se les puede administrar la vacuna recombinante adyuvada contra el zóster en cualquier momento antes o durante el curso de tratamiento del año 1 o del año 2 con MAVENCLAD. A estos pacientes también se les puede administrar la vacuna si sus recuentos de linfocitos son ≤ 500 células por microlitro.
- Administre todas las vacunas (excepto como se señala para el VZV) según las directrices para vacunación antes de iniciar MAVENCLAD. Administre las vacunas vivas o atenuadas vivas como mínimo 4 a 6 semanas antes de iniciar MAVENCLAD.
- Obtenga una resonancia magnética basal en los 3 meses anteriores al primer curso de tratamiento debido al riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Lesión hepática

Obtenga los niveles de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina total [[véase Advertencias y precauciones \(5.7\)](#)].

2.2 Dosis recomendada

La dosis acumulada recomendada de MAVENCLAD es 3.5 mg por kg de peso corporal administrada por vía oral y dividida en 2 cursos de tratamiento anuales (1.75 mg por kg por curso de tratamiento) (véase el Cuadro 1). Cada curso de tratamiento está dividido en 2 ciclos de tratamiento:

Administración del primer curso de tratamiento

- Primer curso/Primer ciclo: empezar en cualquier momento.
- Primer curso/Segundo ciclo: administrar 23 a 27 días después de la última dosis del Primer curso/Primer ciclo.

Administración del segundo curso de tratamiento

- Segundo curso/Primer ciclo: administrar como mínimo 43 semanas después de la última dosis del Primer curso/Segundo ciclo.
- Segundo curso/Segundo ciclo: administrar 23 a 27 días después de la última dosis del Segundo curso/Primer ciclo.

Cuadro 1 Dosis de MAVENCLAD por ciclo por peso del paciente en cada curso de tratamiento

Rango de peso	Dosis en mg (número de tabletas de 10 mg) por ciclo	
	Primer ciclo	Segundo ciclo
kg		
40* a menos de 50	40 mg (4 tabletas)	40 mg (4 tabletas)
50 a menos de 60	50 mg (5 tabletas)	50 mg (5 tabletas)
60 a menos de 70	60 mg (6 tabletas)	60 mg (6 tabletas)
70 a menos de 80	70 mg (7 tabletas)	70 mg (7 tabletas)
80 a menos de 90	80 mg (8 tabletas)	70 mg (7 tabletas)
90 a menos de 100	90 mg (9 tabletas)	80 mg (8 tabletas)
100 a menos de 110	100 mg (10 tabletas)	90 mg (9 tabletas)
110 y más	100 mg (10 tabletas)	100 mg (10 tabletas)

*El uso de MAVENCLAD en pacientes que pesan menos de 40 kg no se ha investigado.

Administre la dosis del ciclo en forma de 1 o 2 tabletas una vez al día a lo largo de 4 o 5 días consecutivos [[véase Presentación/Almacenamiento y manipulación \(16.1\)](#)]. No administre más de 2 tabletas diarias.

Después de la administración de 2 cursos de tratamiento, no administre un tratamiento adicional con MAVENCLAD durante los 2 años siguientes. Un tratamiento durante esos 2 años podría aumentar el riesgo de una neoplasia maligna [[véase Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)]. La seguridad y eficacia de reiniciar MAVENCLAD más de 2 años después de finalizar 2 cursos de tratamiento no se ha estudiado.

2.3 Omisión de dosis

Si se omite una dosis, los pacientes no deben tomar dosis dobles o adicionales.

Si no se toma una dosis en el día programado, el paciente deberá tomar la dosis omitida el día siguiente y extender el número de días en ese ciclo de tratamiento. Si se omiten dos dosis consecutivas, el ciclo de tratamiento se extenderá por 2 días.

2.4 Administración

Las tabletas de MAVENCLAD se toman por vía oral, con agua, y se tragan enteras sin masticarlas. MAVENCLAD se puede tomar con o sin la ingesta de alimentos.

Separe la administración de MAVENCLAD y de cualquier otro medicamento oral por un intervalo mínimo de 3 horas durante los ciclos de tratamiento de 4 a 5 días de MAVENCLAD [[véase Farmacología clínica \(12.6\)](#)].

MAVENCLAD es un medicamento citotóxico. Siga los procedimientos especiales aplicables de manipulación y desecho [[véase Referencias \(15\)](#)]. MAVENCLAD es una tableta sin recubrimiento y se debe tragar inmediatamente una vez extraída del blíster. Si se deja una tableta sobre una superficie, o si se extrae una tableta rota o fragmentada del blíster, el área debe lavarse a fondo con agua.

Las manos del paciente deben estar secas mientras manipula las tabletas y después se las debe lavar a fondo. Evítese el contacto prolongado con la piel.

2.5 Análisis de laboratorio y vigilancia para evaluar la seguridad

Exámenes de detección de cáncer

Siga las directrices estándar para exámenes de detección de cáncer en los pacientes tratados con MAVENCLAD [[véase Posología y administración \(2.1\)](#) y [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)].

Biometría hemática completa

Obtenga una biometría hemática completa (BHC) con diferencial que incluya el recuento de linfocitos:

- antes de iniciar el primer curso de tratamiento con MAVENCLAD
- antes de iniciar el segundo curso de tratamiento con MAVENCLAD
- 2 y 6 meses después del inicio del tratamiento en cada curso de tratamiento; si el recuento de linfocitos en el mes 2 está por debajo de 200 células por microlitro, realice un control mensual hasta el mes 6. [Véase Advertencias y precauciones \(5.3, 5.4\)](#) para las instrucciones según los recuentos de linfocitos y el estado clínico (por ej., infecciones) del paciente. Suspenda el tratamiento con MAVENCLAD si el recuento de linfocitos está por debajo de 200 células por microlitro
- periódicamente de allí en adelante y cuando sea indicado clínicamente [\[véase Advertencias y precauciones \(5.5\)\]](#)

2.6 Medicamento concomitante recomendado

Profilaxis antiherpética

Administre una profilaxis antiherpética en pacientes con recuentos de linfocitos por debajo de 200 células por microlitro [\[véase Advertencias y precauciones \(5.4\)\]](#).

3 FORMAS DE PRESENTACIÓN Y POTENCIAS

MAVENCLAD está disponible en tabletas de 10 mg. Las tabletas no tienen recubrimiento y son blancas, redondas, biconvexas y grabadas con una “C” en un lado y un “10” en el otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

MAVENCLAD está contraindicado:

- en pacientes con una neoplasia maligna actual [\[véase Advertencias y precauciones \(5.1\)\]](#).
- en mujeres embarazadas y en mujeres y hombres con potencial reproductor que no planean usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MAVENCLAD y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de cada curso de tratamiento. Puede causar daño fetal [\[véase Advertencias y precauciones \(5.2\)\]](#) y [Uso en poblaciones específicas \(8.1, 8.3\)\]](#).
- en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) [\[véase Advertencias y precauciones \(5.4\)\]](#).
- en pacientes con infecciones crónicas activas (por ej., hepatitis o tuberculosis) [\[véase Advertencias y precauciones \(5.4\)\]](#).
- en pacientes con un historial de hipersensibilidad a la cladribina [\[véase Advertencias y precauciones \(5.8\)\]](#).

- en mujeres que tienen la intención de dar de lactar en un día de tratamiento con MAVENCLAD y durante los 10 días posteriores a la última dosis [[véase Uso en poblaciones específicas \(8.2\)](#)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Neoplasias malignas

El tratamiento con MAVENCLAD puede aumentar el riesgo de una neoplasia maligna. En estudios clínicos controlados y de extensión a nivel mundial, las neoplasias malignas ocurrieron con más frecuencia en los pacientes tratados con MAVENCLAD [10 eventos en 3754 años-paciente (0.27 eventos por cada 100 años-paciente)], en comparación con los pacientes que recibieron un placebo [3 eventos en 2275 años-paciente (0.13 eventos por cada 100 años-paciente)]. Los casos de neoplasia maligna en los pacientes que tomaron MAVENCLAD incluyeron carcinoma pancreático metastásico, melanoma maligno (2 casos) y cáncer ovárico, en comparación con los casos de neoplasia maligna en los pacientes que recibieron un placebo, todos los cuales fueron curables mediante resección quirúrgica [carcinoma basocelular, carcinoma cervical in situ (2 casos)]. La incidencia de neoplasias malignas en los pacientes de estudios clínicos con MAVENCLAD en los Estados Unidos fue mayor que en el resto del mundo [4 eventos en 189 años-paciente (2.21 eventos por cada 100 años-paciente) en comparación con 0 eventos en los pacientes que recibieron un placebo en los Estados Unidos]; sin embargo, los resultados de los Estados Unidos se basaron en una cantidad limitada de datos de pacientes.

Después de finalizar 2 cursos de tratamiento, no administre un tratamiento adicional con MAVENCLAD durante los siguientes 2 años [[véase Posología y administración \(2.2\)](#)]. En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron un tratamiento adicional con MAVENCLAD dentro de los 2 años siguientes a los primeros 2 cursos de tratamiento tuvieron una mayor incidencia de neoplasias malignas [7 eventos en 790 años-paciente (0.91 eventos por cada 100 años-paciente) calculados desde el inicio del tratamiento con cladribina en el Año 3]. No se ha estudiado el riesgo de una neoplasia maligna cuando MAVENCLAD se reinicia más de 2 años después de finalizar 2 cursos de tratamiento.

MAVENCLAD está contraindicado en pacientes con una neoplasia maligna actual. En pacientes con una neoplasia maligna anterior o con un riesgo mayor de una neoplasia maligna, evalúe los beneficios y los riesgos de usar MAVENCLAD para cada caso individual. Siga las directrices estándar para exámenes de detección de cáncer en los pacientes tratados con MAVENCLAD.

5.2 Riesgo de teratogenicidad

MAVENCLAD puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Ocurrieron malformaciones y embrioletalidad en animales [[véase Uso en poblaciones específicas \(8.1\)](#)]. Informe a las mujeres del riesgo potencial para un feto durante el tratamiento con MAVENCLAD y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de cada curso de tratamiento.

En mujeres con potencial reproductor, el embarazo se debe descartar antes del inicio de cada curso de tratamiento con MAVENCLAD y se debe evitar mediante el uso de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MAVENCLAD y durante un mínimo de 6 meses después de la última dosis de cada curso de tratamiento. Las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con MAVENCLAD deben suspender el tratamiento [[véase Uso en poblaciones específicas \(8.1, 8.3\)](#)]. MAVENCLAD está contraindicado para uso en mujeres embarazadas y en mujeres y hombres de potencial reproductor que no tienen planeado usar un método anticonceptivo eficaz.

5.3 Linfopenia

MAVENCLAD causa una disminución del recuento de linfocitos dependiente de la dosis. En los estudios clínicos, un 87% de los pacientes tratados con MAVENCLAD presentaron linfopenia. Los recuentos absolutos más bajos de linfocitos ocurrieron aproximadamente 2 a 3 meses después del inicio de cada curso de tratamiento y fueron inferiores con cada curso de tratamiento adicional. En los pacientes tratados con una dosis acumulada de MAVENCLAD de 3.5 mg por kg a lo largo de 2 cursos como monoterapia, un 26% y un 1% tuvieron nadires de recuentos absolutos de linfocitos por debajo de 500 y de 200 células por microlitro, respectivamente. Al final del segundo curso de tratamiento, el 2% de los pacientes del estudio clínico tenía recuentos de linfocitos por debajo de 500 células por microlitro; la mediana de tiempo de recuperación hasta un mínimo de 800 células por microlitro fue de aproximadamente 28 semanas.

Pueden esperarse reacciones adversas hematológicas aditivas si MAVENCLAD se administra antes de o simultáneamente con otros medicamentos que afectan el perfil hematológico [[véase Interacciones con medicamentos \(7.3\)](#)]. La incidencia de una linfopenia de menos de 500 células por microlitros fue más alta en pacientes que habían usado medicamentos para tratar formas recurrentes de la EM antes del ingreso al estudio (32.1%) en comparación con quienes no habían usado estos medicamentos anteriormente (23.8%).

Obtenga una biometría hemática completa (BHC) con diferencial que incluya el recuento de linfocitos antes, durante y después del tratamiento con MAVENCLAD. [[Véase Posología y administración \(2.1, 2.5\)](#) y [Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)] para determinar cuándo realizar las BHC y para obtener instrucciones adicionales en base a los recuentos de linfocitos y el estado clínico del paciente (por ej., infecciones).

5.4 Infecciones

MAVENCLAD puede reducir las defensas inmunitarias del organismo y podría aumentar la probabilidad de infecciones. Ocurrieron infecciones en un 49% de los pacientes tratados con MAVENCLAD en comparación con un 44% de los pacientes que recibieron un placebo en los estudios clínicos. Las infecciones graves más frecuentes en los pacientes tratados con MAVENCLAD incluyeron herpes zóster y pielonefritis ([véase Infecciones por virus herpéticos](#)). Se observaron infecciones fúngicas, entre ellas casos de coccidioidomicosis.

Se debe descartar infección por el VIH, tuberculosis activa y hepatitis activa antes del inicio de cada curso de tratamiento con MAVENCLAD [[véase Contraindicaciones \(4\)](#)].

Considere postergar el inicio de tratamiento con MAVENCLAD en pacientes con una infección aguda hasta que la infección esté completamente controlada.

No se recomienda iniciar el tratamiento con MAVENCLAD en pacientes que reciben actualmente tratamiento inmunosupresor o mielosupresor [[véase Interacciones con medicamentos \(7.1\)](#)]. El uso simultáneo de MAVENCLAD con estos tratamientos podría aumentar el riesgo de inmunosupresión.

Tuberculosis

Tres de 1976 (0.2%) pacientes tratados con cladribina en el programa clínico desarrollaron tuberculosis. Los tres casos ocurrieron en regiones donde la tuberculosis es endémica. Un caso de tuberculosis fue mortal, y dos casos se resolvieron con tratamiento.

Realice exámenes de detección de tuberculosis antes del inicio del primer y segundo curso de tratamiento con MAVENCLAD. Las infecciones latentes de tuberculosis se pueden activar con el uso de MAVENCLAD. En pacientes con una infección por tuberculosis, postergue el inicio de MAVENCLAD hasta que la infección se haya tratado adecuadamente.

Hepatitis

Un paciente del estudio clínico murió de una infección por hepatitis B fulminante. Realice exámenes de detección de hepatitis B y C antes del inicio del primer y segundo curso de tratamiento con MAVENCLAD. Las infecciones latentes de hepatitis se pueden activar con el uso de MAVENCLAD. Los pacientes que son portadores del virus de hepatitis B o C pueden estar en riesgo de un daño hepático irreversible causado por la reactivación del virus. En los pacientes con infección por hepatitis, postergue el inicio de MAVENCLAD hasta que la infección se haya tratado adecuadamente.

Infecciones por virus herpéticos

En estudio clínicos controlados, el 6% de los pacientes tratados con MAVENCLAD desarrolló una infección por virus herpéticos en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron un placebo. Los tipos de infecciones por virus herpéticos más frecuentes fueron herpes zóster (2.0% vs. 0.2%) y herpes oral (2.6% vs. 1.2%). Infecciones graves por herpes zóster ocurrieron en un 0.2% de los pacientes tratados con MAVENCLAD. Infecciones graves por herpes zóster ocurrieron en un 0.2% de los pacientes tratados con MAVENCLAD.

Se recomienda vacunar a los pacientes seronegativos al virus de la varicela zóster antes del inicio del tratamiento con MAVENCLAD. Administre vacunas vivas o atenuadas vivas como mínimo 4 a 6 semanas antes de iniciar MAVENCLAD. Se recomienda la vacunación de los pacientes seropositivos al VZV con la vacuna recombinante adyuvada contra el zóster, ya sea antes o durante el tratamiento con MAVENCLAD, incluido cuando sus recuentos de linfocitos son de 500 células por microlitro o menos.

La incidencia de herpes zóster fue más alta durante el periodo con un recuento absoluto de linfocitos por debajo de 500 células por microlitro, en comparación con cuando los pacientes no presentaban este grado de linfopenia. Administre profilaxis antiherpética a los pacientes con recuentos de linfocitos por debajo de 200 células por microlitro.

Se deben vigilar los signos y síntomas que sugieran infecciones, incluidas las infecciones herpéticas, en los pacientes con recuentos de linfocitos por debajo de 500 células por microlitro. En caso de presentarse estos signos y síntomas, debe iniciarse el tratamiento que esté clínicamente indicado. Considere la interrupción o la postergación del tratamiento con MAVENCLAD hasta la resolución de la infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (VJC) que normalmente solo ocurre en pacientes inmunocomprometidos, y que suele causar la muerte o una discapacidad importante. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan a lo largo de días a semanas, e incluyen una debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, perturbación de la visión, y cambios en los procesos mentales, la memoria y la orientación que llevan a confusión y cambios de personalidad.

No se ha informado de ningún caso de LMP en los estudios clínicos de cladribina en pacientes con esclerosis múltiple. En pacientes tratados con cladribina parenteral para indicaciones oncológicas, se ha informado de casos de LMP en la experiencia poscomercialización.

Obtenga una resonancia magnética basal en los 3 meses anteriores al inicio del primer curso de tratamiento con MAVENCLAD. Al primer signo o síntoma sugerente de LMP, suspenda el MAVENCLAD y realice una evaluación diagnóstica apropiada. Pueden aparecer hallazgos en la resonancia magnética antes de que se presenten signos o síntomas clínicos.

Vacunaciones

Administre todas las vacunas (excepto lo señalado para VZV) según las directrices de vacunación antes de iniciar MAVENCLAD. Administre vacunas vivas o atenuadas vivas como mínimo 4 a 6 semanas antes del inicio de MAVENCLAD, debido al riesgo de infección por la vacuna activa ([véase Infecciones por virus herpéticos](#)). Evite la vacunación con vacunas vivas o atenuadas vivas durante y después del tratamiento con MAVENCLAD mientras que los recuentos de glóbulos blancos del paciente no estén dentro de los límites normales.

5.5 Toxicidad hematológica

Además de linfopenia [[véase Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)], se ha informado de disminuciones en otras células sanguíneas y en los parámetros hematológicos en los estudios clínicos con MAVENCLAD. Disminuciones de leves a moderadas en los recuentos de neutrófilos (recuentos de entre 1000 células por microlitro y < del límite inferior de la normalidad (LIN)) se observaron en un 27% de los pacientes tratados con MAVENCLAD, en comparación con un 13% de los pacientes que recibieron un placebo, mientras que disminuciones importantes en los recuentos de neutrófilos (recuentos inferiores a 1000 células por microlitro) se observaron en un 3.6% de los pacientes tratados con MAVENCLAD, en comparación con un 2.8% de los pacientes que recibieron un placebo. Disminuciones en los niveles de hemoglobina, en general leves a moderadas (hemoglobina 8.0 g por dL a < LIN) se observaron en un 26% de los pacientes tratados con MAVENCLAD, en comparación con un 19% de quienes recibieron un placebo. Disminuciones en los recuentos de plaquetas fueron leves en general (recuentos de 75,000 células por microlitro a < LIN) y se observaron en un 11% de los pacientes tratados con MAVENCLAD, en comparación con un 4% de los pacientes que recibieron un placebo.

En los estudios clínicos con dosis similares o más altas que las dosis aprobadas de MAVENCLAD, se ha informado de casos graves de trombocitopenia, neutropenia y pancitopenia (algunos con hipoplasia de la médula ósea documentada) que requirieron transfusión y tratamiento con el factor estimulante de colonias de granulocitos [\[véase Advertencias y precauciones \(5.6\) para obtener información respecto a la enfermedad de injerto contra huésped con transfusiones de sangre\]](#).

Obtenga una biometría hemática completa (BHC) con diferencial antes, durante y después del tratamiento con MAVENCLAD [\[véase Posología y administración \(2.1, 2.5\)\]](#)

5.6 Enfermedad de injerto contra huésped con transfusiones de sangre

Rara vez se ha observado la enfermedad de injerto contra huésped asociada a transfusiones de sangre después de una transfusión de sangre no irradiada en pacientes tratados con cladribina para el tratamiento de enfermedades que no son esclerosis múltiple.

En los pacientes que precisan una transfusión de sangre, se recomienda irradiar los componentes hemáticos celulares antes de la administración para reducir el riesgo de la enfermedad de injerto contra huésped con transfusiones de sangre. Se recomienda consultar con un hematólogo.

5.7 Lesión hepática

En los estudios clínicos, el 0.3% de los pacientes tratados con MAVENCLAD tenía una lesión hepática (grave o que provocó la suspensión del tratamiento) considerada relacionada con el tratamiento, en comparación con 0 que recibieron un placebo. La aparición varió desde unas cuantas semanas hasta varios meses después del inicio del tratamiento con MAVENCLAD. Se han observado signos y síntomas de lesión hepática, incluida una elevación de las aminotransferasas séricas a más de 20 veces el límite superior de la normalidad. Estas anomalías se resolvieron con la suspensión del tratamiento.

Obtenga los niveles de aminotransferasa sérica, fosfatasa alcalina y bilirrubina total antes del primer y segundo curso de tratamiento [\[véase Posología y administración \(2.1\)\]](#). Si un paciente desarrolla signos clínicos, incluidos los aumentos sin causa aparente de enzimas hepáticas o síntomas sugerentes de disfunción hepática (por ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia sin explicación, o ictericia y/u orina turbia), mida sin demora las transaminasas séricas y la bilirrubina total, e interrumpa o suspenda el tratamiento con MAVENCLAD, según corresponda.

5.8 Hipersensibilidad

En los estudios clínicos, un 11% de los pacientes tratados con MAVENCLAD tuvo reacciones de hipersensibilidad, en comparación con un 7% de los pacientes que recibieron un placebo. Reacciones de hipersensibilidad que fueron graves y/o llevaron a la suspensión de MAVENCLAD (por ej., dermatitis, pruritis) ocurrieron en un 0.5% de los pacientes tratados con MAVENCLAD, en comparación con un 0.1% de los pacientes que recibieron un placebo. Un paciente tuvo una reacción grave de hipersensibilidad con erupción cutánea, ulceración de la membrana mucosa, hinchazón de la garganta, vértigo, diplopía y dolor de cabeza después de la primera dosis de MAVENCLAD.

Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda el tratamiento con MAVENCLAD. No use MAVENCLAD en pacientes con una historia de hipersensibilidad a la cladribina [\[véase Contraindicaciones \(4\)\]](#).

5.9 Insuficiencia cardiaca

En los estudios clínicos, un paciente tratado con MAVENCLAD presentó una insuficiencia cardiaca aguda con miocarditis, que mejoró después de aproximadamente una semana. También se ha informado de casos de insuficiencia cardiaca con la cladribina parenteral indicada para el tratamiento de enfermedades que no son esclerosis múltiple.

Indíqueles a los pacientes que deben consultar con un médico si presentan síntomas de insuficiencia cardiaca (por ej., falta de aliento, latidos del corazón rápidos o irregulares, hinchazón).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves y los posibles riesgos siguientes se abordan, o se abordan en más detalle, en otras secciones del etiquetado:

- Neoplasias malignas [[véase Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)]
- Riesgo de teratogenicidad [[véase Advertencias y precauciones \(5.2\)](#)]
- Linfopenia [[véase Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)]
- Infecciones [[véase Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)]
- Toxicidad hematológica [[véase Advertencias y precauciones \(5.5\)](#)]
- Enfermedad de injerto contra huésped con transfusiones de sangre [[véase Advertencias y precauciones \(5.6\)](#)]
- Lesión hepática [[véase Advertencias y precauciones \(5.7\)](#)]
- Hipersensibilidad [[véase Advertencias y precauciones \(5.8\)](#)]
- Insuficiencia cardiaca [[véase Advertencias y precauciones \(5.9\)](#)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Ya que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En el programa de ensayos clínicos de la cladribina en la EM, 1976 pacientes recibieron cladribina en un total de 9509 años-paciente. El tiempo medio en estudio, incluido el seguimiento, fue de aproximadamente 4.8 años, y aproximadamente el 24% de los pacientes tratados con cladribina tuvo aproximadamente 8 años de tiempo en estudio, incluido el seguimiento. De estos, 923 pacientes de 18 a 66 años de edad recibieron MAVENCLAD como monoterapia en una dosis acumulada de 3.5 mg por kg.

El Cuadro 2 muestra las reacciones adversas en el Estudio 1 [[véase Estudios clínicos \(14\)](#)] con una incidencia de un mínimo del 5% con MAVENCLAD y más alta que con el placebo. Se ha informado que las reacciones adversas más comunes (> 20%) en el Estudio 1 son infección de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza y linfopenia.

Cuadro 2 Reacciones adversas en el Estudio 1 con una incidencia de un mínimo del 5% con MAVENCLAD y más alta que con el placebo

	MAVENCLAD (N=440) %	Placebo (N=435) %
infección de las vías respiratorias superiores	38	32
dolor de cabeza	25	19
Linfopenia	24	2
Náuseas	10	9
Dolor de espalda	8	6
Dolor en las articulaciones y artritis	7	5
Insomnio	6	4
Bronquitis	5	3
Hipertensión	5	3
Fiebre	5	3
Depresión	5	3

Hipersensibilidad

En los estudios clínicos, el 11% de los pacientes tratados con MAVENCLAD tuvo reacciones adversas de hipersensibilidad, en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron un placebo [\[véase Advertencias y precauciones \(5.8\)\]](#).

Alopecia

Ocurrió alopecia en el 3% de los pacientes tratados con MAVENCLAD en comparación con el 1% de los pacientes que recibieron un placebo.

Síndrome mielodisplásico

Se ha informado de casos de síndrome mielodisplásico en pacientes que recibieron cladribina parenteral en una dosis más alta que la aprobada para MAVENCLAD. Estos casos ocurrieron varios años después del tratamiento.

Meningoencefalitis herpética

Ocurrió una meningoencefalitis herpética en un paciente tratado con MAVENCLAD en una dosis más alta y con una duración de tratamiento más larga que la dosis aprobada para MAVENCLAD y en combinación con un tratamiento con interferón beta-1a.

Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)

El SJS y la NET son riesgos identificados de la cladribina parenteral para el tratamiento de indicaciones oncológicas.

Convulsiones

En los estudios clínicos, ocurrieron eventos graves de convulsiones en el 0.3% de los pacientes tratados con MAVENCLAD en comparación con 0 pacientes que recibieron un placebo. Los eventos graves incluyeron convulsiones tónico-clónicas generalizadas y estatus epiléptico. Se desconoce si estos eventos estuvieron relacionados con los efectos de la esclerosis múltiple por sí sola, de MAVENCLAD, o una combinación de los dos.

7 INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS

Cuadro 3 Interacciones de medicamentos con MAVENCLAD

7.1 Medicamentos inmunomoduladores, inmunosupresores o mielosupresores	
<i>Impacto clínico</i>	El uso simultáneo de MAVENCLAD con medicamentos inmunomoduladores, inmunosupresores o mielosupresores podría aumentar el riesgo de reacciones adversas a causa de los efectos aditivos en el sistema inmunitario [véase Advertencias y precauciones (5.4)].
<i>Prevención o control</i>	No se recomienda el uso simultáneo con mielosupresores u otros medicamentos inmunosupresores. Se puede administrar un tratamiento agudo a corto plazo con corticoesteroides. En los pacientes que han recibido tratamiento previo con medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores, considere el posible efecto aditivo, el mecanismo de acción y la duración del efecto de los otros medicamentos antes de iniciar MAVENCLAD.
7.2 Interferón-beta	
<i>Impacto clínico</i>	El uso simultáneo de MAVENCLAD con interferón beta no cambió la exposición de cladribina a efectos clínicamente significativos; sin embargo, se podría aumentar el riesgo de linfopenia [véase Advertencias y precauciones (5.3)].
<i>Prevención y control</i>	No se recomienda el uso simultáneo.
7.3 Medicamentos hematotóxicos	
<i>Impacto clínico</i>	El uso simultáneo de MAVENCLAD con medicamentos hematotóxicos podría aumentar el riesgo de reacciones adversas debido a los efectos hematológicos aditivos [véase Advertencias y precauciones (5.5)].
<i>Prevención o control</i>	Vigile los parámetros hematológicos.
7.4 Medicamentos antivirales y antirretrovirales	
<i>Impacto clínico</i>	Los compuestos que requieren fosforilación intracelular para volverse activos (por ej., lamivudina, zalcitabina, ribavirina, estavudina y zidovudina) podrían interferir con la fosforilación intracelular y la actividad de la cladribina.
<i>Prevención o control</i>	Evite el uso simultáneo.

7.5 Inhibidores potentes de los transportadores ENT, CNT y BCRP

<i>Impacto clínico</i>	La cladribina es un sustrato de la proteína de transporte de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), el nucleósido equilibrativo (ENT1) y el nucleósido concentrativo (CNT3). Inhibidores potentes de los transportadores ENT1, CNT3 y BCRP podrían alterar la biodisponibilidad, distribución intracelular y eliminación renal de la cladribina.
<i>Prevención o control</i>	Evite la administración simultánea de inhibidores potentes de los transportadores ENT1, CNT3 o BCRP (por ej., ritonavir, eltrombopag, curcumina, ciclosporina, dilazep, nifedipina, nimodipina, cilostazol, sulindac, dipiridamol o reserpina) durante los ciclos de tratamiento de 4 a 5 días con MAVENCLAD. Si esto no fuera posible, considere seleccionar medicamentos alternativos concomitantes que carezcan de propiedades inhibitorias de los transportadores de ENT1, CNT3 o BCRP. Si esto no fuera posible, se recomienda disminuir la dosis hasta la mínima dosis obligatoria de los medicamentos que contengan estos compuestos, la separación del momento de administración y una vigilancia estricta del paciente.

7.6 Inductores potentes de los transportadores BCRP y gpP

<i>Impacto clínico</i>	Posible disminución de la exposición a la cladribina en caso de administración simultánea de inductores potentes de los transportadores BCRP o P-gp.
<i>Prevención o control</i>	Considere una posible disminución de la eficacia de la cladribina en caso de administración simultánea de inductores potentes de los transportadores BCRP (por ej., corticosteroides) o P-gp (por ej., rifampicina, hierba de San Juan).

7.7 Anticonceptivos hormonales

<i>Impacto clínico</i>	Actualmente no se sabe si MAVENCLAD podría reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.
<i>Prevención o control</i>	Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con MAVENCLAD y durante un mínimo de 4 semanas después de la última dosis de cada curso de tratamiento.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

MAVENCLAD está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres y hombres de potencial reproductor que no planean usar un método anticonceptivo eficaz. No hay datos adecuados acerca del riesgo para el desarrollo asociado al uso de MAVENCLAD en mujeres embarazadas. La cladribina fue embrioletal cuando se administró a ratonas embarazadas y produjo malformaciones en ratones y conejos [[véase Datos](#)]. Los efectos observados en el desarrollo son coherentes con los efectos de la cladribina en el ADN [[véase Contraindicaciones \(4\)](#)- y [Advertencias y precauciones \(5.2\)](#)].

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento mayores y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente. No se conoce el riesgo de fondo de defectos de nacimiento mayores y de aborto espontáneo para la población indicada.

Datos

Datos en animales

Cuando se administró cladribina intravenosamente (0, 0.5, 1.5, o 3 mg/kg/día) a ratonas embarazadas durante el período de organogénesis, se observó retardo en el crecimiento fetal y malformaciones (exencefalia y labio leporino, entre otros) y muerte embrioletal en la dosis más alta de las pruebas. Se observó un aumento en las variaciones esqueléticas en todas las dosis menos en la más baja de las pruebas. No hubo indicios de toxicidad materna.

Cuando se administró cladribina intravenosamente (0, 0.3, 1, y 3 mg/kg/día) a conejas embarazadas durante el período de organogénesis, se observó retardo en el crecimiento fetal y una alta incidencia de malformaciones craneofaciales y de las extremidades en la dosis más alta de las pruebas, con ausencia de toxicidad materna.

Cuando se administró cladribina intravenosamente (0, 0.5, 1.5, o 3.0 mg/kg/día) a ratonas a lo largo del embarazo y la lactancia, se observó anomalías esqueléticas y embrioletalidad en todas las dosis menos en la más baja de las pruebas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

MAVENCLAD está contraindicado en mujeres que dan de lactar debido al potencial de reacciones adversas graves en los bebés lactantes [[véase Contraindicaciones \(4\)](#) y [Advertencias y precauciones \(5\)](#)]. Indíqueles a las mujeres que no den de lactar durante el tratamiento con MAVENCLAD ni durante 10 días después de la última dosis.

No hay datos sobre la presencia de cladribina en la leche humana, los efectos en el bebé lactante, o los efectos del medicamento en la producción de leche.

8.3 Mujeres y hombres de potencial reproductor

Pruebas de embarazo

Se debe descartar el embarazo en las mujeres de potencial reproductor antes del inicio de cada curso de tratamiento con MAVENCLAD [[véase Uso en poblaciones específicas \(8.1\)](#)].

Anticoncepción

Mujeres

Las mujeres de potencial reproductor deben evitar el embarazo mediante el uso de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MAVENCLAD y durante un mínimo de 6 meses después de la última dosis de cada curso de tratamiento. No se sabe si MAVENCLAD podría reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con MAVENCLAD y durante un mínimo de 4 semanas después de la última dosis de cada curso de tratamiento. Las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con MAVENCLAD deben discontinuar el tratamiento [[véase Advertencias y precauciones \(5.2\)](#) e [Interacciones con medicamentos \(7.7\)](#)].

Hombres

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 de potencial reproductor deben tomar precauciones a fin de evitar el embarazo de su pareja durante el tratamiento con MAVENCLAD y durante un mínimo de 6 meses después de la última dosis de cada curso de tratamiento [[véase Advertencias y precauciones \(5.2\)](#) y [Toxicología no clínica \(13.1\)](#)].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (menores de 18 años). No se recomienda el uso de MAVENCLAD en pacientes pediátricos debido al riesgo de neoplasias malignas [[véase Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos con MAVENCLAD no incluyeron a números suficientes de pacientes mayores de 65 años como para determinar si responden de manera diferente que los pacientes de menor edad. Se ha informado de otras experiencias clínicas en las que no se identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes de mayor y de menor edad. Se recomienda tener precaución cuando se usa MAVENCLAD en pacientes de edad avanzada y tomar en cuenta la mayor frecuencia potencial de una disminución de las funciones hepática, renal y cardíaca, las enfermedades concomitantes y los tratamientos con otros medicamentos.

8.6 Pacientes con insuficiencia renal

Se predice que aumentará la concentración de cladribina en los pacientes con insuficiencia renal [[véase Farmacología clínica \(12.3\)](#)]. No se considera necesario recomendar un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 60 a 89 ml por minuto). No se recomienda MAVENCLAD en los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml por minuto) [[véase Farmacología clínica \(12.3\)](#)].

8.7 Pacientes con insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de la cladribina no se conoce [[véase Farmacología clínica \(12.3\)](#)]. No se considera necesario recomendar un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se recomienda MAVENCLAD en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (puntuación de Child-Pugh de más de 6) [[véase Farmacología clínica \(12.3\)](#)].

10 SOBREDOSIS

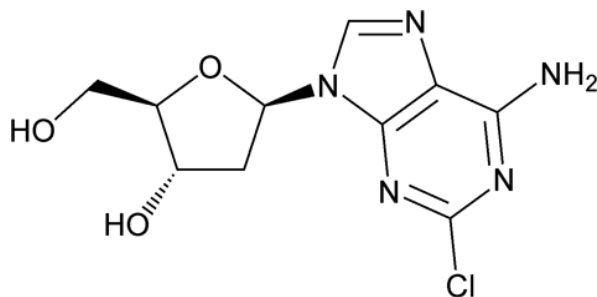
No existe experiencia con la sobredosis de MAVENCLAD. Se sabe que la linfopenia es dependiente de la dosis. En particular, se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros hematológicos en los pacientes que han estado expuestos a una sobredosis de MAVENCLAD [[véase Advertencias y precauciones \(5.3, 5.5\)](#)].

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

11 DESCRIPCIÓN

MAVENCLAD contiene el inhibidor nucleósido metabólico cladribina, que es un polvo cristalino blanco o casi blanco, no hidróscopico con la fórmula molecular $C_{10}H_{12}ClN_5O_3$ y un peso molecular de 285.69. Su estructura difiere del nucleósido desoxiadenosina, que ocurre de forma natural, por la sustitución con cloro del hidrógeno en la posición 2 del anillo purínico.

El nombre químico de la cladribina es 2-cloro-2'-desoxiadenosina. La fórmula estructural se muestra abajo:



La cladribina es estable en un pH ligeramente alcalino y neutro. La ruta principal de degradación es la hidrólisis y ocurre una descomposición significativa a un pH ácido con el tiempo. El comportamiento de ionización de la molécula a lo largo del rango de pH 0 a 12 se caracteriza por un solo pKa de aproximadamente 1.21.

MAVENCLAD se proporciona en tabletas de 10 mg para uso por vía oral. Cada tableta de 10 mg de MAVENCLAD contiene cladribina como ingrediente activo e hidroxipropilbetadex, estearato de magnesio y sorbitol como ingredientes inactivos.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El mecanismo mediante el cual la cladribina ejerce sus efectos terapéuticos en los pacientes con esclerosis múltiple no está completamente esclarecido, pero se cree que se debe a efectos citotóxicos sobre los linfocitos B y T mediante alteración de la síntesis de ADN, que lleva a una depleción de los linfocitos.

12.2 Farmacodinámica

MAVENCLAD causa una disminución dependiente de la dosis del recuento de linfocitos. Los recuentos absolutos más bajos de linfocitos ocurrieron aproximadamente 2 a 3 meses después del inicio de cada ciclo de tratamiento y eran más bajos con cada ciclo de tratamiento adicional. Al final del Año 2, el 2% de los pacientes seguía teniendo recuentos absolutos de linfocitos por debajo de 500 células por microlitro. La mediana de tiempo de recuperación de recuentos de linfocitos por debajo de 500 células por microlitro a no menos de 800 células por microlitro fue de aproximadamente 28 semanas [\[véase Advertencias y precauciones \(5.3\)\]](#).

12.3 Farmacocinética

La cladribina es un profármaco que se vuelve activo con la fosforilación a su metabolito 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP).

Los parámetros farmacocinéticos a continuación se evaluaron después de la administración de 10 mg de cladribina por vía oral, salvo especificación en contrario. La concentración media máxima (C_{max}) de la cladribina estuvo en el rango de 22 a 29 ng/ml y el AUC medio correspondiente estuvo en el rango de 80 a 101 ng·h/ml.

La C_{max} y el AUC de la cladribina aumentaron de manera proporcional a las dosis en un rango de 3 a 20 mg.

No se observó una acumulación de las concentraciones plasmáticas de la cladribina después de una administración repetida.

Absorción

La biodisponibilidad de la cladribina fue de aproximadamente el 40%. Después de la administración en ayunas de cladribina, la mediana de tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}) fue de 0.5 horas (rango de 0.5 a 1.5 horas).

Efecto de la comida

Después de la administración de cladribina con una comida con alto contenido de grasa, la media geométrica de la C_{max} disminuyó en 29%, mientras que el AUC no cambió. El T_{max} se prolongó a 1.5 horas (rango de 1 a 3 horas). No se espera que esta diferencia sea clínicamente significativa.

Distribución

El volumen medio aparente de distribución de la cladribina varía de 480 a 490 litros. In vitro, la unión de la cladribina a las proteínas plasmáticas es del 20% y es independiente de la concentración.

In vitro, las concentraciones intercelulares de cladribina y/o sus metabolitos en los linfocitos humanos fueron de aproximadamente 30 a 40 veces las concentraciones extracelulares.

La cladribina tiene el potencial de penetrar la barrera hematoencefálica. En pacientes con cáncer, se observó un cociente de concentraciones de líquido cefalorraquídeo/plasma de aproximadamente 0.25.

Eliminación

La semivida terminal estimada de la cladribina es de aproximadamente 1 día. La semivida intracelular de los metabolitos fosforilados de la cladribina a monofosfato de cladribina (Cd-AMP) es de 15 horas y a Cd-ATP es de 10 horas. La mediana aparente estimada del aclaramiento renal de cladribina es de 22.2 litros por hora y del aclaramiento no renal es de 23.4 litros por hora.

Metabolismo

La cladribina es un profármaco que se fosforila a Cd-AMP por la desoxicitidina cinasa (y también por la desoxiguanosina cinasa en las mitocondrias) en los linfocitos. Posteriormente, el Cd-AMP es fosforilado a difosfato de cladribina (Cd-ADP) y la fracción activa Cd-ATP. La desfosforilación y la desactivación del Cd-AMP son catalizadas por la 5'-nucleotidasa (5'-NTasa) citoplasmática.

El metabolismo de la cladribina en sangre total no se ha caracterizado completamente. Sin embargo, in vitro, se observó un metabolismo extenso de la sangre total e insignificante de las enzimas hepáticas.

Excreción

Después de la administración de 10 mg de cladribina por vía oral en pacientes con EM, se excretó 28.5 [20] (media [DS]) por ciento de la dosis sin modificación vía la ruta renal. El aclaramiento renal superó la tasa de filtración glomerular, lo que indica una secreción renal activa de la cladribina.

Poblaciones específicas

No se ha realizado ningún estudio para evaluar las propiedades farmacocinéticas de la cladribina en pacientes de edad avanzada o en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

No hubo diferencias clínicamente significativas en las propiedades farmacocinéticas de la cladribina en relación con la edad (rango de 18 a 65 años) o el género. No se conoce el efecto de una insuficiencia hepática en las propiedades farmacocinéticas de la cladribina.

Pacientes con insuficiencia renal

Se demostró que el aclaramiento renal de la cladribina depende del aclaramiento de la creatinina (CL_{CR}). No se han realizado estudios exclusivamente con pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, en el Estudio 1 se incluyeron pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{CR} de 60 ml hasta menos de 90 ml por minuto). Un análisis farmacocinético de la población calculó una disminución del 18% en el aclaramiento total en un sujeto típico con un CL_{CR} de 65 ml por minuto, con un aumento resultante de la exposición a la cladribina del 25%.

La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (es decir, CL_{CR} por debajo de 60 ml por minuto) es limitada [\[véase Uso en poblaciones específicas \(8.6\)\]](#).

Estudios de interacciones de medicamentos

Estudios clínicos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la cladribina cuando se usó simultáneamente con pantoprazol o interferón beta-1a.

Estudios in vitro

Se ha informado que la lamivudina puede inhibir intracelularmente la fosforilación de la cladribina. Existe una competencia potencial por la fosforilación intracelular entre la cladribina y los compuestos que requieren fosforilación intracelular para volverse activos (por ej., lamivudina, zalcitabina, ribavirina, estavudina y zidovudina).

Enzimas del citocromo P450 (CYP): La cladribina no es un 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. La cladribina no tiene un efecto inductor clínicamente significativo sobre las enzimas CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4.

Sistemas transportadores: La cladribina es un sustrato de la glucoproteína P (gpP), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), el nucleósido equilibrativo transportador (ENT1) y el nucleósido concentrativo transportador (CNT3). La inhibición de la BCRP en el tubo digestivo puede aumentar la biodisponibilidad oral y la exposición sistémica de la cladribina. Los inhibidores de los transportadores ENT1 y CNT3 potentes podrían alterar la distribución intracelular y la eliminación renal de la cladribina.

12.6 Formación de complejos relacionados con hidroxipropilbetadex

MAVENCLAD contiene hidroxipropilbetadex, que podría estar disponible para formar complejos con los ingredientes activos de otros medicamentos. Se observó la formación de complejos entre el hidroxipropilbetadex libre, liberado de la formulación de las tabletas de cladribina, y el ibuprofeno, la furosemida y la gabapentina al ser tomados simultáneamente. El uso concomitante con MAVENCLAD podría aumentar la biodisponibilidad de otros medicamentos (especialmente los agentes de baja solubilidad), lo cual podría aumentar el riesgo o la intensidad de las reacciones adversas [[véase Posología y administración \(2.4\)](#)].

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad

Carcinogénesis

En ratones a los que se administró cladribina (0, 0.1, 1, o 10 mg/kg) intermitentemente por inyección subcutánea (7 dosis diarias seguidas de 21 días sin dosificación por ciclo) durante 22 meses, se observó un aumento de los tumores (adenoma) de la glándula Harder en la dosis más alta de las pruebas.

Mutagénesis

La mutagenicidad de la cladribina fue negativa en los ensayos in vitro (mutación inversa en bacterias, células de mamífero CHO/HGPRT).

La clastogenicidad de la cladribina fue positiva en un ensayo in vitro de células de mamífero, en la ausencia y presencia de activación metabólica, y en un ensayo in vivo de micronúcleos de ratón.

Afectación de la fertilidad

Cuando se administró cladribina (0, 1, 5, 10, o 30 mg/kg/día) por inyección subcutánea a ratones macho antes y durante el apareamiento con hembras que no recibieron tratamiento, no se observó efectos en la fertilidad. Sin embargo, se observó un aumento en los espermatozoides no móviles en la dosis más alta de las pruebas. En los ratones hembra, la administración de cladribina (0, 1, 2, 4, o 8 mg/kg/día) por inyección subcutánea antes y durante el apareamiento con machos que no recibieron tratamiento y continuamente hasta el día 6 de gestación causó un aumento en la embrioletalidad en la dosis más alta de las pruebas.

En monos a los que se les administró cladribina (0, 0.15, 0.3, o 1.0 mg/kg) intermitentemente por inyección subcutánea (7 dosis diarias consecutivas seguidas de 21 días sin dosificación por ciclo) durante un año, se observó degeneración testicular en la dosis más alta de las pruebas.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de MAVENCLAD se demostró en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 96 semanas en pacientes con formas recurrentes de EM (Estudio 1; NCT00213135).

Era necesario que los pacientes hayan presentado por lo menos 1 brote en los 12 meses anteriores. La mediana de edad fue de 39 años (rango de 18 a 65) y la relación de mujeres a hombres fue de aproximadamente 2:1. La duración media de la EM antes de la incorporación al estudio fue de 8.7 años, y la mediana de la discapacidad neurológica basal 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. Más de dos tercios de los pacientes del estudio no habían recibido nunca fármacos usados para tratar formas recurrentes de la EM.

A 1326 pacientes se les asignó aleatoriamente para recibir el placebo (n = 437) o una dosis acumulada por vía oral de MAVENCLAD de 3.5 mg por kg (n = 433) o 5.25 mg por kg de peso corporal (n = 456) a lo largo del período del estudio de 96 semanas en 2 cursos de tratamiento. Los pacientes asignados aleatoriamente a la dosis acumulada de 3.5 mg por 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 [[véase Posología y administración \(2.2\)](#)]. Los pacientes asignados aleatoriamente a la dosis acumulada de 5.25 mg por kg recibieron un tratamiento adicional en las Semanas 9 y 13 del primer año. Las dosis acumuladas más altas no añadieron beneficios clínicamente significativos, pero se asociaron a una mayor incidencia de linfopenia de grado 3 o más (44.9% en el grupo de 5.25 mg por kg frente a 25.6% en el grupo de 3.5 mg por kg). El 92% de los pacientes tratados con MAVENCLAD a 3.5 mg por kg y el 87% de los pacientes que recibieron el placebo finalizaron las 96 semanas completas del estudio.

El resultado principal del Estudio 1 fue la tasa anualizada de brotes (TAB). Los indicadores adicionales de los resultados incluyeron la proporción de pacientes con una progresión confirmada a discapacidad, el tiempo hasta el primer brote que reúne los requisitos, el número medio de lesiones T1 en resonancia magnética con gadolinio (Gd+), y las lesiones T2 hiperintensas nuevas o que aumentaron de tamaño en resonancia magnética. La progresión a discapacidad se midió en términos de un cambio sostenido de por lo menos 1 punto a lo largo de 3 meses en la puntuación de la escala EDSS, si la puntuación basal en la EDSS fue de entre 0.5 y 4.5, inclusive, o de por lo menos 1.5 puntos si la puntuación basal en la EDSS fue de 0, o por lo menos 0.5 puntos si la puntuación basal en la EDSS fue de por lo menos 5, a lo largo de un periodo mínimo de 3 meses.

MAVENCLAD 3.5 mg por kg redujo significativamente la tasa anualizada de brotes. Los resultados del Estudio 1 se presentan en el Cuadro 4.

Cuadro 4 Resultados clínicos en el Estudio 1 (96 semanas) - Parámetros primarios y secundarios

Parámetros	MAVENCLAD Dosis acumulada 3.5 mg por kg (n = 433)	Placebo (n = 437)
Parámetros clínicos		
Tasa anualizada de brotes (TAB)	0.14*	0.33
Reducción relativa en la TAB	58%	
Proporción de pacientes sin brotes	81%**	63%
Tiempo hasta la progresión confirmada en la escala EDSS a los 3 meses, HR	0.67**	
Proporción de pacientes con progresión en la escala EDSS a los 3 meses	13%	19%
Parámetros de las resonancias magnéticas		
Mediana del número de lesiones activas T1 con Gd+	0*	0.33
Mediana del número de lesiones activas T2	0*	0.67

* p < 0.001 en comparación con placebo

** p < 0.05 nominal en comparación con placebo

HR: Hazard Ratio (cociente de riesgo)

15 REFERENCIAS

- 1 "OSHA Hazardous Drugs". OSHA.
<http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.htm>.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

Las tabletas de MAVENCLAD de 10 mg son blancas, redondas, biconvexas, sin recubrimiento, y grabadas con una "C" en una cara y con "10" en la otra cara. Cada tableta está envasada en un estuche a prueba de niños que contiene una dosis para un día de una o dos tabletas en una lámina blíster.

Prescriba una caja para cada ciclo de tratamiento y entregue un Prospecto del Medicamento [[véase Posología y administración \(2.2\)](#)].

Presentaciones

NDC 44087-4000-4 Caja de 4 tabletas: Cuatro estuches de dosis para un día, que contienen una tableta cada uno.

NDC 44087-4000-5 Caja de 5 tabletas: Cinco estuches de dosis para un día, que contienen una tableta cada uno.

NDC 44087-4000-6 Caja de 6 tabletas: Un estuche de dosis para un día que contiene dos tabletas. Cuatro estuches de dosis para un día que contienen una tableta cada uno.

NDC 44087-4000-7 Caja de 7 tabletas: Dos estuches de dosis para un día que contienen dos tabletas cada uno. Tres estuches de dosis para un día que contienen una tableta cada uno.

NDC 44087-4000-8 Caja de 8 tabletas: Tres estuches de dosis para un día que contienen dos tabletas cada uno. Dos estuches de dosis para un día que contienen una tableta cada uno.

NDC 44087-4000-9 Caja de 9 tabletas: Cuatro estuches de dosis para un día que contienen dos tabletas cada uno. Un estuche de dosis para un día que contiene una tableta.

NDC 44087-4000-0 Caja de 10 tabletas: Cinco estuches de dosis para un día que contienen dos tabletas cada uno.

16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacénese a una temperatura ambiente controlada, de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F); se permiten variaciones de un mínimo de 15 °C hasta un máximo de 30 °C (59 °F a 86 °F) [véase Temperatura ambiente controlada USP]. Almacénese en su envase original para proteger contra la humedad.

MAVENCLAD es un medicamento citotóxico. Siga los procedimientos aplicables de manipulación y desecho [[véase Referencias \(15\)](#)].¹

17 INFORMACIÓN DE CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Aconséjese al paciente que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Prospecto del Medicamento).

Neoplasias malignas

Infórmeles a los pacientes que MAVENCLAD puede aumentar su riesgo de neoplasias malignas. Indíqueles que deben seguir las directrices estándar para los exámenes de detección de cáncer [[véase Posología y administración \(2\)](#) y [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)].

Riesgo de teratogenicidad

Infórmeles a los pacientes que MAVENCLAD puede causar daño fetal. Converse con las mujeres en edad fértil sobre si están, podrían estar o están tratando de quedar embarazadas. Antes de iniciar cada curso de tratamiento, infórmeles a los pacientes acerca del riesgo potencial para el feto si las pacientes o las parejas de pacientes varones quedan embarazadas durante el tratamiento con MAVENCLAD o en los 6 meses posteriores a la última dosis de cada curso de tratamiento [[véase Advertencias y precauciones \(5.2\)](#) y [Uso en poblaciones específicas \(8.1, 8.3\)](#)].

Indíqueles a las pacientes con potencial reproductor que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MAVENCLAD y durante un mínimo de 6 meses después de la última dosis de cada curso de tratamiento para evitar el embarazo. Indíqueles a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales de acción sistémica que deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con MAVENCLAD y durante un mínimo de 4 semanas después de la última dosis de cada curso de tratamiento, porque MAVENCLAD podría reducir la eficacia del anticonceptivo hormonal [[véase Interacciones con medicamentos \(7.7\)](#)].

Indíqueles a los pacientes varones que tomen precauciones a fin de evitar el embarazo de su pareja durante el tratamiento con MAVENCLAD y durante un mínimo de 6 meses después de la última dosis de cada curso de tratamiento.

Indíqueles a los pacientes que las pacientes o las parejas de pacientes varones que queden embarazadas deben informarlo inmediatamente a su proveedor de atención médica.

Lactancia

Infórmeles a las mujeres que no pueden dar de lactar en un día de tratamiento con MAVENCLAD ni durante 10 días después de la última dosis [[véase Uso en poblaciones específicas \(8.2\)](#)].

Linfopenia y otra toxicidad hematológica

Infórmeles a los pacientes que MAVENCLAD puede reducir los recuentos de linfocitos y también puede reducir los recuentos de otras células sanguíneas. Se debe obtener un análisis de sangre antes de iniciar un curso de tratamiento, 2 y 6 meses después del inicio del tratamiento en cada curso de tratamiento, periódicamente de allí en adelante, y cuando sea necesario clínicamente. Indíqueles a los pacientes que acudan a todas las citas para control de linfocitos durante y después del tratamiento con MAVENCLAD [[véase Posología y administración \(2.5\)](#) y [Advertencias y precauciones \(5.3, 5.5\)](#)].

Infecciones

Infórmeles a los pacientes que el uso de MAVENCLAD podría aumentar el riesgo de infecciones. Indíqueles a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica de inmediato si presentan fiebre u otros síntomas de infección, tales como dolores, músculos adoloridos, dolor de cabeza, sensación de malestar general o pérdida de apetito durante el tratamiento o después de un curso de tratamiento [[véase Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)].

Infórmeles a los pacientes que se ha presentado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con la cladribina parenteral usada en indicaciones oncológicas. Infórmele al paciente que la LMP se caracteriza por una progresión de déficits y que generalmente lleva a la muerte o a discapacidades graves en semanas o meses. Comuníquelo al paciente la importancia de contactar a su médico si desarrolla síntomas que sugieren LMP. Infórmele al paciente que los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan a lo largo de días a semanas, e incluyen una debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, perturbación de la visión, y cambios en los procesos mentales, la memoria y la orientación que llevan a confusión y cambios de personalidad [[véase Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)].

Infórmeles a los pacientes que se deben evitar algunas vacunas que contienen virus vivos (vacunas atenuadas vivas) durante y después del tratamiento con MAVENCLAD. Indíqueles a los pacientes que cualquier vacuna que contenga virus vivos o atenuados vivos deben terminarse de recibir como mínimo 4 a 6 semanas antes de iniciar MAVENCLAD. Indíqueles a los pacientes que consulten con su proveedor de atención médica antes de recibir vacuna alguna.

Lesión hepática

Infórmeles a los pacientes que MAVENCLAD puede causar lesiones hepáticas. Indíqueles a los pacientes tratados con MAVENCLAD que informen de inmediato si presentan cualquier síntoma que podría indicar una lesión hepática, tal como fatiga, anorexia, molestias en el lado superior derecho del abdomen, orina turbia o ictericia. Se debe obtener un análisis de sangre antes de cada curso de tratamiento con MAVENCLAD y según sea clínicamente indicado de allí en adelante [[véase Advertencias y precauciones \(5.7\)](#)].

Hipersensibilidad

Indíqueles a los pacientes que obtengan atención médica inmediata si presentan cualquier síntoma de reacciones de hipersensibilidad grave o intensa, incluidas las reacciones dérmicas [[véase Advertencias y precauciones \(5.8\)](#)].

Insuficiencia cardíaca

Infórmeles a los pacientes que MAVENCLAD puede causar insuficiencia cardíaca. Indíqueles a los pacientes que consulten con un médico si presentan síntomas de insuficiencia cardíaca (por ej., falta de aliento, latidos del corazón rápidos o irregulares, hinchazón) [[véase Advertencias y precauciones \(5.9\)](#)].

Manipulación y administración del tratamiento

Indíqueles a los pacientes que MAVENCLAD es un medicamento citotóxico y que tengan cuidado al manipular las tabletas de MAVENCLAD, limiten el contacto directo de las tabletas con la piel, y laven las áreas expuestas a fondo. Indíqueles a los pacientes que conserven las tabletas en su envase original hasta justo antes de cada dosis programada y que consulten con su farmacéutico sobre el desecho apropiado de las tabletas sin usar [[véase Posología y administración \(2.4\)](#) y [Presentación/Almacenamiento y manipulación \(16.2\)](#)].

Distribuido por:
EMD Serono, Inc.
Rockland, MA 02370

MAVENCLAD es una marca registrada de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.
US-MAV-01757 11/22