

**Nadrib**  
**Cladribina 10 mg**  
**Comprimidos**

**Guía para el profesional sanitario: Información importante para minimizar el riesgo de**  
**eventos adversos relacionados con Nadrib**

**Contenido**

Introducción .....	2
Régimen de tratamiento .....	2
Controles durante el tratamiento .....	4
Infecciones severas .....	4
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) .....	5
Neoplasias malignas .....	5
Injuria hepática .....	5
Prevención del embarazo .....	5
Información para pacientes de sexo femenino .....	6
Información para pacientes de sexo masculino .....	6

**Tenga en cuenta que este material no contiene toda la información relacionada con el perfil de eventos adversos de Nadrib, o la información de prescripción relevante. Consulte el prospecto para obtener una guía más detallada.**

## Introducción

Esta guía proporciona información sobre los riesgos más importantes asociados con Nadrib y las actividades requeridas para minimizar estos riesgos.

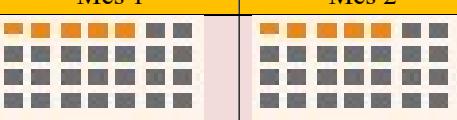
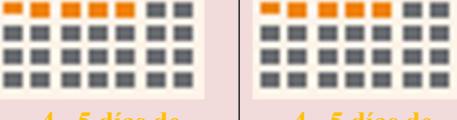
La guía del paciente es parte de las medidas de minimización de riesgos, y el uso de dicho material en su charla con el paciente puede ayudar a la identificación temprana de signos y síntomas de posibles reacciones adversas, así como su oportuno tratamiento.

Esta guía debe leerse junto con la información proporcionada en el prospecto aprobado. Se debe considerar cuidadosamente la información en el prospecto en relación con el control hematológico y la detección de infecciones latentes antes de iniciar el tratamiento.

## Régimen de tratamiento

La terapia con Nadrib consta de dos cursos de tratamiento administrados al comienzo de dos años de tratamiento consecutivos.

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.

	Mes 1	Mes 2	Meses 3-12
Año 1	 4 - 5 días de tratamiento	 4 - 5 días de tratamiento	<b>No se requiere tratamiento adicional en el año 1</b>
Año 2	 4 - 5 días de tratamiento	 4 - 5 días de tratamiento	<b>No se requiere tratamiento adicional en el año 2</b>
Año 3	<b>No se requiere tratamiento adicional en el año 3</b>		
Año 4	<b>No se requiere tratamiento adicional en el año 4</b>		

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

### *Distribución de la dosis*

En la Tabla 1 se proporciona la distribución de la dosis total durante los dos años de tratamiento. En el caso de algunos intervalos de peso, el número de comprimidos puede variar de una semana de tratamiento a la siguiente. No se ha estudiado el uso de cladribina por vía oral en los pacientes con un peso inferior a 40 kg.

**Tabla 1. Dosis de cladribina 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	
	Semana de tratamiento 1 (primer mes)	Semana de tratamiento 2 (segundo mes)
40 a <50 kg	40 mg (4 comprimidos)	40 mg (4 comprimidos)
50 a <60 kg	50 mg (5 comprimidos)	50 mg (5 comprimidos)
60 a <70 kg	60 mg (6 comprimidos)	60 mg (6 comprimidos)
70 a <80 kg	70 mg (7 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
80 a <90	80 mg (8 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
90 a <100 kg	90 mg (9 comprimidos)	80 mg (8 comprimidos)
100 a <110 kg	100 mg (10 comprimidos)	90mg (9comprimidos)
110 kg o más	100 mg (10 comprimidos)	100 mg (10 comprimidos)

En la Tabla 2 se muestra cómo se distribuye el número total de comprimidos por semana de tratamiento en el transcurso de los días. Se recomienda que las dosis diarias de cladribina de cada semana de tratamiento se tomen a intervalos de 24 horas, a aproximadamente la misma hora cada día. Si una dosis diaria consiste en dos comprimidos, ambos deben tomarse juntos como una dosis única.

**Tabla 2. Comprimidos de Nadrib 10 mg por día de la semana**

Número total de comprimidos por semana	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Una dosis olvidada debe tomarse en cuanto se recuerde, en el mismo día, de acuerdo con la pauta de tratamiento.

Una dosis olvidada no debe tomarse junto con la siguiente dosis programada al día siguiente. En caso de una dosis olvidada, el paciente debe tomarla al día siguiente, y ampliar el número de días de esa semana de tratamiento. Si se olvidan dos dosis consecutivas, se aplica la misma regla y el número de días de la semana de tratamiento se amplía en dos días.

#### *Uso simultáneo de otros medicamentos por vía oral*

Se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento por vía oral se separe de la de cladribina por lo menos tres horas durante el número limitado de días de administración de cladribina.

## Controles durante el tratamiento

El mecanismo de acción de la cladribina está ligado a una disminución del recuento de linfocitos. El efecto sobre el recuento de linfocitos es dependiente de la dosis. 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 y seguir criterios estrictos para el inicio y la continuación del mismo.

Pueden esperarse reacciones adversas hematológicas aditivas si la cladribina se administra con anterioridad o simultáneamente a otras sustancias que afectan al perfil hematológico.

Se deben determinar los recuentos de linfocitos

- antes del inicio de cladribina en el año 1,
- antes del inicio de cladribina en el año 2,
- dos y seis meses después del inicio del tratamiento en cada año de tratamiento. Si el recuento de linfocitos es inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>, se debe vigilar activamente hasta que los valores aumenten de nuevo.

Antes de comenzar el tratamiento inicial, el recuento de linfocitos del paciente debe estar dentro del rango normal. Antes del inicio del curso de tratamiento en el año 2, el recuento de linfocitos debe ser de al menos 800 células / mm<sup>3</sup>. Si es necesario, la administración de cladribina en el año 2 puede posponerse hasta 6 meses para permitir la recuperación del recuento de linfocitos. No se debe administrar tratamiento en el año 2 y se debe suspender el tratamiento con cladribina si la recuperación no ocurre dentro de estos 6 meses.

Si los recuentos de linfocitos descienden por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>, se debe considerar la administración de profilaxis contra el herpes de acuerdo con las prácticas locales estándar durante el tiempo que dure la linfopenia de grado 4.

## Infecciones severas

La cladribina puede reducir las defensas inmunitarias del organismo y podría aumentar la probabilidad de las infecciones. Debe discutirse con el paciente el riesgo incrementado de infecciones. 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 del tratamiento con cladribina 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 debe posponerse durante cuatro a 6 semanas para permitir que la vacunación haga todo su efecto.

Si los recuentos de linfocitos descienden por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>, se debe considerar la administración de profilaxis contra el herpes zóster (reacción adversa frecuente [ $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ]) de acuerdo con las prácticas locales estándar durante el tiempo que dure la linfopenia de grado 4.

Se deben vigilar activamente los signos y síntomas que sugieran infecciones, en particular herpes zóster e infecciones oportunistas, incluida la reactivación de la tuberculosis (reacción adversa muy rara [ $< 1/10\ 000$ ]), en los pacientes que presenten recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup>. En caso de presentarse estos signos y síntomas, debe iniciarse un tratamiento antiinfeccioso, según esté

clínicamente indicado. Puede considerarse la interrupción o el retraso del tratamiento con cladribina hasta la resolución de la infección.

### **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**

En la base de datos de ensayos clínicos sobre cladribina en esclerosis múltiple (1976 pacientes, 8650 pacientes-año), no se notificó ningún caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con cladribina parenteral por tricoleucemia con una pauta de tratamiento diferente. Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo potencial de LMP con cladribina y se les debe informar sobre los signos y síntomas tempranos que sugieren LMP. Se debe realizar una resonancia magnética basal antes de iniciar cladribina (habitualmente en un plazo de tres meses). Durante las resonancias magnéticas de rutina posteriores, los médicos deben prestar atención a las lesiones sugestivas de LMP.

La LMP solo puede ocurrir en presencia de infección por el virus John Cunningham (virus JC). Si se realiza una prueba de detección anticuerpos contra el virus JC, debe tenerse en cuenta que la influencia de la linfopenia en la precisión de tales pruebas de detección no se ha estudiado en pacientes tratados con cladribina. Los médicos deben tener en cuenta que una prueba de detección anticuerpos negativa en presencia de un recuento normal de linfocitos no excluye la posibilidad de infección por virus JC actual o posterior.

### **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.

El tratamiento con cladribina está contraindicado en los pacientes con esclerosis múltiple que presentan neoplasias malignas activas. Se debe realizar una evaluación individual del beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con cladribina en los pacientes con neoplasias malignas anteriores. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con cladribina que sigan las directrices estándar de pruebas para detectar el cáncer.

### **Injuría hepática**

Se han notificado casos poco frecuentes de lesiones hepáticas, incluidos casos graves, en pacientes tratados con cladribina. Antes de iniciar Nadrib se debe realizar una anamnesis completa del paciente en cuanto a episodios anteriores de lesión hepática con otros medicamentos o trastornos hepáticos subyacentes.

Antes del inicio del tratamiento, en el año 1 y el año 2, se deben evaluar las concentraciones séricas de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina total de los pacientes. Durante el tratamiento, se deben efectuar controles de las enzimas hepáticas y la bilirrubina en función de los signos y síntomas clínicos. Si un paciente desarrolla signos clínicos, aumentos sin causa aparente de enzimas hepáticas o síntomas sugestivos de disfunción hepática (p. ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o anorexia sin explicación, o ictericia y/u orina turbia), se deben medir sin demora las concentraciones séricas de transaminasas y bilirrubina total. El tratamiento con Nadrib se debe interrumpir o suspender, según corresponda.

### **Prevención del embarazo**

Dado que se sabe que cladribina inhibe la síntesis de ADN y es embriofetal en ratones preñados y teratogénico en ratones y conejos, las pacientes de sexo femenino con capacidad de gestación y las parejas de sexo femenino con capacidad de gestación de pacientes de sexo masculino tratados con cladribina deben recibir asesoramiento antes del inicio del tratamiento tanto en el año 1 como en el año 2 en relación al riesgo potencial grave para el feto y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar quedar embarazada.

Sin embargo, si se produce un embarazo asociado durante el tratamiento con cladribina infórmelo a

Laboratorio Varifarma a través de la página web. Es posible que el personal de farmacovigilancia del laboratorio se comunique con usted para asegurarse de obtener cualquier información de seguimiento relevante.

### **Información para pacientes de sexo femenino**

Informe a las pacientes de sexo femenino que el uso de cladribina está prohibido en mujeres embarazadas debido al riesgo de daño grave para el feto.

En las mujeres en edad fértil, debe descartarse un embarazo antes del inicio del tratamiento con cladribina en el año 1 y en el año 2. Se debe indicar también que deben evitar el embarazo mediante el uso de métodos anticonceptivos efectivos (es decir, un método con una tasa de fracaso de menos del 1% por año cuando usado de manera consistente y correcta) durante el tratamiento con cladribina y por lo menos hasta 6 meses después de la última dosis en cada año de tratamiento.

Se debe indicar a las pacientes que quedan embarazadas durante el tratamiento con cladribina que informen a su médico tratante lo antes posible para que se pueda realizar el asesoramiento adecuado. Se debe brindar a las pacientes y sus parejas sexuales orientación sobre métodos anticonceptivos efectivos. Se debe tener en cuenta al comenzar la anticoncepción hormonal que la efectividad total no se da desde el principio (consulte la información del producto correspondiente).

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.

### **Información para pacientes de sexo masculino**

Informe a los pacientes de sexo masculino que cladribina puede transferirse a su pareja femenina a través del semen y podría causar daño al feto. Por lo tanto, debe evitar el embarazo de su pareja mientras se encuentre en tratamiento con cladribina y durante al menos 6 meses después de la última dosis de cladribina utilizando un método anticonceptivo eficaz. Si las parejas femeninas quedan embarazadas, se les debe decir que informen a su médico lo antes posible para que se pueda realizar el asesoramiento adecuado.

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante porque permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento.

Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a:

-Sistema Nacional de Farmacovigilancia

- Laboratorio Varifarma: [farmacovigilancia@varifarma.ec](mailto:farmacovigilancia@varifarma.ec)

Al informar eventos adversos, proporcione tanta información como sea posible, incluyendo antecedentes médicos, cualquier medicamento concomitante, fecha de inicio del tratamiento y evento.

### **Sitio web**

Todos los materiales educativos están disponibles en la página web de Laboratorio Varifarma:  
<https://varifarma.ec/>