

EURIT®

CLADRIBINA 10 mg

Comprimidos – Uso Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de EURIT® 10,00 mg contiene:

Cladribina:10,00 mg
Excipientes: (2-Hidroxipropil)-β-ciclodextrina 163,00 mg, Sorbitol 44,80 mg, Estearato de Magnesio 2,20 mg.

ACCION TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo.
Clasificación ATC: L04AA40

INDICACIONES

EURIT® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente muy activa definida mediante características clínicas o de imagen.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

La cladribina es un análogo nucleósido de la desoxiadenosina. Una sustitución con cloro en el anillo purínico protege a la cladribina de la degradación por la adenosina desaminasa, aumentando el tiempo de residencia intracelular del profármaco cladribina. La subsiguiente fosforilación de la cladribina a su forma trifosfato activa, la 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP), se logra de una forma particularmente eficiente en los linfocitos debido a sus niveles constitucionalmente altos de desoxicitidina 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 profármaco cladribina a su forma trifosfato activa, lo que lleva a una depleción selectiva de las células T y B en proceso de división o no. El principal mecanismo de acción inductor de la apoptosis del Cd-ATP ejerce acciones directas e indirectas sobre la síntesis de ADN y la función mitocondrial. En las células en proceso de división, el Cd-ATP interfiere con la síntesis de ADN a través de la inhibición de la ribonucleótido reductasa y compete con la desoxiadenosina trifosfato por la incorporación al ADN mediante las ADN polimerasas. En las células en reposo, la cladribina causa rupturas monocatenarias del ADN, un rápido consumo del nicotinamida adenina dinucleótido, agotamiento del ATP y muerte celular. Existen datos indicativos de que la cladribina también puede causar apoptosis directa dependiente e independiente de la caspasa a través de la liberación del citocromo c y del factor inductor de la apoptosis en el citosol de las células que no se encuentran en proceso de división. La patogenia de la esclerosis múltiple implica una compleja cadena de eventos en los que distintos tipos de células inmunitarias, incluidas las células T y B autorreactivas, desempeñan un papel clave. El mecanismo mediante el cual la cladribina ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple no está completamente esclarecido, pero se cree que su efecto predominante sobre los linfocitos B y T interrumpe la cascada de eventos inmunitarios centrales a la esclerosis múltiple. Las variaciones en los niveles de expresión de DCK y 5'-NTasa entre los subtipos de células inmunitarias pueden explicar las diferencias en la sensibilidad de dichas células a la cladribina. Debido a estos niveles de expresión, las células del sistema inmunitario innato se ven menos afectadas que las del sistema inmunitario adaptativo.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que la cladribina ejerce un efecto de larga duración mediante la acción dirigidada preferencial sobre los linfocitos y los procesos autoinmunitarios que intervienen en la fisiopatología de la esclerosis múltiple. En los ensayos, la mayor proporción de pacientes con linfopenia de grado 3 o 4 (< 500 a 200 células/mm³ o < 200 células/mm³) se observó dos meses después de la primera dosis de cladribina de cada año, lo que indica un lapso de tiempo entre las concentraciones plasmáticas de cladribina y su máximo efecto hematológico.

En los ensayos clínicos, los datos con la dosis acumulada propuesta de 3,5 mg/kg de peso corporal demuestran una mejoría gradual en la mediana de los recuentos de linfocitos hasta el rango de la normalidad en la semana 84 después de la primera dosis de cladribina (aproximadamente 30 semanas después de la última dosis de cladribina). Los recuentos de linfocitos de más del 75% de los pacientes retornaron al rango de la normalidad en la semana 144 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+.

FARMACOCINÉTICA

La cladribina es un profármaco 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*.

Absorción

Después de la administración por vía oral de cladribina, ésta 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 80 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 (mediana de la 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%.

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 MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con EURIT® debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Posología

La dosis acumulada recomendada de EURIT® es de 3,5 mg/kg de peso corporal a lo largo de dos años, administrados en forma de un curso de tratamiento de 1,75 mg/kg por año. Cada curso de tratamiento consiste en dos semanas de tratamiento, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año de tratamiento respectivo. Cada semana de tratamiento consiste en cuatro o cinco días en los que el paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) como dosis diaria única, dependiendo del peso corporal. Ver detalles más abajo en las Tablas 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 FARMACODINAMIA). No se ha estudiado el reinicio de la terapia después del año 4.

Criterios para iniciar y continuar el tratamiento

El recuento de linfocitos debe ser:
- Normal antes de comenzar EURIT® en el año 1.
- De al menos 800 células/mm³ antes de comenzar EURIT® en el año 2.
Si fuese necesario, el curso de tratamiento del año 2 puede retrasarse hasta un máximo de seis meses para permitir la recuperación de los linfocitos. Si esta recuperación tarda más de seis meses, el paciente no debe volver a tomar EURIT®.

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 EURIT® 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	
	Kg	Semana de tratamiento 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 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 EURIT® 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 EURIT® 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 FARMACOCINÉTICA).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Por lo tanto, EURIT® está contraindicado en estos pacientes (ver CONTRAINDICACIONES).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Aunque la importancia de la función hepática para la eliminación de la cladribina se considera insignificante (ver FARMACOCINÉTICA), en ausencia de datos, no se recomienda el uso de EURIT® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child-Pugh > 6).

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 las membranas biológicas se ve facilitada por diversas proteínas transportadoras, incluidas ENT1, CNT3 y BCRP. 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 las 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-cloroa-adenina 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 no es un sustrato relevante de las enzimas del citocromo P450 y no muestra un potencial significativo de actuar como inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. No se prevé que la inhibición de estas enzimas o polimorfismos genéticos (p. ej., CYP2D6, CYP2C9 o CYP2C19) dé lugar a efectos clínicamente significativos sobre las propiedades farmacocinéticas de la cladribina ni sobre la exposición al fármaco. La cladribina no tiene un efecto inductor clínicamente significativo sobre las enzimas CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. Después de entrar en las células diana, la cladribina es fosforilada a monofosfato de cladribina (Cd-AMP) por la DCK (y también por la desoxiquanosina cinasa en las mitocondrias). Posteriormente, el Cd-AMP es fosforilado a difosfato de cladribina (Cd-ADP) y trifosfato de cladribina (Cd-ATP). La desfosforilación y la desactivación del Cd-AMP son catalizadas por la 5'-NTasa citoplasmática. En un estudio de las propiedades farmacocinéticas intracelulares del CdAMP y el CdATP en pacientes con leucemia mieloide crónica, los niveles de Cd-ATP fueron aproximadamente la mitad de los de Cd-AMP. La semivida intracelular del Cd-AMP fue de 15 horas. La semivida intracelular del Cd-ATP fue de 10 horas.

Eliminación

De acuerdo con los datos farmacocinéticos poblacionales agregados de diversos estudios, las medianas de los valores de eliminación fueron de 22,2 l/h para el aclaramiento renal y de 23,4 l/h para el aclaramiento no renal. El aclaramiento renal superó a la tasa de filtración glomerular, lo que indica una secreción tubular renal activa de cladribina. La porción no renal de la eliminación de la cladribina (aproximadamente el 50%) consiste en un metabolismo hepático insignificante y en una amplia distribución intracelular y atrapamiento del principio activo de cladribina (Cd-ATP) dentro del compartimento intracelular diana (es decir, los linfocitos) y la consiguiente eliminación del Cd-ATP intracelular según el ciclo vital y las vías de eliminación de estas células. La semivida terminal estimada para un paciente típico del análisis farmacocinético poblacional es de aproximadamente un día. Sin embargo, esto no genera una acumulación del fármaco tras la administración en dosis única diaria, ya que esta semivida solo representa una pequeña porción de AUC.

Dependencia de la dosis y del tiempo

Después de la administración por vía oral de cladribina en un intervalo de dosis de 3 a 20 mg, la C_{max} y el AUC aumentaron de manera proporcional a la dosis, lo que sugiere que la absorción no se ve afectada por procesos limitados por la tasa de absorción o eliminación o limitados por la capacidad de las vías metabólicas, hasta una dosis de 20 mg por vía oral. No se ha observado una acumulación significativa de las concentraciones plasmáticas de la cladribina después de la administración repetida. No hay datos indicativos de que las propiedades farmacocinéticas de la cladribina puedan cambiar de manera dependiente del tiempo tras la administración repetida.

Poblaciones especiales

No se ha realizado ningún estudio para evaluar las propiedades farmacocinéticas de la cladribina en pacientes con esclerosis múltiple de edades avanzadas o pediátricas, ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Un análisis farmacocinético poblacional no mostró ningún efecto relacionado con la edad (rango de 18 a 65 años) ni el sexo sobre las propiedades farmacocinéticas de la cladribina.

Insuficiencia renal

Se ha observado que el aclaramiento de la cladribina depende del de la creatinina. A partir de un análisis farmacocinético de la población, en el que se incluyeron pacientes con función renal normal y con insuficiencia renal leve, se prevé que el aclaramiento total en los pacientes con insuficiencia renal leve (CLCR = 60 ml/min) disminuya moderadamente, con un aumento resultante de la exposición del 25%.

Insuficiencia hepática

El papel de la función hepática para la eliminación de la cladribina se considera insignificante.

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos con cladribina por vía oral en esclerosis múltiple no se incluyeron pacientes de más de 65 años de edad; por lo tanto, se desconoce si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. Se recomienda precaución cuando se use EURIT® en pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta la posibilidad de que haya una mayor frecuencia de función hepática o renal reducida, enfermedades concomitantes y otros tratamientos medicamentosos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de EURIT® en los pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

EURIT® 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 blister y no se deben dejar expuestos sobre superficies ni manipularse durante ningún período superior al requerido para la administración de la dosis. Si se deja un comprimido sobre una superficie o si se libera un comprimido roto o fragmentado del blíster, la zona debe limpiarse bien. Las manos del paciente deben estar secas al manipular los comprimidos y deben lavarse bien después.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Infección crónica activa (tuberculosis o hepatitis). Inicio del tratamiento con cladribina en pacientes inmunocomprometidos, incluidos los pacientes que reciben actualmente tratamiento inmunosupresor o mielosupresor (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Neoplasia maligna activa. Insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) (ver FARMACOCINÉTICA). Embarazo y lactancia (ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Control hematológico

El mecanismo de acción de la cladribina está ligado estrechamente a una disminución del recuento de linfocitos. El efecto sobre el recuento de linfocitos es dependiente de la dosis. En los ensayos clínicos se han observado también disminuciones del recuento de neutrófilos, del recuento de hematies, del hematocrito, de la hemoglobina y del recuento de plaquetas, en comparación con los valores basales, aunque estos parámetros suelen mantenerse dentro de los límites de la normalidad. Pueden esperarse reacciones adversas hematológicas aditivas si la cladribina se administra con anterioridad o simultáneamente a otras sustancias que afectan al perfil hematológico (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se deben determinar los recuentos de linfocitos - Antes del inicio de EURIT® en el año 1. - Antes del inicio de EURIT® 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 MODO 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 EURIT® 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 EURIT® 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 dure la linfopenia de grado 4 (ver REACCIONES ADVERSAS). 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 anti infeccioso, según esté clínicamente indicado. Puede considerarse la interrupción o el retraso del tratamiento con EURIT® hasta la resolución de la infección.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con cladribina parenteral por tricoleucemia 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 EURIT® (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 REACCIONES ADVERSAS). EURIT® 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 EURIT[®] en los pacientes con neoplasias malignas anteriores. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con EURIT[®] que sigan las directrices estándar de pruebas para detectar el cáncer.

Anticoncepción

Antes del inicio del tratamiento tanto en el año 1 como en el año 2, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil y a los varones que pudieran engendrar hijos con respecto a la posibilidad de riesgos graves para el feto y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos (ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo mediante el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los pacientes varones deben tomar precauciones para evitar el embarazo de su pareja durante el tratamiento con cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis.

Transfusiones de sangre

En los pacientes que precisen una transfusión de sangre, se recomienda la irradiación de los componentes hemáticos celulares antes de la administración, con el fin de evitar la enfermedad de injerto contra huésped relacionada con la transfusión. Se aconseja consultar con un hematólogo.

Cambio de otro tratamiento a cladribina o desde cladribina a otro tratamiento

En los pacientes que han recibido tratamiento previo con medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores, se debe considerar el mecanismo de acción y la duración del efecto del otro medicamento antes del inicio de EURIT[®] (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). También se debe considerar un posible efecto aditivo sobre el sistema inmunitario cuando estos medicamentos se utilicen después del tratamiento con EURIT[®] (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 FARMACOCINÉTICA), en ausencia de datos, no se recomienda el uso de EURIT[®] en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntaje de Child-Pugh > 6) (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Intolerancia a la fructosa

EURIT[®] contiene sorbitol. Los pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

EURIT[®] contiene hidroxipropil ciclodextrina, que puede formar complejos con otros medicamentos, lo que puede causar un aumento de la biodisponibilidad de dichos medicamentos (especialmente los de baja solubilidad, ver FARMACOCINÉTICA). Por lo tanto, se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento por vía oral se separe de la de EURIT[®] 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 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 EURIT[®] con interferón beta provoca un aumento del riesgo de linfopenia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de EURIT[®] 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 aditivas si cladribina se administra con anterioridad o simultáneamente con otras sustancias que afectan al perfil hematológico (por ejemplo, carbamacepina). En estos casos, se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros hematológicos.

Vacunas vivas o vivas atenuadas

No se debe iniciar el tratamiento con EURIT[®] en las cuatro a seis semanas posteriores a la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas, debido al riesgo de infección por la vacuna activa. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas durante y después del tratamiento con cladribina, mientras los recuentos de leucocitos del paciente no se encuentren dentro de los límites de la normalidad.

Inhibidores potentes de los transportadores de ENT1, CNT3 y BCRP

A nivel de la absorción de la cladribina, la única vía de interacción posible de importancia clínica sería la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP o ABCG2). La inhibición de la BCRP en el tubo digestivo puede aumentar la biodisponibilidad oral y la exposición sistémica de la cladribina. Entre los inhibidores conocidos de la BCRP, que pueden alterar las propiedades farmacocinéticas de sustratos de la BCRP en un 20% *in vivo*, se encuentra el eltrombopag.

Los estudios *in vitro* indican que la cladribina es un sustrato de las proteínas de transporte del nucleósido equilibrativo (ENT1) y el nucleósido concentrativo (CNT3). Por consiguiente, los inhibidores potentes de los transportadores de ENT1 y CNT3, como dilazep, nifedipina, nimodipina, cilostazol, sulindaco o recepina, pueden, en teoría, alterar la biodisponibilidad, la distribución intracelular y la eliminación renal de la cladribina. No obstante, los efectos netos en términos de posibles alteraciones de la exposición a la cladribina son difíciles de predecir.

Aunque se desconoce la importancia clínica de estas interacciones, se reco-

mienda evitar la administración simultánea de inhibidores potentes de ENT1, CNT3 o BCRP durante el tratamiento de 4-5 días con cladribina. Si esto no fuera posible, debe plantearse la selección de otros medicamentos alternativos para su administración simultánea, que carezcan de propiedades de inhibición de los transportadores de ENT1, CNT3 o BCRP, o en los que estas propiedades sean mínimas. Si esto no es posible, se recomienda la disminución de la dosis hasta la mínima dosis obligatoria de los medicamentos que contengan estos compuestos, la separación del momento de administración y la vigilancia estricta del paciente.

Inductores potentes de los transportadores BCRP y 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. Se debe considerar una posible disminución de la exposición a la cladribina en caso de administración simultánea de inductores potentes de los transportadores BCRP (p. ej., 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 pudieran engendrar hijos con respecto a la posibilidad de riesgos graves para el feto y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

En las mujeres en edad fértil, debe descartarse un embarazo antes del inicio de EURIT[®] 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 EURIT[®] deben suspender el tratamiento.

Dado que la cladribina interfiere con la síntesis del ADN, son de prever efectos adversos sobre la gametogénesis humana (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Por lo tanto, los pacientes varones deben tomar precauciones a fin de evitar el embarazo de su pareja durante el tratamiento con cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis.

Embarazo

Teniendo en cuenta los datos derivados de la experiencia en humanos con otras sustancias inhibitorias de la síntesis de ADN, la cladribina podría causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). EURIT[®] está contraindicado en mujeres embarazadas (ver CONTRAINDICACIONES).

Lactancia

Se desconoce si la cladribina se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los niños alimentados con lactancia materna, durante el tratamiento con EURIT[®] 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 monos (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Dado que la cladribina interfiere con la síntesis del ADN, son de prever efectos adversos sobre la gametogénesis humana. Por lo tanto, los pacientes varones deben tomar precauciones 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 monos fueron los sistemas linfático y hematopoyético. Otros órganos diana tras una administración más prolongada (14 ciclos) de cladribina a monos por vía subcutánea fueron los riñones (cariomegalia 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 ADN 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 C₅₀ 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 monos por vía subcutánea.

En este ensayo, no se observó una incidencia aumentada de trastornos linfoproliferativos ni de tumores.

Aunque la cladribina puede tener potencial genotóxico, los datos a largo plazo en ratones y monos no proporcionaron indicios de un incremento relevante del riesgo de carcinogenicidad en los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

Si bien no se halló ningún efecto sobre la fertilidad de los ratones hembra, la función reproductiva ni las funciones generales de las crías, se demostró que la cladribina fue letal para el embrión cuando se administró a ratones hembra preñadas, y el compuesto fue teratógeno en ratones (también tras el tratamiento solamente de los machos) y conejos. Los efectos letales para el embrión y teratógenos observados son congruentes con los mecanismos farmacológicos de la cladribina. En un estudio de fertilidad en ratones macho, se observaron fetos malformados con agenesia de porciones de uno o ambos apéndices distales del húmero y/o fémur. La incidencia de fetos de ratón afectados en este estudio estuvo en el mismo intervalo de incidencia espontánea de amelia y focomelia en esta cepa de ratones. No obstante, teniendo en cuenta la genotoxicidad de la cladribina, no se pueden descartar efectos relacionados con una posible alteración genética de las células espermáticas en fase de diferenciación mediados por los machos.

La cladribina no afectó a la fertilidad de los ratones macho; sin embargo, los efectos testiculares observados fueron la disminución del peso de los testículos y el aumento de la cantidad de espermatozoides no móviles. En el mono también se observaron degeneración testicular y una disminución reversible de los espermatozoides con una motilidad progresiva rápida. Histológicamente, solo se observó degeneración testicular en un mono macho en un ensayo de toxicidad subcutánea de un año de duración.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas

La influencia de EURIT[®] sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de mayor relevancia clínica notificadas en los pacientes con esclerosis múltiple que recibieron cladribina en la dosis acumulada recomendada de 3,5 mg/kg a lo largo de dos años en los ensayos clínicos fueron linfopenia y herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue mayor durante el período de linfopenia de grado 3 o 4 (< 500 a 200 células/mm³ o < 200 células/mm³) que durante el tiempo en el que los pacientes no presentaron linfopenia de grado 3 o 4 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se describen en la siguiente lista se derivan del conjunto de datos de los ensayos clínicos sobre esclerosis múltiple en los que se utilizó cladribina por vía oral en monoterapia en una dosis acumulada de 3,5 mg/kg. La base de datos de seguridad de estos ensayos comprende 923 pacientes.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada en adelante:

Muy frecuentes (≥ 1/10)

Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)

Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)

Raras (≥ 1/10.000 a < 1/10000)

Muy raras (< 1/10.000)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Herpes oral, herpes zóster en dermatomas.

Muy raras: Tuberculosis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Linfopenia

Frecuentes: Disminución del recuento de neutrófilos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Linfopenia

En los ensayos clínicos, del 20% al 25% de los pacientes tratados con una dosis acumulada de cladribina de 3,5 mg/kg a lo largo de dos años en monoterapia presentaron linfopenia transitoria de grado 3 o 4. La linfopenia de grado 4 se observó en menos del 1% de los pacientes. La mayor proporción de pacientes con linfopenia de grado 3 o 4 se observó dos meses después de la primera dosis de cladribina de cada año (4,0% de los pacientes con linfopenia de grado 3 en el año 1 y 11,3% en el año 2, 0% de los pacientes con linfopenia de grado 4 en el año 1 y 0,4% en el año 2). Se prevé que en la mayoría de los pacientes se produzca la recuperación a recuentos de linfocitos normales o a linfopenia de grado 1 en un plazo de nueve meses.

Para reducir el riesgo de linfopenia grave, se deben realizar recuentos de linfocitos antes, durante y después del tratamiento con cladribina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) y seguir criterios estrictos para el inicio y la continuación del mismo (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Neoplasias malignas

En los ensayos clínicos y en el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una dosis acumulada de 3,5 mg/kg de cladribina oral, se observaron eventos correspondientes a neoplasias malignas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con cladribina (10 eventos en 3.414 años-pacientes [0,29 eventos por 100 años-pacientes]) que en los que recibieran placebo (3 eventos en 2.022 años-pacientes [0,15 eventos por 100 años-pacientes]) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de ANMAT: www.anmat.gov.ar

SOBREDOSIFICACION

Existe experiencia limitada con la sobredosis de cladribina por vía oral. Se sabe que la linfopenia es dependiente de la dosis (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS).

En especial, se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros hematológicos en los pacientes que han estado expuestos a una sobredosis de cladribina.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247. HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. Conservar en su envase original para proteger de la humedad.

PRESENTACIONES

EURIT[®] está disponible en envases conteniendo 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.387

Laboratorios RICHMOND cuenta con el programa llamado Empatícemos dirigido a pacientes de esclerosis múltiple.

Datos de contacto:

0800-777-7224

empatícemos@richmondlab.com

ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIEGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires. Director Técnico: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaboración: Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A. Ruta Panamericana Km 36,5, Garín, Provincia de Buenos Aires. Donato, Zurlo & CIA S.R.L. Virgilio 844/56. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Acondicionado primario y secundario: Donato, Zurlo & CIA S.R.L.

Fecha de última revisión: 05/02/21



Laboratorios RICHMOND



Este Medicamento es Libre de Gluten