

**MERCK**

**MAVENCLAD<sup>®</sup>**  
**cladribina**

**Merck S/A**  
**Bula para o profissional de saúde**

**Comprimidos 10 mg**

**MAVENCLAD<sup>®</sup>**  
**cladribina****APRESENTAÇÕES**

Blister fixado em uma cartela de papelão e acondicionado em cartucho resistente à abertura por crianças.

Apresentação com 1 comprimido de 10 mg.

**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

cladribina – 10 mg

Excipientes: sorbitol, estearato de magnésio, hidroxipropilbetaciclodextrina

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

MAVENCLAD<sup>®</sup> é indicado para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente altamente ativa, conforme definido por características clínicas ou de imagem (ver “Resultados de eficácia”).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia e a segurança da cladribina oral foram avaliadas em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (CLARITY) em 1.326 pacientes com EM remitente-recorrente. Os objetivos do estudo foram avaliar a eficácia da cladribina em relação ao placebo na redução da taxa anualizada de surtos (TAS) (endpoint primário), no atraso da progressão da incapacidade e na diminuição de lesões ativas medidas por ressonância

Os pacientes receberam placebo (n = 437) ou uma dose cumulativa de cladribina de 3,5 mg/kg (n = 433) ou 5,25 mg/kg de peso corporal (n = 456) durante o período de estudo de 96 semanas (2 anos), em 2 ciclos de tratamento. Os pacientes randomizados para a dose cumulativa de 3,5 mg/kg receberam um primeiro ciclo de tratamento nas semanas 1 e 5 do primeiro ano e um segundo ciclo de tratamento nas semanas 1 e 5 do segundo ano. Pacientes randomizados para a dose cumulativa de 5,25 mg/kg receberam um tratamento adicional nas semanas 9 e 13 do primeiro ano. A maioria dos pacientes nos grupos placebo (87,0%) e nos grupos de tratamento com cladribina 3,5 mg/kg (91,9%) e 5,25 mg/kg (89,0%) completaram todas as 96 semanas do estudo.

Para entrarem no estudo, os pacientes deveriam ter apresentado pelo menos 1 surto nos últimos 12 meses. Na população geral do estudo, a mediana de idades foi de 39 anos (intervalo de 18 a 65) e a relação entre mulheres e homens foi de, aproximadamente, 2:1. A duração média da EM antes da entrada no estudo foi de 8,7 anos e a mediana da incapacidade neurológica inicial com base na pontuação da Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS *Expanded Disability Status Scale*) de todos os grupos de tratamento foi de 3,0 (intervalo de 0 a 6,0). Mais de dois terços dos pacientes do estudo não haviam recebido qualquer outra droga modificadora de doença (DMD) para EM. Os pacientes restantes foram

pré-tratados com betainterferona 1a, betainterferona 1b, acetato de glatirâmer ou natalizumabe.

Os pacientes com EM remittente-recorrente que receberam cladribina 3,5 mg/kg apresentaram melhoras estatisticamente significativas na taxa anualizada de surtos, na proporção de pacientes livre de surtos em 96 semanas, na proporção de pacientes livres de incapacidade sustentada ao longo de 96 semanas e no tempo até progressão no EDSS confirmada em 3 meses, em comparação aos pacientes recebendo placebo (ver Tabela 3).

<b>Tabela 3 Resultados clínicos do estudo CLARITY (96 semanas)</b>			
Parâmetro	Placebo (n = 437)	Dose cumulativa de cladribina	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Taxa anualizada de surtos (95% de IC)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14 (0,12; 0,17) p < 0.001*	0,15 (0,12; 0,17) p < 0.001*
Redução relativa (cladribina vs. placebo)		57,6%	54,5%
Proporção de pacientes livres de surto durante 96 semanas	60,9%	79,7%	78,9%
Tempo de progressão no EDSS confirmada em 3 meses, 10º percentil (meses)	10,8	13,6	13,6
Hazard Ratio (95% de IC)		0,67* (0,48; 0,93) p = 0.018	0,69* (0,49; 0,96) p = 0.026

\* p < 0,001 em comparação ao placebo

Além disso, o grupo de tratamento com cladribina 3,5mg/kg teve resultados melhores e estatisticamente significativos em relação ao placebo quanto ao número e redução relativa de lesões em T1 Gd+, lesões ativas em T2 e lesões únicas combinadas, conforme demonstrado por RMN do encéfalo durante as 96 semanas do estudo. Comparados aos pacientes do grupo placebo, o grupo de tratamento com cladribina 3,5mg/kg teve redução relativa de 86% no número médio de lesões em T1 Gd+ (valores médios de lesões ajustados para os grupos de 3,5mg/kg e de placebo foram 0,12 e 0,91 respectivamente), redução relativa de 73% no número médio de lesões ativas em T2 (valores médios ajustados para cladribina 3,5 mg/kg e placebo: 0,38 e 1,43, respectivamente) e 74% de redução relativa no número médio de lesões únicas combinadas por paciente por exame (valores médios ajustados para cladribina 3,5 mg/kg e placebo: 0,43 e 1,72, respectivamente) (p < 0,001 entre todos os 3 resultados de RMN).

Uma análise *post-hoc* do tempo de progressão no EDSS confirmada em 6 meses mostrou uma redução do risco de progressão da incapacidade de 47% no grupo cladribina 3,5 mg/kg em comparação com o placebo (razão de risco = 0,53, IC 95% [0,36; 0,79], p < 0,05); no grupo placebo, o 10º percentil foi atingido em 245 dias, o qual não foi atingido no grupo cladribina de 3,5 mg/kg durante o período do estudo.

Conforme apresentado na Tabela 3 acima, as doses cumulativas mais elevadas não acrescentaram quaisquer benefícios clinicamente significativos, porém foram associadas a uma maior incidência de linfopenia ≥ grau 3 (44,9% no grupo 5,25 mg/kg vs. 25,6% no grupo 3,5 mg/kg).

Os pacientes que completaram o estudo CLARITY puderam ser inscritos no CLARITY Extension, um estudo de extensão, em que 806 pacientes receberam placebo ou uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg de cladribina (em um regime similar ao utilizado em CLARITY) durante o período do estudo de 96 semanas. O objetivo primário deste estudo foi a segurança, enquanto que os endpoints de eficácia foram exploratórios.

A consistência do efeito na redução da frequência de surtos e no atraso da progressão de incapacidade em pacientes que receberam a dose de 3,5 mg/kg ao longo de 2 anos foi mantida nos anos 3 e 4 (ver “Posologia e modo de usar”).

### **Eficácia em pacientes com alta atividade da doença**

Foram realizadas análises *post-hoc* da eficácia em subgrupos para pacientes com alta atividade da doença tratados com cladribina oral na dose cumulativa recomendada de 3,5 mg/kg. Estes incluíram:

- pacientes com 1 surto no ano precedente e, pelo menos, 1 lesão em T1 Gd+ ou 9 ou mais lesões em T2, enquanto em tratamento com outras DMDs,
- pacientes com 2 ou mais surtos no ano precedente, em tratamento com DMDs ou não.

Nas análises dos dados de CLARITY, observou-se um efeito consistente do tratamento nos surtos, tendo a taxa anual de surtos variado entre 0,16 e 0,18 nos grupos da cladribina e entre 0,47 e 0,50 no grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). Em comparação com a população global, observou-se um efeito maior no tempo até à incapacidade mantida aos 6 meses, sendo que a cladribina reduziu o risco de progressão da incapacidade em 82% (razão de risco = 0,18, IC 95% [0,07; 0,47]). No grupo placebo, o percentil 10 para a progressão da incapacidade foi atingido num período entre 16 e 23 semanas, enquanto que nos grupos da cladribina o mesmo não foi atingido durante todo o período do estudo.

### **Esclerose múltipla secundária progressiva com recidivas**

Um estudo de suporte em pacientes tratados com cladribina em terapêutica de associação com betainterferona *versus* placebo + betainterferona também incluiu um número limitado de pacientes com EM secundária progressiva (26 pacientes). Nestes pacientes o tratamento com cladribina 3,5 mg/kg resultou numa redução da taxa anual de surto em comparação com o placebo (0,03 *versus* 0,30, razão do risco: 0,11;  $p < 0,05$ ). Não houve diferença na taxa anual de surto entre os pacientes com EM recidivante-remitente e os pacientes com EM secundária progressiva com recidivas. Não foi possível demonstrar um efeito na progressão da incapacidade em nenhum dos subgrupos.

Os pacientes com EM secundária progressiva foram excluídos do estudo CLARITY. Contudo, uma análise *post-hoc* de uma coorte mista, incluindo pacientes de CLARITY e ONWARD, definidos de acordo com uma pontuação de EDSS inicial  $\geq 3,5$  como um indicador de EM secundária progressiva, revelou uma redução semelhante na taxa anual de surto em comparação com os pacientes com uma pontuação de EDSS inferior a 3.

### **Referências**

- Giovannoni G et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:416-426.
- Giovannoni G et al. Clinical Efficacy of Cladribine Tablets in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Final Results from the 120-Week Phase IIIb Extension Trial to the CLARITY Study. *Neurology* April 5, 2016 vol. 86 no. 16 Supplement P3-028.
- Giovannoni G et al. Safety and Efficacy of Oral Cladribine in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the 96 Week Phase IIIb Extension Trial to the CLARITY *Neurology* February 12, 2013 vol. 80 no. 7 Supplement P07-119.

- A Phase 2 Study of Cladribine Add-on to Interferon-beta (IFN-beta) Therapy in Multiple Sclerosis (MS) Subjects With Active Disease (ONWARD). Clinical Trials <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00436826?term=cladribine&cond=%22Multiple+Sclerosis%22&rank=2> Accessed May 5, 2016.
- Efficacy of Cladribine Tablets as Add-On to IFN-beta Therapy in Patients with Active Relapsing MS: Final Results from the Phase II ONWARD Study. American Academy of Neurology Meeting Abstracts. 2016. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/9728> Accessed May 10, 2016.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### MECANISMO DE AÇÃO

A cladribina é um nucleosídeo análogo da desoxiadenosina. Uma substituição de um átomo de cloro no anel de purina faz com que a molécula de Cladribina torne-se resistente à degradação pela adenosina deaminase (ADA), aumentando o período de residência intracelular do pró-fármaco cladribina. A fosforilação subsequente da cladribina em sua forma ativa de trifosfato, 2-cloro-desoxiadenosina-trifosfato (Cd-ATP), é obtida de forma particularmente eficiente nos linfócitos, devido aos seus níveis altos de desoxicitidina cinase (DCK) e relativamente baixos de 5'-nucleotidase (5'-NTase). Uma razão elevada de DCK para 5'-NTase favorece o acúmulo de Cd-ATP, tornando os linfócitos particularmente suscetíveis à morte celular. Por possuírem uma razão de DCK/5'-NTase mais baixa, as outras células derivadas da medula óssea são menos afetadas do que os linfócitos. A DCK é a enzima limitante da velocidade de conversão do pró-fármaco da cladribina em sua forma de trifosfato ativo, levando à depleção seletiva de células T e B em divisão e em repouso.

O principal mecanismo de indução da apoptose da Cd-ATP tem ações diretas e indiretas na síntese de DNA e na função mitocondrial. Nas células em divisão, a Cd-ATP interfere com a síntese de DNA através da inibição de ribonucleotídeo redutase e compete com a desoxiadenosina trifosfato na incorporação no DNA através da DNA polimerase. Nas células em repouso, a cladribina provoca quebras nas cadeias simples de DNA, consumo rápido de dinucleotídeos de nicotinamida adenina, depleção de ATP e morte celular. Existe evidência de que a cladribina também pode causar apoptose direta dependente e independente de caspases através da liberação do citocromo c e do fator de indução de apoptose no citosol de células em repouso.

A EM envolve uma cadeia complexa de eventos em que diferentes tipos de células imunes, incluindo células T e B autorreativas, desempenham um papel essencial. O mecanismo pelo qual a cladribina exerce seus efeitos terapêuticos na EM não está totalmente elucidado, porém seu efeito predominante sobre os linfócitos T e B é possivelmente capaz de interromper a cascata de eventos imunes fundamentais para a EM.

Variações nos níveis de expressão de DCK e 5'-NTases entre os subtipos de células imunes podem explicar diferenças na sensibilidade das células imunes à cladribina. Devido a esses níveis de expressão, as células do sistema imune inato são menos afetadas do que as células do sistema imune adaptativo.

#### FARMACODINÂMICA

A cladribina mostrou exercer efeitos de longa duração por ter como alvo principal os linfócitos e processos autoimunes envolvidos na fisiopatologia da EM.

Ao longo dos estudos, a maior proporção de pacientes com linfopenia de grau 3 ou 4 (< 500 a 200 células/mm<sup>3</sup> ou < 200 células/mm<sup>3</sup>) foi observada 2 meses após a primeira dose de

cladribina em cada ano, indicando um intervalo de tempo entre as concentrações plasmáticas de cladribina e os efeitos hematológicos máximos.

Nos estudos clínicos, os dados com a dose cumulativa proposta de 3,5 mg/kg de peso corporal mostraram uma melhora gradual nas contagens medianas de linfócitos, que retornaram aos valores normais na semana 84 após a primeira dose de cladribina (aproximadamente 30 semanas após a última dose de cladribina). Em mais de 75% dos pacientes, as contagens de linfócitos retornaram aos valores normais na semana 144 a partir da primeira dose de cladribina (aproximadamente 90 semanas após a última dose de cladribina).

O tratamento com cladribina oral provoca reduções rápidas das células T CD4+ e CD8+ em circulação. As células T CD8+ apresentam uma diminuição menos pronunciada e uma recuperação mais rápida do que as células T CD4+, resultando em uma diminuição temporária da razão entre de CD4 a CD8. A cladribina causa uma redução das células B CD19+ e das células *natural killer* CD16+/CD56+, que também se recuperam mais rapidamente do que as células T CD4+.

## FARMACOCINÉTICA

Cladribina é um pró-fármaco que deve ser fosforilado intracelularmente para se tornar biologicamente ativo. A farmacocinética da cladribina foi estudada após administração oral e intravenosa em pacientes com EM e pacientes com neoplasias e em sistemas *in vitro*.

### Absorção

Após administração oral, a cladribina é rapidamente absorvida. A administração de 10 mg de cladribina resultou em uma C<sub>max</sub> média entre 22 a 29 ng/mL, e em uma AUC média correspondente no intervalo de 80 a 101 ng•h/ml (médias aritméticas de vários estudos).

Quando a cladribina oral foi administrada em jejum, a T<sub>max</sub> mediana foi de 0,5 h (intervalo de 0,5 a 1,5 h). Quando administrada com uma refeição rica em gorduras, a absorção da cladribina foi retardada (T<sub>max</sub> mediana de 1,5 h, intervalo de 1 a 3 h) e a C<sub>max</sub> foi reduzida em 29% (com base na média geométrica), enquanto que a AUC permaneceu inalterada. A biodisponibilidade de 10 mg de cladribina oral foi de aproximadamente 40%.

### Distribuição

O volume de distribuição é grande, indicando extensa distribuição tecidual e captação intracelular. Os estudos revelaram um volume médio de distribuição da cladribina no intervalo de 480 a 490 l. A ligação às proteínas plasmáticas da cladribina é de 20% e independente da concentração plasmática.

A distribuição da cladribina entre as membranas biológicas é facilitada por várias proteínas de transporte, incluindo ENT1, CNT3 e BCRP.

Estudos *in vitro* revelaram que o efluxo de cladribina é apenas minimamente relacionado ao P-gp. Não são esperadas interações clinicamente relevantes com inibidores de P-gp. As consequências potenciais da indução da P-gp sobre a biodisponibilidade de cladribina não foram formalmente estudadas.

Estudos *in vitro* revelaram uma captação insignificante da cladribina mediada pelo transportador no interior de hepatócitos humanos.

A cladribina possui potencial para atravessar a barreira hematoencefálica. Um pequeno estudo em pacientes oncológicos demonstrou relação de líquido cefalorraquidiano/concentração plasmática de aproximadamente 0,25.

A cladribina e/ou seus metabólitos fosforilados são acumulados e retidos em linfócitos humanos de forma considerável. *In vitro*, as razões encontradas de acumulação intracelular em relação à extracelular foram de aproximadamente 30 a 40, apenas 1 hora após a exposição à cladribina.

### **Biotransformação**

O metabolismo da cladribina foi estudado em pacientes com EM após a administração de um único comprimido de 10 mg e de uma única dose intravenosa de 3 mg. Após a administração oral e intravenosa, o composto precursor da cladribina foi o principal componente presente no plasma e na urina. O metabólito 2-cloroadenina foi o menor metabólito, tanto no plasma quanto na urina, por exemplo, sendo responsável somente por  $\leq 3\%$  da exposição plasmática ao fármaco de origem após a administração oral. Foram encontrados apenas vestígios de outros metabolitos no plasma e na urina.

Em sistemas hepáticos *in vitro*, observou-se um metabolismo insignificante da cladribina (pelo menos 90% era de cladribina inalterada).

A cladribina não é um substrato relevante para as enzimas do citocromo P450 e não apresenta potencial significativo para atuar como inibidor das CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Não são esperados efeitos clinicamente significativos sobre a farmacocinética ou exposição da cladribina decorrentes da inibição dessas enzimas ou polimorfismos genéticos (por exemplo, CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2C19). A cladribina não possui nenhum efeito indutivo clinicamente significativo sobre as enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.<sup>132</sup>

Após entrar nas células alvo, a cladribina é fosforilada ao monofosfato de cladribina (Cd-AMP) pela DCK (e também pela desoxiguanosina quinase na mitocôndria). Cd-AMP é ainda fosforilada ao difosfato de cladribina (Cd-ADP) e trifosfato de cladribina (Cd-ATP). A defosforilação e a desativação de Cd-AMP são catalisadas pela 5'-NTase citoplásmica. Em um estudo da farmacocinética intracelular de Cd-AMP e Cd-ATP em pacientes com leucemia mieloide crônica, os níveis de Cd-ATP foram aproximadamente metade dos níveis de Cd-AMP.

A meia-vida intracelular de Cd-AMP foi de 15 h. A meia-vida intracelular de Cd-ATP foi de 10 h.

### **Eliminação**

Com base nos dados farmacocinéticos populacionais agrupados de vários estudos, os valores medianos da eliminação foram de 22,2 l/h para depuração renal e de 23,4 l/h para depuração não renal. A depuração renal excedeu a taxa de filtração glomerular, indicando uma secreção tubular renal ativa da cladribina.

A parte não renal da eliminação de cladribina (aproximadamente 50%) consiste em metabolismo hepático insignificante e distribuição e captação intracelulares extensas da substância ativa cladribina (Cd-ATP) no compartimento intracelular previsto (ou seja, os linfócitos) e na eliminação subsequente de Cd-ATP intracelular, de acordo com o ciclo de vida e vias de eliminação dessas células.

A meia-vida terminal estimada de um paciente típico da análise da farmacocinética populacional é de aproximadamente 1 dia. No entanto, isto não resulta em nenhum acúmulo do medicamento após uma dose diária, pois esta meia-vida é responsável apenas por uma pequena proporção da AUC.

### **Dependência da dose e do tempo**

Após administração oral da cladribina em um intervalo posológico de 3 a 20 mg, a C<sub>max</sub> e a AUC aumentaram de forma proporcional à dose, sugerindo que a absorção não é afetada pelos processos limitados à taxa ou à capacidade até uma dose oral de 20 mg.

Não se observou uma acumulação significativa da concentração de cladribina no plasma após administração repetida. Não existe qualquer indicação de que a farmacocinética da cladribina possa alterar-se de maneira dependente do tempo após administração repetida

### **Populações especiais**

Não foram realizados estudos para avaliar a farmacocinética da cladribina em pacientes idosos ou pediátricos com EM ou em indivíduos com insuficiência renal ou hepática.

Uma análise cinética populacional não revelou nenhum efeito da idade (intervalo de 18 a 65 anos) ou do sexo na farmacocinética da cladribina.

### **Insuficiência renal**

A depuração renal da cladribina demonstrou ser dependente da depuração da creatinina. Com base em uma análise de farmacocinética populacional, incluindo pacientes com função renal normal e com insuficiência renal leve (CL<sub>cr</sub> = 60 ml/min), é esperada que a depuração total em pacientes com insuficiência renal leve diminua moderadamente, originando um aumento da exposição de 25%.

A diminuição prevista na depuração de cladribina é de 30% em pacientes com insuficiência renal moderada (CL<sub>cr</sub> = 40 ml/min) e de 40% em pacientes com insuficiência renal grave (CL<sub>cr</sub> = 20 ml/min).

### **Insuficiência hepática**

O papel da função hepática para a eliminação da cladribina é considerado insignificante.

### **Interações farmacocinéticas**

Um estudo de interação medicamentosa em pacientes com EM demonstrou que a biodisponibilidade de 10 mg de cladribina oral não foi alterada quando administrada concomitantemente com pantoprazol.

## **DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA**

A avaliação não clínica, farmacológica e toxicológica, de segurança de cladribina em modelos animais relevantes para a avaliação de segurança de cladribina não produziu resultados significativos além daqueles previsíveis do mecanismo farmacológico da cladribina. Os principais órgãos alvo identificados nos estudos de toxicidade de dose repetida pelas vias parenterais (intravenosa ou subcutânea) de até uma duração de 1 ano em camundongos e macacos foram o sistema linfóide e hematopoiético. Outros órgãos alvo após uma administração mais prolongada (14 ciclos) de cladribina em macacos por via subcutânea foram os rins (cariomegalia do epitélio tubular renal), as suprarrenais (atrofia do córtex e vacuolização diminuída), o trato gastrointestinal (atrofia da mucosa) e os testículos. Efeitos sobre os rins também foram observados em camundongos.

## **Mutagenicidade**

A cladribina é incorporada nas cadeias de DNA e inibe a síntese e reparação do DNA. A cladribina não induziu mutação de genes em células de bactérias ou de mamíferos, mas foi clastogênica, causando lesão cromossômica em células dos mamíferos *in vitro* em uma concentração 17 vezes superior à  $C_{max}$  clínica esperada. A clastogenicidade *in vivo* em camundongos foi detectada com 10 mg/kg, que foi a dose mais baixa testada.

## **Carcinogenicidade**

O potencial carcinogênico da cladribina foi avaliado em um estudo em longo prazo de 22 meses com administração subcutânea em camundongos e em um estudo em curto prazo de 26 semanas por via oral em camundongos transgênicos.

- No estudo de carcinogenicidade em longo prazo em camundongos, a dose mais elevada utilizada foi de 10 mg/kg, que foi observada como sendo genotóxica no estudo de micronúcleo do camundongo (equivalente a aproximadamente 16 vezes a exposição humana prevista na AUC em pacientes tratados com a dose máxima diária de 20 mg de cladribina). Não se observou em camundongos aumento da incidência de distúrbios linfoproliferativos ou outros tipos de tumores (além de tumores da glândula de Harder, predominantemente adenomas). Os tumores da glândula de Harder não são considerados como sendo de relevância clínica, uma vez que humanos não possuem estruturas anatômicas comparáveis.
- No estudo de carcinogenicidade em curto prazo em camundongos Tg rasH2, não se observou aumento relacionado à cladribina na incidência de distúrbios linfoproliferativos ou outros tipos de tumor em qualquer uma das doses estudadas até 30 mg/kg por dia. A exposição à cladribina em camundongos mostrou que a AUC da cladribina com 30 mg/kg por dia é de aproximadamente 25 vezes a exposição humana prevista em pacientes que recebem a dose máxima diária de 20 mg de cladribina. Além disso, a comparação da exposição cumulativa em camundongos versus a exposição cumulativa projetada em pacientes que recebem 3,5 mg de cladribina por kg de peso corpóreo de acordo com o regime de tratamento proposto de cladribina ao longo de 2 anos resultou em uma diferença muito maior, de 43 vezes.

A cladribina também foi avaliada em um estudo de 1 ano com macacos por via subcutânea. Nenhum aumento de incidência nos distúrbios linfoproliferativos e nenhum tumor foi observado neste estudo.

Embora a cladribina possa apresentar potencial para genotoxicidade, os dados em longo prazo em camundongos e macacos não forneceram evidência de um aumento relevante do risco de carcinogenicidade em humanos.

## **Toxicidade reprodutiva**

Embora não se tenham verificado efeitos sobre a fertilidade de fêmeas, função reprodutora ou desempenho geral da prole, a cladribina demonstrou ser embrioletal quando administrada a camundongos fêmeas prenhes e o composto foi teratogênico em camundongos (também após o tratamento apenas dos machos) e coelhos. Os efeitos embrioletais e teratogênicos observados são consistentes com o mecanismo farmacológico da cladribina. Em um estudo de fertilidade em camundongos machos, observaram-se fetos com malformações com agenesia de porções do(s) apêndice(s) distal(is) do úmero e/ou do fêmur. A incidência de fetos de camundongos afetados neste estudo foi da mesma ordem da incidência espontânea de amelia e focomelia nessa cepa de camundongos. Contudo, considerando a genotoxicidade da

cladribina, não podem ser excluídos efeitos mediados de machos relacionados com a alteração genética potencial de células espermáticas em diferenciação.

A cladribina não afetou a fertilidade dos camundongos machos, porém foram identificados efeitos testiculares: redução dos pesos testiculares e aumento no número de espermatozoides sem motilidade. Degeneração testicular e diminuição reversível de espermatozoides com motilidade progressiva rápida também foram observadas em macacos. Histologicamente, a degeneração testicular foi observada somente em um macaco macho em um estudo de toxicidade subcutânea de 1 ano.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à cladribina ou a qualquer um dos excipientes do comprimido.

Infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Infecção crônica ativa (tuberculose ou hepatite).

Início do tratamento com cladribina em pacientes imunocomprometidos, incluindo pacientes atualmente recebendo terapia com imunossuppressores ou mielossuppressores (ver “Interações medicamentosas”).

Malignidade ativa.

Insuficiência renal moderada ou grave (depuração da creatinina < 60 ml/min) (ver “Farmacocinética”).

**Gravidez e lactação: MAVENCLAD® é contraindicado em mulheres grávidas.**

**Categoria de risco X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento** (ver “Gravidez e lactação”).

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Monitoramento hematológico

O modo de ação de MAVENCLAD® está estreitamente ligado a uma redução na contagem de linfócitos. O efeito sobre a contagem de linfócitos é dose-dependente. Nos estudos clínicos também foram observadas reduções na contagem de neutrófilos, na contagem de hemácias, no hematócrito, na hemoglobina ou na contagem de plaquetas em comparação aos valores basais, embora esses parâmetros geralmente tenham permanecido dentro dos limites da normalidade.

Reações adversas hematológicas aditivas podem ser esperadas caso a cladribina seja administrada antes ou concomitantemente com outras substâncias que afetam o perfil hematológico (ver “Interações medicamentosas”).

As contagens de linfócito devem ser realizadas:

- antes do início de MAVENCLAD® no ano 1,
- antes do início de MAVENCLAD® no ano 2,
- 2 e 6 meses após o início do tratamento em cada ano do tratamento. Caso a contagem de linfócitos esteja abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>, ela deve ser ativamente monitorada até que os valores aumentem novamente.

Para decisões de tratamento com base nas contagens de linfócito do paciente, ver “Posologia e modo de usar” e o item “Infecções”, abaixo.

##### Infecções

A cladribina pode reduzir as defesas imunológicas do organismo e pode aumentar a probabilidade de infecções. Infecções graves, severas e oportunistas – incluindo eventos com desfecho fatal – foram observadas no tratamento com MAVENCLAD®. Infecções por HIV, tuberculose ativa e hepatite ativa devem ser excluídas antes do início da cladribina (ver “Contraindicações”).

Infecções latentes podem ser ativadas, incluindo tuberculose ou hepatite. Portanto, a triagem para infecções latentes, em particular tuberculose e hepatite B e C, deve ser realizada antes do início do tratamento no ano 1 e no ano 2. O início do MAVENCLAD<sup>®</sup> deve ser adiado até a infecção ter sido adequadamente tratada.

Um adiamento no início da cladribina também deve ser considerado em pacientes com uma infecção aguda até que esta esteja completamente controlada.

Recomenda-se atenção especial em pacientes que não possuem histórico de exposição ao vírus da *Varicella zoster*. Recomenda-se a vacinação de pacientes com anticorpos negativos antes do início do tratamento com cladribina. O início do tratamento com MAVENCLAD<sup>®</sup> deve ser adiado durante 4 a 6 semanas para permitir que ocorra o efeito completo da vacinação.

A incidência de *Herpes zoster* aumentou em pacientes tratados com cladribina. Caso as contagens de linfócitos diminuam para menos de 200 células/mm<sup>3</sup>, deve ser considerada profilaxia para herpes de acordo com a prática padrão local durante o período de linfopenia de grau 4 (ver “Reações adversas”).

Pacientes com contagem de linfócitos abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup> devem ser ativamente monitorados para sinais e sintomas sugestivos de infecções, em particular *Herpes zoster*. Caso estes sinais e sintomas ocorram, um tratamento anti-infeccioso deve ser iniciado, conforme a indicação clínica. A interrupção ou adiamento de MAVENCLAD<sup>®</sup> podem ser considerados até a resolução adequada da infecção.

Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) foram relatados com a cladribina parenteral em pacientes tratados para leucemia de células pilosas com um regime de tratamento diferente.

Nenhum caso de LEMP foi notificado na base de dados do estudo clínico da cladribina na EM (1.976 pacientes, 8.650 pacientes/ano). No entanto, a realização de exame de imagem por ressonância magnética (RMN) basal deve ser considerada antes do início de MAVENCLAD<sup>®</sup> (geralmente em um período de 3 meses). Isto é particularmente recomendado naqueles pacientes que tenham feito uso de DMDs com risco de LEMP.

### **Neoplasias malignas**

Em estudos clínicos, eventos de malignidade foram observados mais frequentemente em pacientes tratados com cladribina em comparação aos pacientes que receberam placebo.

MAVENCLAD<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com EM portadores de neoplasias malignas ativas. Avaliação individual da relação risco/benefício deve ser realizada antes do início de MAVENCLAD<sup>®</sup> em pacientes com história prévia de neoplasia maligna. Pacientes tratados com MAVENCLAD<sup>®</sup> devem ser orientados a seguirem as diretrizes padrão de triagem de câncer.

### **Lesão hepática**

Lesões hepáticas, incluindo casos graves, foram relatadas de forma incomum em pacientes tratados com MAVENCLAD<sup>®</sup>, especialmente naqueles com histórico de alteração da função hepática. Os pacientes devem ter seus níveis séricos de aminotransferases, fosfatase alcalina e bilirrubina total avaliados antes do início do tratamento no ano 1 e no ano 2. Se um paciente desenvolver sinais clínicos, incluindo elevações inexplicáveis das enzimas hepáticas ou sintomas sugestivos de disfunção hepática (por exemplo, náusea inexplicada, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia e/ou urina escura), as transaminases séricas e a bilirrubina total devem ser dosadas imediatamente e o tratamento com MAVENCLAD<sup>®</sup> interrompido ou descontinuado, o que for mais apropriado.

### **Contraceção**

Antes do início do tratamento, tanto no ano 1 quanto no ano 2, as mulheres com potencial para engravidar e os homens que podem potencialmente ter um filho devem ser aconselhados com relação ao risco potencial grave para o feto e à necessidade de métodos contraceptivos eficazes (ver “Gravidez e lactação”).

Mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar por meio de métodos contraceptivos eficazes durante tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose (ver “Interações medicamentosas”).

Pacientes do sexo masculino devem tomar precauções para evitar engravidar sua parceira durante tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose.

### **Transfusões de sangue**

Em pacientes que necessitam de transfusão de sangue, a irradiação dos componentes celulares sanguíneos é recomendada antes da administração, para evitar a doença do enxerto contra hospedeiro relacionada à transfusão. Recomenda-se consulta a um hematologista.

### **Mudança de tratamento para cladribina ou desta para outro**

Em pacientes que foram anteriormente tratados com agentes imunomoduladores ou imunossupressores, devem ser considerados o modo de ação e a duração do efeito do outro medicamento antes do início de MAVENCLAD<sup>®</sup>. Um efeito aditivo potencial no sistema imune também deve ser considerado quando estes agentes são utilizados após o tratamento com MAVENCLAD<sup>®</sup> (ver “Interações medicamentosas”).

Ao se mudar de um agente de EM com risco de LEMP, recomenda-se realizar uma RMN encefálica basal (ver o item “Infecções”, acima).

### **População pediátrica**

A segurança e eficácia de MAVENCLAD<sup>®</sup> em pacientes pediátricos com EM não foram estabelecidas.

### **Idosos**

Estudos clínicos com cladribina oral não incluíram pacientes com mais de 65 anos de idade; portanto, não se sabe se eles respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens.

Recomenda-se cautela quando MAVENCLAD<sup>®</sup> for utilizado em pacientes idosos, levando em consideração a maior frequência potencial da diminuição da função hepática ou renal, doenças concomitantes e outros tratamentos medicamentosos.

### **Insuficiência renal**

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal.

Em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina de 60 a 89 ml/min), nenhum ajuste de dose é considerado necessário (ver “Farmacocinética”).

A segurança e eficácia em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave não foram estabelecidas. Portanto, MAVENCLAD<sup>®</sup> é contraindicado nesses pacientes (ver “Contraindicações”).

### **Insuficiência hepática**

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Embora a importância da função hepática para a eliminação da cladribina seja considerada insignificante (ver “Farmacocinética”), na ausência de dados, o uso de MAVENCLAD<sup>®</sup> não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classificação de Child-Pugh de > 6).

### **Intolerância à frutose**

**Atenção: contém sorbitol.**

Portanto, o uso de MAVENCLAD<sup>®</sup> não é recomendado em pacientes com intolerância à frutose.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

MAVENCLAD<sup>®</sup> não possui nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

### **Gravidez e lactação**

#### **Contraceção em homens e mulheres**

Antes do início do tratamento, tanto no ano 1 quanto no ano 2, as mulheres com potencial para engravidar e os homens que podem potencialmente ter um filho devem ser aconselhados em relação ao risco potencial grave para o feto e à necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes.

Em mulheres com potencial para engravidar, a gravidez deve ser excluída antes do início do MAVENCLAD<sup>®</sup> no ano 1 e no ano 2, e prevenida através da utilização de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose. As mulheres que utilizam contraceptivos hormonais com ação sistêmica devem adicionar um método de barreira durante o tratamento com cladribina e por pelo menos 4 semanas após a última dose em cada ano do tratamento (ver “Interações medicamentosas”). Mulheres que engravidarem durante terapêutica com MAVENCLAD<sup>®</sup> devem descontinuar o tratamento.

Como a cladribina interfere com a síntese de DNA, podem ser esperados efeitos adversos na gametogênese humana (ver “Dados de segurança pré-clínica”). Portanto, pacientes do sexo masculino devem tomar precauções para evitar engravidar sua parceira durante tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose.

#### **Gestação**

Com base na experiência em seres humanos com outras substâncias que inibem a síntese de DNA, a cladribina pode causar malformações congênitas quando administrada durante a gravidez.

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver “Dados de segurança pré-clínica”).

MAVENCLAD<sup>®</sup> é contraindicado em mulheres grávidas (ver “Contraindicações”).

**Categoria de risco X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

#### **Lactação**

Não se sabe se a cladribina é excretada no leite materno. Devido ao potencial de reações adversas graves nos lactentes, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com MAVENCLAD<sup>®</sup> e durante 1 semana após a última dose (ver “Contraindicações”).

## **Fertilidade**

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade ou função reprodutora da prole em camundongos. No entanto, efeitos testiculares foram observados em camundongos e macacos (ver “Dados de segurança pré-clínica”).

O efeito de cladribina na fertilidade masculina é desconhecido.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

MAVENCLAD<sup>®</sup> contém hidroxipropilbetaciclodextrina (hidroxipropilbetadex), que pode estar disponível para a formação de complexos com outros agentes, levando potencialmente a um aumento na biodisponibilidade desse produto (especialmente medicamentos com baixa solubilidade). Portanto, recomenda-se que a administração de qualquer outro medicamento por via oral seja separada da de MAVENCLAD<sup>®</sup> por um intervalo de pelo menos 3 horas, durante o número limitado de dias da administração da cladribina.

### **Medicamentos imunossupressores**

O início do tratamento com MAVENCLAD<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes imunocomprometidos, incluindo aqueles que recebem terapia imunossupressora ou mielossupressora, por exemplo, metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina ou uso crônico de corticosteroides, em virtude do risco de efeitos aditivos sobre o sistema imune (ver “Contraindicações”).

Terapia aguda em curto prazo de corticosteroides sistêmicos pode ser administrada durante tratamento com cladribina.

### **Outros medicamentos de modificação da doença**

O uso de MAVENCLAD<sup>®</sup> com betainterferona resulta em um aumento do risco de linfopenia. Não foram avaliadas a segurança e a eficácia de MAVENCLAD<sup>®</sup> em combinação com outros tratamentos modificadores da doença na EM. O tratamento concomitante não é recomendado.

### **Medicamentos hematotóxicos**

Devido à redução na contagem de linfócitos induzida pela cladribina, podem ser esperados efeitos adversos hematológicos aditivos caso MAVENCLAD<sup>®</sup> seja administrado antes ou de forma concomitante com outros agentes que afetam o perfil hematológico (por exemplo, carbamazepina). Um monitoramento cuidadoso dos parâmetros hematológicos é recomendado nesses casos.

### **Vacinas de microrganismos vivos ou vivos atenuados**

O tratamento com MAVENCLAD<sup>®</sup> não deve ser iniciado no período de 4 a 6 semanas após a vacinação de microrganismos vivos ou vivos atenuados, devido ao risco de infecção pela vacina ativa. A vacinação com microrganismos vivos ou vivos atenuados deve ser evitada durante e após o tratamento com MAVENCLAD<sup>®</sup> enquanto as contagens de leucócitos do paciente não estiverem dentro dos limites da normalidade.

### **Inibidores potentes dos transportadores ENT1, CNT3 e BCRP**

No nível de absorção da cladribina, a única via de interação possível de relevância clínica parece ser a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP ou ABCG2). A inibição da BCRP no trato gastrointestinal pode aumentar a biodisponibilidade oral e a exposição sistêmica de cladribina. Inibidores conhecidos da BCRP, que podem alterar a farmacocinética dos substratos da BCRP em 20% *in vivo* incluem o eltrombopague

Estudos *in vitro* indicam que a cladribina é um substrato das proteínas de transporte de nucleosídeos equilibrativos (ENT1) e do nucleosídeos concentrativos (CNT3). Consequentemente, a biodisponibilidade, distribuição intracelular e eliminação renal da cladribina podem teoricamente ser alteradas por inibidores potentes dos transportadores ENT1 e CNT3, como dilazepe, nifedipino, nimodipino, cilostazol, sulindaco ou reserpina. No entanto, os efeitos concretos em termos de alterações potenciais da exposição à cladribina são difíceis de prever.

Embora a relevância clínica destas interações seja desconhecida, recomenda-se que a administração concomitante de inibidores potentes dos transportadores ENT1, CNT3 e BCRP seja evitada durante os 4 a 5 dias de tratamento com a cladribina. Se não for possível, deve considerar-se a seleção de medicamentos concomitantes alternativos sem ou com o mínimo de propriedades inibidoras dos transportadores ENT1, CNT3 ou BCRP. Se não for possível, recomenda-se a redução da dose para a dose mínima obrigatória dos medicamentos contendo estes compostos, a separação dos períodos de administração e a monitorização cuidadosa do paciente.

### **Indutores potentes do transportador de BCRP e P-gp**

Os efeitos de indutores potentes dos transportadores de efluxo BCRP e glicoproteína-P (P-gp) sobre a biodisponibilidade e distribuição da cladribina não foram formalmente estudados. Deve ser considerada uma possível diminuição da exposição da cladribina se forem coadministrados indutores potentes dos transportadores BCRP (ex.: corticosteroides) ou P-gp (ex.: rifampicina, Erva-de-São-João).

### **Contraceptivos hormonais**

Não se sabe atualmente se a cladribina pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistêmica. Portanto, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistêmica devem adicionar um método de barreira durante o tratamento com cladribina e por pelo menos 4 semanas após a última dose em cada ano do tratamento (ver “Gravidez e lactação”).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente ( de 15°C a 30°C) e conservar na embalagem original para proteger da umidade.

Prazo de validade: 48 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Características do medicamento: comprimidos brancos, redondos e biconvexos, com a gravação “C” de um lado e “10” do outro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O tratamento com MAVENCLAD<sup>®</sup> deve ser iniciado e supervisionado por médico com experiência no tratamento da esclerose múltipla.

### **Cronograma geral do tratamento**

A dose cumulativa recomendada de MAVENCLAD<sup>®</sup> é de 3,5 mg/kg de peso corporal em 2 anos, administrada como 1 ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano. Cada ciclo de tratamento consiste em 2 semanas de tratamento, uma no início do primeiro mês e outra no início do segundo mês do respectivo ano de tratamento. Cada semana de tratamento consiste

em 4 ou 5 dias nos quais o paciente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal. Para mais detalhes, ver Tabelas 1 e 2, abaixo.

Após a conclusão dos 2 ciclos de tratamento, não são necessários tratamentos adicionais com cladribina nos anos 3 e 4 (ver “Resultados de eficácia”). O reinício da terapêutica após o ano 4 não foi estudado.

### **Crítérios para início e continuação do tratamento**

As contagens de linfócitos devem ser

- normais antes do início de MAVENCLAD<sup>®</sup> no ano 1,
- pelo menos de 800 células/mm<sup>3</sup> antes do início de MAVENCLAD<sup>®</sup> no ano 2.

Se necessário, o ciclo do tratamento no ano 2 pode ser adiado por até 6 meses no máximo, para permitir a recuperação dos linfócitos. Caso esta recuperação demore mais de 6 meses, o paciente não deve voltar a ser tratado com MAVENCLAD<sup>®</sup>.

### **Distribuição da dose**

A distribuição da dose total durante os 2 anos de tratamento é apresentada na Tabela 1. Para alguns intervalos de peso e variações de peso o número de comprimidos pode variar de uma semana de tratamento para a próxima. O uso de cladribina oral em pacientes com peso inferior a 40 kg não foi investigado.

**Tabela 1 Dose de MAVENCLAD<sup>®</sup> por semana de tratamento e por peso de paciente em cada ano de tratamento**

Variação de peso	Dose em mg (número de comprimidos de 10 mg) por semana de tratamento	
	Tratamento da semana 1	Tratamento da semana 2
kg		
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 e acima	100 mg (10 comprimidos)	100 mg (10 comprimidos)

A Tabela 2 indica como o número total de comprimidos por semana de tratamento é distribuído em cada um dos dias. Recomenda-se que as doses diárias de cladribina em cada semana de tratamento sejam administradas em intervalos de 24 horas aproximadamente no mesmo horário todos os dias. Caso uma dose diária consista em dois comprimidos, ambos os comprimidos devem ser administrados ao mesmo tempo como uma dose única.

<b>Tabela 2 Comprimidos de MAVENCLAD<sup>®</sup> de 10 mg por dia da semana</b>					
Número total de comprimidos por semana	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 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

Uma dose esquecida deve ser administrada assim que for lembrada no mesmo dia, de acordo com o cronograma do tratamento.

Uma dose esquecida não deve ser administrada em conjunto com a próxima dose programada para o dia seguinte. No caso de uma dose esquecida, o paciente deve tomar a dose esquecida no dia seguinte e prolongar o número de dias naquela semana de tratamento. Caso duas doses consecutivas sejam esquecidas, a mesma regra se aplica e o número de dias na semana de tratamento é prolongado em dois dias.

#### **Uso concomitante de outros produtos medicinais orais**

Recomenda-se que a administração de qualquer outro medicamento oral seja separada da de MAVENCLAD<sup>®</sup> por um intervalo de pelo menos 3 horas durante o número limitado de dias da administração de cladribina (ver “Interações medicamentosas”).

#### **Insuficiência renal**

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal.

Em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina de 60 a 89 ml/min), nenhum ajuste de dose é considerado necessário (ver “Farmacocinética”).

A segurança e eficácia em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave não foram estabelecidas. Portanto, MAVENCLAD<sup>®</sup> é contraindicado nesses pacientes (ver “Contraindicações”).

#### **Insuficiência hepática**

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Embora a importância da função hepática para a eliminação da cladribina seja considerada insignificante (ver “Farmacocinética”), na ausência de dados, o uso de MAVENCLAD<sup>®</sup> não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classificação de Child-Pugh de > 6).

#### **Função hepática**

Os níveis séricos de aminotransferases, fosfatase alcalina e bilirrubina devem ser determinados antes de se iniciar o tratamento no ano 1 e no ano 2 (ver “Advertências e precauções”).

#### **Idosos**

Estudos clínicos com cladribina oral não incluíram pacientes com mais de 65 anos de idade; portanto, não se sabe se eles respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens.

Recomenda-se cautela quando MAVENCLAD® for utilizado em pacientes idosos, levando em consideração a maior frequência potencial da diminuição da função hepática ou renal, doenças concomitantes e outros tratamentos medicamentosos (ver “Advertências e precauções”).

### **População pediátrica**

A segurança e eficácia de MAVENCLAD® em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

### **Modo de usar**

MAVENCLAD® é para administração por via oral. Os comprimidos devem ser tomados, com água e ingeridos sem mastigar.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

MAVENCLAD® pode ser administrado independentemente da ingestão de alimento.

Como os comprimidos não são revestidos, eles devem ser ingeridos imediatamente logo que sejam retirados do blister e não deixados expostos em superfícies ou manuseados por qualquer período de tempo superior ao necessário para a administração. Caso um comprimido seja deixado em uma superfície ou caso um comprimido quebrado ou fragmentado seja liberado do blister, a área deve ser completamente lavada.

As mãos do paciente devem estar secas ao manusear os comprimidos e muito bem lavadas em seguida.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas mais clinicamente relevantes relatadas em pacientes com EM que receberam cladribina na dose cumulativa recomendada de 3,5 mg/kg durante 2 anos nos estudos clínicos foram linfopenia e *Herpes zoster*. A incidência de *Herpes zoster* foi mais elevada durante o período de linfopenia de grau 3 ou 4 ( $< 500$  a  $200$  células/mm<sup>3</sup> ou  $< 200$  células/mm<sup>3</sup>) em comparação ao período em que os pacientes não estavam apresentando linfopenia de grau 3 ou 4 (ver “Advertências e precauções”).

As reações adversas descritas abaixo são derivadas dos dados agrupados de estudos clínicos na EM nos quais a cladribina oral foi usada como monoterapia em uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg. A base de dados de segurança desses estudos compreende 923 pacientes.

As frequências são definidas em:

Muito comuns ( $\geq 1/10$ )

Comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

Incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ );

Muito raras ( $< 1/10.000$ )

Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

### **Infecções e infestações**

Comuns: Herpes oral, *Herpes zoster* com acometimento de dermatomo.

Muito raro: Tuberculose.

### **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático**

Muito comum: Linfopenia\*.

Comuns: Diminuição da contagem de neutrófilos\*\*.

## **Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo**

Comuns: Erupção cutânea, alopecia.

\* inclui os termos linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos

\*\* inclui os termos neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos

## **Experiência pós-comercialização**

### **Distúrbios do sistema imune**

Comuns: hipersensibilidade, incluindo prurido, urticária, erupção cutânea e casos raros de angioedema.

### **Distúrbios hepatobiliares**

Incomum: Lesão hepática

## **Descrição de reações adversas selecionadas**

### **Linfopenia**

Nos estudos clínicos, 20% a 25% dos pacientes tratados com uma dose cumulativa de cladribina de 3,5 mg/kg durante 2 anos como monoterapia desenvolveram linfopenia transitória de grau 3 ou 4, com base nos valores laboratoriais. A linfopenia grau 4 foi observada em menos de 1% dos pacientes. A maior proporção de pacientes com linfopenia de grau 3 ou 4 foi observada 2 meses após a primeira dose de cladribina em cada ano (4,0% e 11,3% de pacientes com linfopenia de grau 3 no ano 1 e no ano 2; 0% e 0,4% dos pacientes com linfopenia de grau 4 no ano 1 e no ano 2). A previsão é que a maioria dos pacientes retorne às contagens normais de linfócitos ou para linfopenia de grau 1 em um período de 9 meses.

Para diminuir o risco de linfopenia grave, as contagens de linfócitos devem ser realizadas antes, durante e depois do tratamento com cladribina (ver “Advertências e precauções”) e seguidos rigorosamente os critérios para início e continuação do tratamento com cladribina (ver “Posologia”).

### **Neoplasias malignas**

Nos estudos clínicos e de acompanhamento em longo prazo de pacientes tratados com uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg de cladribina oral, neoplasias malignas foram observadas mais frequentemente em pacientes tratados com cladribina (10 eventos em 3.414 pacientes/ano [0,29 eventos por 100 pacientes/ano]) em comparação aos pacientes que receberam placebo (3 eventos em 2.022 pacientes/ano [0,15 eventos por 100 pacientes/ano]).

### **Lesão hepática**

Durante a experiência pós-comercialização, acontecimentos incomuns de lesão hepática, incluindo casos graves e casos que conduziram à descontinuação do tratamento, foram notificados em associação temporal com MAVENCLAD®.

As elevações transitórias das transaminases séricas foram geralmente maiores do que 5 vezes o limite superior ao normal (LSN). Foram observados casos isolados de elevações transitórias das transaminases séricas de até 40 vezes o LSN e/ou hepatite sintomática com elevação transitória da bilirrubina e icterícia.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

A experiência com superdose de cladribina oral é limitada. Sabe-se que a linfopenia é dose-dependente (ver “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).

Recomenda-se monitoramento rigoroso dos parâmetros hematológicos em pacientes que tenham sido expostos a uma superdose de cladribina.

Não existe antídoto específico para superdose com MAVENCLAD<sup>®</sup>. O tratamento consiste em observação cuidadosa e início de medidas de suporte apropriadas. A descontinuação de MAVENCLAD<sup>®</sup> talvez necessite ser considerada. Devido à rápida e extensa distribuição intracelular e tecidual, é improvável que hemodiálise elimine a cladribina em uma extensão significativa.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

Registro 1.0089.0411

Produzido por:  
NerPharMa S.R.L.  
Nerviano (MI) – Itália

Importado e registrado por:  
**MERCK S.A.**  
CNPJ 33.069.212/0001-84

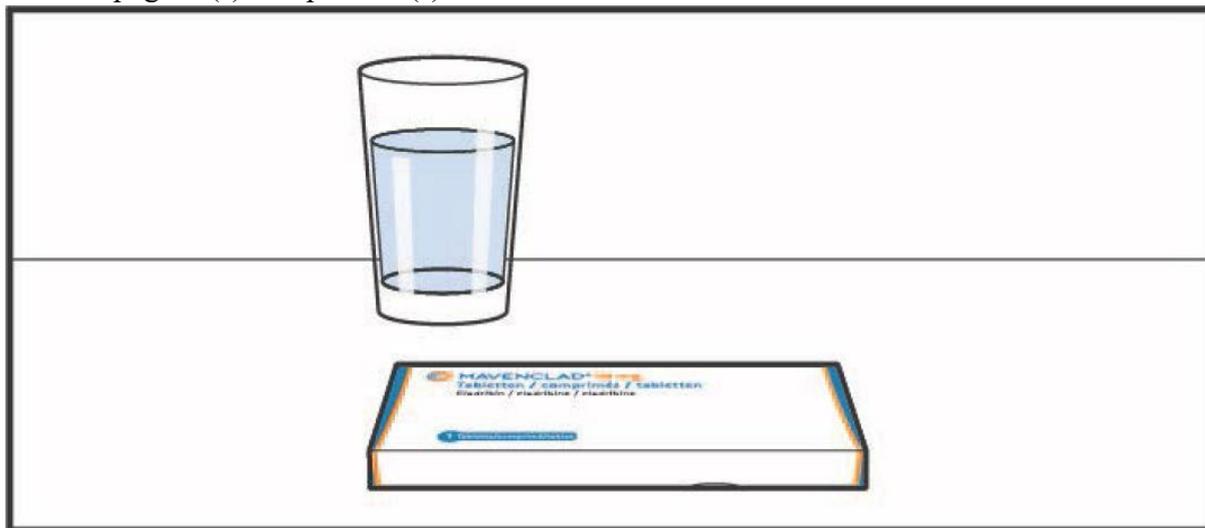
VENDA SOB PRESCRIÇÃO.  
**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/02/2024.**



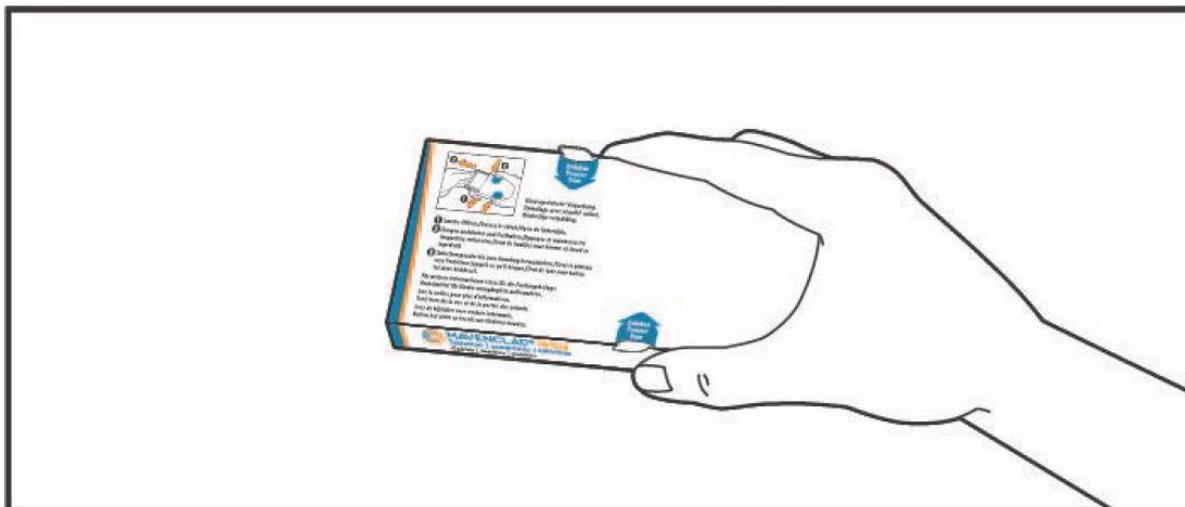
## Guia Passo a Passo para uso do MAVENCLAD® (comprimidos com 10 mg)

MAVENCLAD® é acondicionado em uma embalagem que pode tornar a ser fechada, resistente à abertura por crianças e que deve ser mantida fora do alcance das crianças. Leia o guia passo a passo sobre como manusear a embalagem e tomar os comprimidos de MAVENCLAD®. Certifique-se de que sabe quantos comprimidos contém a embalagem. Ver a bula para orientação.

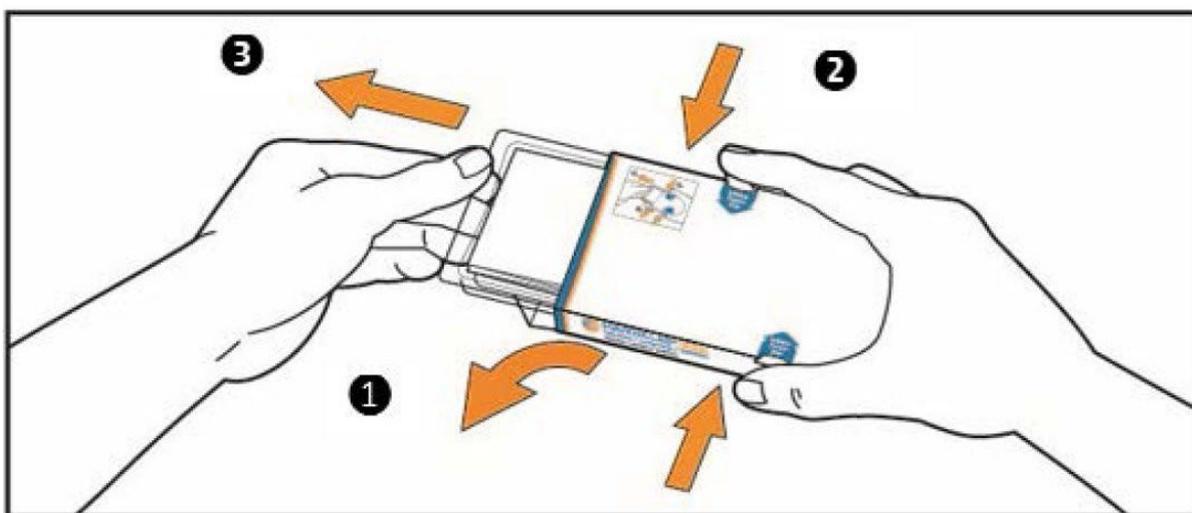
1. Tenha um copo de água pronto e certifique-se de que as suas mãos estão limpas e secas antes de pegar o(s) comprimido(s).



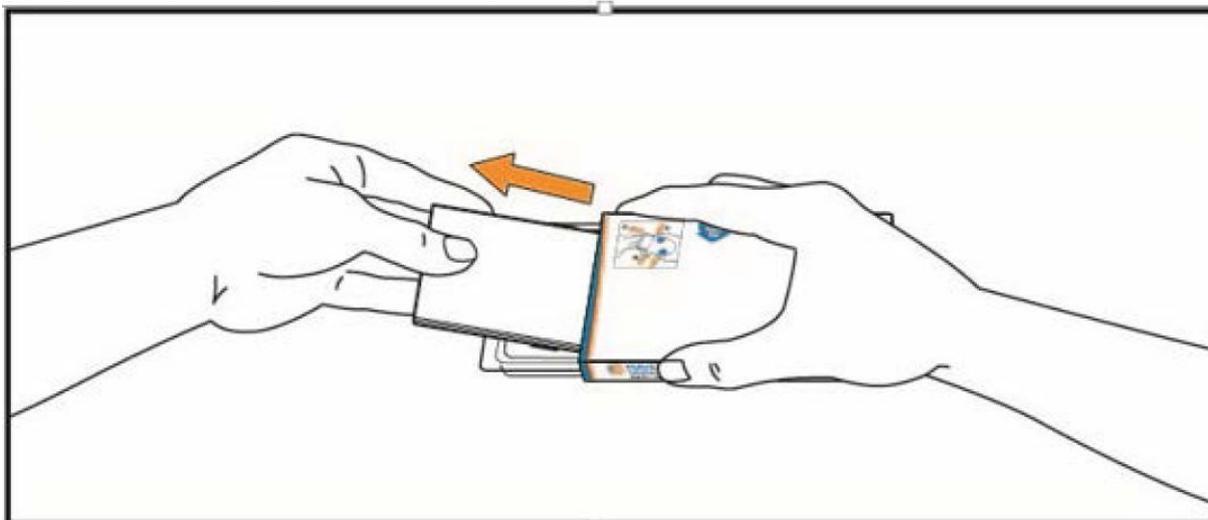
2. Segurar o cartucho com as instruções de abertura viradas para cima.



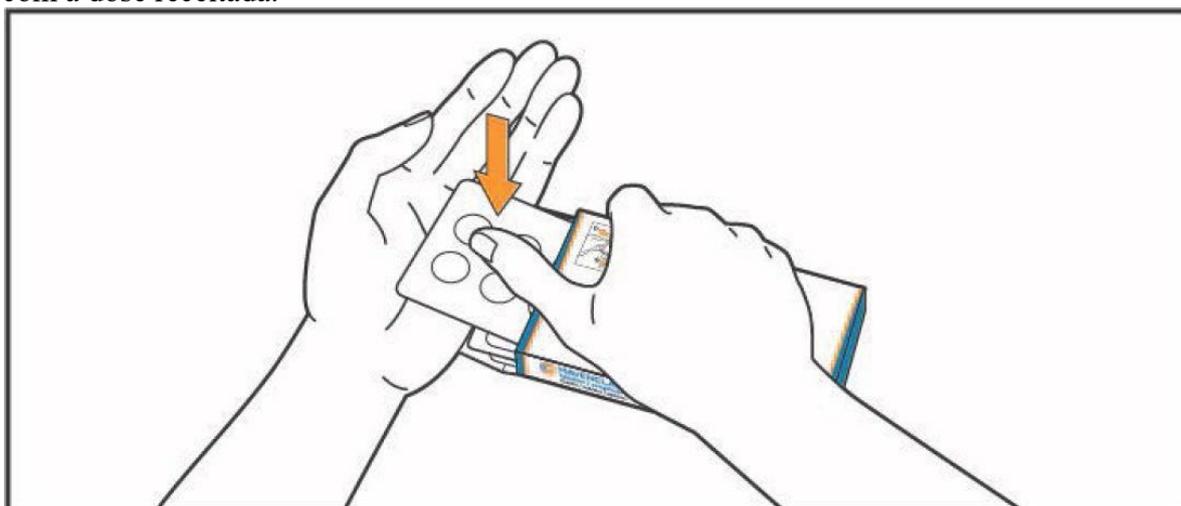
3.
  - (1) Abrir a aba do lado esquerdo.
  - (2) Apertar simultaneamente os ganchos situados em ambos os lados da embalagem externa com o indicador e o polegar, e mantê-los pressionados.
  - (3) Puxar a bandeja até esta travar. Atenção: Não remover a bandeja do cartucho.



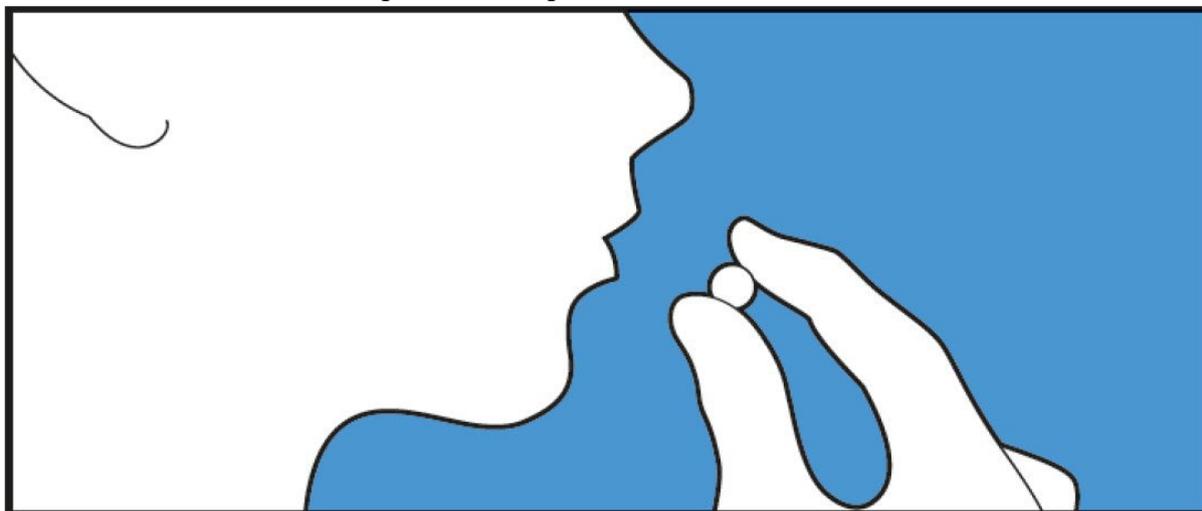
4. Retirar a bula da bandeja. Certifique-se de que leu com atenção toda a bula, incluindo o guia passo a passo e guarde em um lugar seguro.



5. Levantar o blister pressionando com o seu dedo através do orifício da bandeja. Colocar a sua mão por baixo do blister e pressionar 1 ou 2 comprimido(s) para a sua mão, de acordo com a dose prescrita.



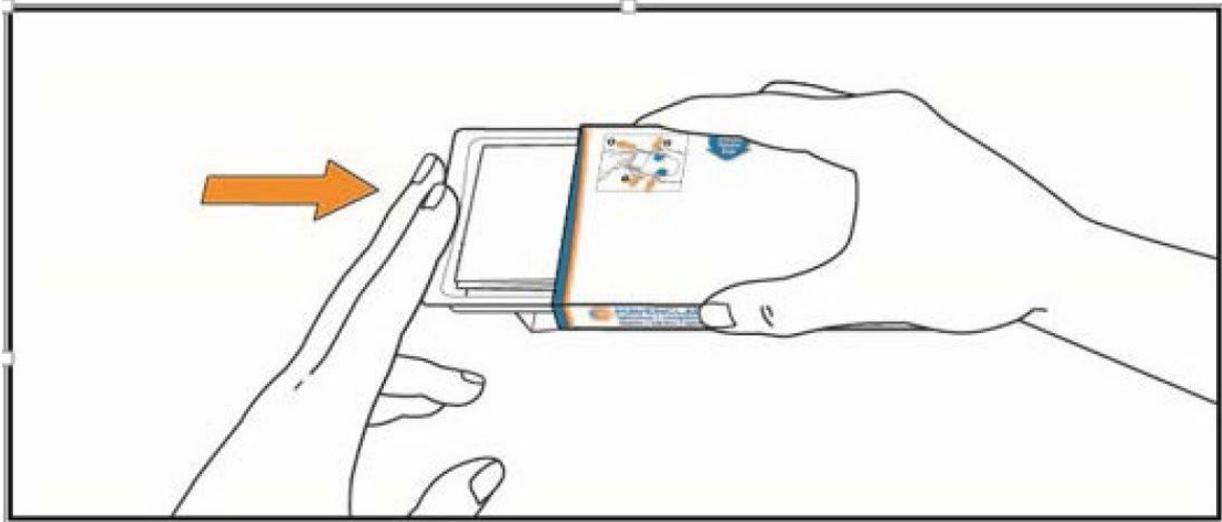
6. Engolir o(s) comprimido(s) com água. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, não podendo ser mastigados ou dissolvidos na boca. O contato com a pele deve ser limitado. Evite tocar no nariz, olhos e outras partes do corpo.



7. Lavar muito bem as mãos com água e sabão.



8. Tornar a introduzir a bandeja no cartucho. Conservar na embalagem original para proteger da umidade.



Manter os comprimidos no blister até à dose seguinte. Não retirar os comprimidos do blister. Não conservar os comprimidos em recipiente diferente.

Não jogue fora medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como descartar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o meio-ambiente.

**MAVENCLAD - Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/02/2024		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/02/2024		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP:</b> 3. Quando não devo usar este medicamento / 4. O que devo saber antes de usar este medicamento / 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento / Dizeres legais <b>VPS:</b> 4. Contraindicações / 5. Advertências e precauções / 7. Cuidados de armazenagem do medicamento / 8. Posologia e modo de usar / Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos 10 mg
15/02/2022	0553805/22-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/02/2022	0553805/22-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP:</b> Quais os males que este medicamento pode me causar? <b>VPS:</b> Reações adversas	VP/VPS	Comprimidos 10 mg
06/10/2021	3946903/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/06/2021	2502612/21-7	11107 RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	DOU 06/09/2021 (Resolução - RE 3.401/2021)	<b>VPS:</b> Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Comprimidos 10 mg
22/02/2021	0710060/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/02/2021	0710060/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP:</b> O que devo saber antes de usar este medicamento? <b>VPS:</b> Advertências e precauções / Cuidados de armazenamento do medicamento / Posologia e modo de usar	VP/VPS	Comprimidos 10 mg
			15/04/2020	1173985/20-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	DOU 25/01/2021 (Resolução - RE 297/2021)			

**MAVENCLAD - Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/01/2021	0067858/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/01/2021	0067858/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP:</b> Quais os males que este medicamento pode me causar? <b>VPS</b> Reações adversas	VP/VPS	Comprimidos 10 mg
27/03/2020	0922283/20-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/08/2017	1851624/17-6	1456 MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	DOU 09/09/2019 (Resolução - RE 2.511/2019)	Versão inicial de-lançamento.	VP/VPS	Comprimidos 10 mg