

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg
CLADRIBINA****1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene:

Cladribina.....	10 mg
Excipientes:	
Hidroxipropilbetadex (2-hidroxipropil- β -ciclodextrina).....	143.76 mg
Sorbitol.....	64.04 mg
Estearato de magnesio.....	2.20 mg

2. CONTENIDO DEL ENVASE

Mavenclad está disponible en blísteres que contienen X comprimidos, los cuales están sellado en un sobre de cartón y fijado en un estuche resistente a los niños.

No todos los tamaños están comercializados.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**4.1 Indicación**

Mavenclad está indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple (MS).

4.2 Dosis y administraciónPrograma general de tratamiento

La dosis acumulada recomendada de Mavenclad es 3.5 mg/kg peso corporal a lo largo de 2 años, administrado como 1 curso de tratamiento de 1.75 mg/kg al año. Cada curso de tratamiento consiste de 2 semanas de tratamiento, una al principio del primer mes y una al principio del segundo mes del respectivo año de tratamiento. Cada semana de tratamiento consiste en 4 o 5 días en los que un paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) en una sola dosis diaria, dependiendo del peso corporal. Para más detalles, vea las Tablas 1 y 2 a continuación.

Después de completar los 2 cursos de tratamiento, no se requiere más tratamiento con cladribina en los años 3 y 4 (ver sección "5.5 Eficacia"). No se ha estudiado la reiniciación del tratamiento luego del año 4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**Criterio para iniciar y continuar la terapia

El recuento de linfocitos debe ser:

- normal antes de iniciar Mavenclad en el año 1,
- al menos 800 células/mm³ antes de iniciar Mavenclad en el año 2.

Si es necesario, el curso de tratamiento en el año 2 puede retrasarse hasta 6 meses para permitir la recuperación de los linfocitos. Si esta recuperación tarda más de 6 meses, el paciente no debe recibir más Mavenclad.

Distribución de dosis

La distribución de la dosis total durante los 2 años de tratamiento se proporciona en la Tabla 1. Para algunos rangos de peso, el número de comprimidos puede variar de una semana de tratamiento a la siguiente. No se ha investigado el uso de cladribina oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg.

Tabla 1 Dosis de Mavenclad por semana de tratamiento por peso de paciente en cada año de tratamiento

Rango de peso kg	Dosis en mg (número de comprimidos de 10 mg) por semana de tratamiento	
	Semana de tratamiento 1	Semana de tratamiento 2
40 to <u>a</u> < 50	40 mg (4 comprimidos)	40 mg (4 comprimidos)
50 to <u>a</u> < 60	50 mg (5 comprimidos)	50 mg (5 comprimidos)
60 to <u>a</u> < 70	60 mg (6 comprimidos)	60 mg (6 comprimidos)
70 to <u>a</u> < 80	70 mg (7 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
80 to <u>a</u> < 90	80 mg (8 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
90 to <u>a</u> < 100	90 mg (9 comprimidos)	80 mg (8 comprimidos)
100 to <u>a</u> < 110	100 mg (10 comprimidos)	90 mg (9 comprimidos)
110 y superior	100 mg (10 comprimidos)	100 mg (10 comprimidos)

La Tabla 2 muestra cómo el número total de comprimidos por semana de tratamiento se distribuye a lo largo de los días individuales. Se recomienda que las dosis diarias de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**

cladribina en cada semana de tratamiento se tomen a intervalos de 24 horas aproximadamente, a la misma hora cada día. Si una dosis diaria consiste en dos comprimidos, ambos comprimidos se toman juntos como una dosis única.

Tabla 2 Mavenclad comprimidos de 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 tan pronto como se recuerde en el mismo día de acuerdo con el programa de tratamiento.

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

Uso concomitante de otros medicamentos

Se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento sea separada de Mavenclad por al menos 3 horas durante el número limitado de días de la administración de cladribina (ver sección “4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mavenclad en pacientes pediátricos con MS.

Mavenclad no está recomendado en pacientes menores de 18 años (ver sección “4.4 Advertencias y precauciones para su uso”).

Ref.: RF934521/17 Reg. I.S.P. N° F-23853/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg

Administración

Mavenclad es para uso oral. Los comprimidos se toman de forma oral, con agua, y se tragan sin masticar. Mavenclad se puede tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

Dado que los comprimidos no están recubiertos, deben ser tragados inmediatamente una vez retirados del blíster y no deben dejarse expuestos en superficies o ser manipulados durante un periodo de tiempo mayor que el requerido para la dosificación. Si se deja un comprimido en una superficie, o si se extrae un comprimido roto o fragmentado desde el blíster, la zona debe limpiarse bien.

Las manos del paciente deben estar secas al administrar los comprimidos y deben lavarse bien después.

4.3 Contraindicaciones

Mavenclad está contraindicado y no debe ser administrado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a cladribina o a cualquiera de los excipientes del comprimido.
- Infección con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV).
- Infección crónica activa (tuberculosis o hepatitis).
- Inicio de tratamiento con cladribina en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes que reciben actualmente terapia inmunosupresora o mielosupresora (ver sección "4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").
- **Neoplasia maligna activa.**
- Insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina < 60 mL/min) (ver sección "5.3 Propiedades farmacocinéticas").
- Embarazo y lactancia (ver sección "4.6 Embarazo, lactancia y fertilidad").

4.4 Advertencias y precauciones para su uso

Monitoreo Hematológico

El modo de acción de Mavenclad está estrechamente ligado a una reducción en el recuento de linfocitos. El efecto sobre el recuento de linfocitos es dependiente de la dosis. También se han observado disminuciones en el recuento de neutrófilos, recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina o recuento de plaquetas en comparación con los valores basales en los estudios clínicos, aunque estos parámetros usualmente permanecen dentro de los límites normales.

Se pueden esperar reacciones adversas hematológicas aditivas si se administra cladribina antes o concomitantemente con otras sustancias que afectan el perfil hematológico (ver sección "4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Ref.: RF934521/17 Reg. I.S.P. N° F-23853/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg

Se deben determinar recuentos de linfocitos

- antes de iniciar Mavenclad en el año 1,
- antes de iniciar Mavenclad en el año 2,
- 2 y 6 meses después de iniciar el 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 vuelvan a aumentar.

Infecciones

Cladribina puede reducir la defensa inmune del cuerpo y puede aumentar la probabilidad de infecciones.

Las infecciones latentes pueden ser activadas, incluyendo tuberculosis o hepatitis. Por lo tanto, se debe realizar una evaluación (screening) para infecciones latentes, en particular tuberculosis y hepatitis B y C, antes del inicio de la terapia en el año 1 y año 2. Se debe retrasar en el inicio de Mavenclad hasta que la infección se haya tratado de forma adecuada.

También debe considerarse un retraso en el inicio de cladribina en pacientes con una infección aguda hasta que la infección esté completamente controlada.

Se recomienda una atención especial a los pacientes que no tienen antecedentes de exposición al virus varicela zóster. Se recomienda la vacunación de pacientes con anticuerpos negativos antes de iniciar la terapia con cladribina. El inicio del tratamiento con Mavenclad debe posponerse durante 4 a 6 semanas para permitir el pleno efecto de la vacunación.

La incidencia de herpes zoster aumentó en pacientes bajo tratamiento con cladribina. Si el recuento de linfocitos desciende por debajo de 200 células/mm³, se debe considerar la profilaxis anti-herpes de acuerdo con la práctica estándar local durante el tiempo que se presente linfopenia grado 4 (ver sección "4.8 Reacciones adversas").

Los pacientes con un recuento de linfocitos inferior a 500 células/mm³ deben ser activamente monitoreados para detectar signos y síntomas sugestivos de infecciones, en particular el herpes zóster. Si se presentan estos signos y síntomas, se debe iniciar el tratamiento anti infeccioso como se indica clínicamente. Se puede considerar la interrupción o retraso de Mavenclad hasta que se resuelva adecuadamente la infección.

Se han reportados casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en pacientes tratados con cladribina parenteral con leucemia de células pilosas con un régimen de tratamiento diferente.

En la base de datos del estudio clínico de cladribina en MS (1,976 pacientes, 8,650 paciente años), no se ha reportado ningún caso de PML. Sin embargo, se debe considerar una resonancia magnética (MRI) basal antes de iniciar Mavenclad (generalmente dentro de los 3 meses). Esto se recomienda especialmente si los pacientes se cambian de otros agentes de MS que tienen un riesgo de PML.

Ref.: RF934521/17 Reg. I.S.P. N° F-23853/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg

Neoplasias malignas

En los estudios clínicos y el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una dosis acumulada de cladribina oral de 3.5 mg/kg, se observaron eventos de neoplasias más frecuentes en pacientes tratados con cladribina (10 eventos en 3,414 paciente-años [0.29 eventos por 100 paciente-años]) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (3 eventos en 2,022 paciente-años [0.15 eventos por 100 paciente-años]).

Mavenclad **está contraindicado** en pacientes con MS con neoplasias activas. Se debe de realizar una evaluación riesgo-beneficio individual antes de iniciar Mavenclad en pacientes con neoplasias malignas previa. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Mavenclad que sigan las guías estándar de evaluación (screening) del cáncer.

Transfusiones de sangre

En pacientes que requieren transfusión de sangre, se recomienda la irradiación de los componentes sanguíneos celulares antes de la administración para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped relacionada con la transfusión. Se aconseja consultar a un hematólogo.

Cambio de tratamiento a y desde cladribina

En pacientes que han sido previamente tratados con agentes inmunomoduladores o inmunosupresores, se debe considerar el modo de acción y la duración del efecto del otro producto antes del inicio de Mavenclad. También se debe tener en cuenta un posible efecto aditivo sobre el sistema inmune cuando se utilicen dichos agentes después del tratamiento con Mavenclad (ver sección “4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Al cambiar desde un agente para MS con un riesgo de PML, se recomienda la realización de una MRI basal (ver la subsección Infecciones anterior).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Mavenclad en pacientes pediátricos con MS no se ha establecido.

Mavenclad no se recomienda en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Estudios clínicos con cladribina oral no incluyen pacientes mayores a 65 años; por lo tanto no se conoce si responden de forma diferente que pacientes más jóvenes.

Se recomienda precaución cuando Mavenclad es utilizado en pacientes de edad avanzada, tomando en consideración la mayor frecuencia potencial de disminución de la función hepática o renal, enfermedades concomitantes, y otras terapias medicinales.

Ref.: RF934521/17 Reg. I.S.P. N° F-23853/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios dedicados en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 60 a 89 mL/min), no se considera necesario un ajuste de dosis (ver sección "5.3 Propiedades farmacocinéticas").

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave no se ha establecido la seguridad y eficacia. Por lo tanto, Mavenclad está contraindicado en estos pacientes (ver sección "4.3 Contraindicaciones").

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Aunque la importancia de la función hepática para la eliminación de cladribina se considera insignificante (ver sección "5.3 Propiedades farmacocinéticas"), en ausencia de datos, no se recomienda el uso de Mavenclad en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh > 6).

Intolerancia a la fructosa

Mavenclad contiene sorbitol. Por lo tanto, su uso no es recomendable en pacientes con intolerancia a la fructosa.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Mavenclad contiene hidroxipropilbetadex que puede estar disponible para la formación de complejos con otros agentes, potencialmente conduciendo a un aumento en la biodisponibilidad de dicho producto (especialmente medicamentos con baja solubilidad). Por lo tanto, se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento oral se separe de Mavenclad por al menos 3 horas durante el número limitado de días de administración de cladribina.

Agentes hematotóxicos o inmunosupresores

El inicio de Mavenclad está contraindicado en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes que reciben terapia inmunosupresora o mielosupresora, debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune (ver sección "4.3 Contraindicaciones").

La terapia aguada de corto plazo con corticoesteroides sistémicos se puede administrar durante el tratamiento con cladribina.

Otros medicamentos modificadores de la enfermedad

El uso de Mavenclad con interferón-beta da lugar a un aumento en el riesgo de linfopenia. No se han evaluado la seguridad y eficacia de Mavenclad en combinación con otros

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**

tratamientos modificadores de la enfermedad para MS. No se recomienda el tratamiento concomitante.

Medicamentos hematotóxicos

Debido a la reducción inducida por cladribina en el recuento de linfocitos, se pueden esperar efectos hematológicos adversos aditivos si se administra Mavenclad antes o concomitantemente con otros agentes que afectan el perfil hematológico. En estos casos se recomienda un monitoreo cuidadoso de los parámetros hematológicos.

Vacunas vivas o atenuadas vivas

El tratamiento con Mavenclad no debe iniciarse dentro de 4 a 6 semanas después de la vacunación con vacunas vivas o atenuadas vivas debido al riesgo de infección de vacuna activa. La vacunación con vacunas vivas o atenuadas vivas debe evitarse durante y luego del tratamiento con Mavenclad, mientras el recuento de glóbulos blancos del paciente no esté dentro de los límites normales.

Inhibidores potentes de los transportadores ENT1, CNT3 y BCRP

La inhibición del BCRP en el tracto gastrointestinal puede aumentar la biodisponibilidad oral y la exposición sistémica de cladribina.

La biodisponibilidad, la distribución intracelular y la eliminación renal de cladribina pueden ser teóricamente alteradas por inhibidores potentes de los transportadores ENT1 y CNT3.

Aunque se desconoce la relevancia clínica de tales interacciones, se recomienda evitar la coadministración de inhibidores potentes de los transportadores ENT1, CNT3 o BCRP durante el tratamiento de 4 a 5 días con cladribina. Si esto no es posible, debe considerarse la selección de otros medicamentos alternativos concomitantes con propiedades inhibitorias de los transportadores ENT1, CNT3 o BCRP mínimas o que no tengan dichas propiedades. Si esto no es posible, se recomienda la reducción de la dosis a la dosis mínima obligatoria de los medicamentos que contienen estos compuestos, la separación en el momento de la administración y el monitoreo cuidadosa del paciente.

Inductores potentes de los transportadores BCRP y P-gp

No se han estudiado formalmente los efectos de inductores potentes de los transportadores de flujo BCRP y glicoproteína P (P-gp) sobre la biodisponibilidad y eliminación de cladribina. Se debe considerar una posible disminución en la exposición a cladribina si se coadministran inductores potentes de los transportadores BCRP o P-gp.

Anticonceptivos hormonales

En la actualidad se desconoce si cladribina puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben agregar un método de barrera durante el tratamiento con cladribina y durante al menos 4 semanas después de la última dosis en cada año de tratamiento (ver sección “4.6 Embarazo, lactancia y fertilidad”).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**

4.6 Embarazo, lactancia y fertilidad**Contracepción en hombres y mujeres**

Antes del inicio del tratamiento, tanto en el año 1 como en el año 2, las mujeres en edad fértil y los hombres que potencialmente pudieran tener un hijo deben ser aconsejados con respecto a la posibilidad de un riesgo grave para el feto y la necesidad de anticoncepción eficaz.

En las mujeres en edad fértil, el embarazo debe excluirse antes del inicio de Mavencclad en el año 1 y en el año 2, y prevenido por el uso de anticoncepción eficaz durante el tratamiento con cladribina y durante al menos 6 meses después de la última dosis. Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con cladribina y durante al menos 4 semanas después de la última dosis en cada año de tratamiento (ver sección "4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Las mujeres que quedan embarazadas bajo terapia con Mavencclad deben interrumpir el tratamiento.

Los pacientes hombres deben tomar precauciones para prevenir el embarazo de su pareja, durante el tratamiento con cladribina y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

Embarazo

Basado en la experiencia humana con otras sustancias que inhiben la síntesis de ADN, cladribina podría causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección "5.4 Seguridad no clínica").

Mavencclad está contraindicado en mujeres embarazadas (ver sección "4.3 Contraindicaciones").

Lactancia

No se conoce si cladribina se excreta en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con Mavencclad y por 1 semana después de la última dosis (ver sección "4.3 Contraindicaciones").

Fertilidad

El efecto de cladribina en la fertilidad humana masculina es desconocido (ver sección "5.5 Eficacia").

4.7 Efecto en la habilidad para conducir y usar máquinas

Mavencclad no tiene influencia sobre la habilidad de manejar y utilizar maquinaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más clínicamente relevantes reportadas en pacientes con MS que recibieron cladribina en la dosis acumulada recomendada de 3.5 mg/kg durante 2 años en estudios clínicos fueron linfopenia y herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue mayor durante el periodo de linfopenia de grado 3 o 4 (<500 a 200 células/mm³ o <200 células/mm³) en comparación con el momento en que los pacientes no presentaron linfopenia de grado 3 o 4 (ver sección "4.4 Advertencias y precauciones de uso").

Las reacciones adversas descritas en la siguiente lista se derivan de los datos agrupados de estudios clínicos en MS en los que se utilizó cladribina oral en monoterapia con una dosis acumulada de 3.5 mg/kg.

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

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- No frecuente ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Muy raro ($< 1/10,000$)
- Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

- Frecuente: Herpes zoster dermatomal, herpes oral
- Muy raro: Tuberculosis

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

- Muy frecuente: Linfopenia (incluye términos linfopenia y disminución del recuento de linfocitos)
- Frecuente: Disminución del recuento de neutrófilos (incluye términos neutropenia y disminución de recuento de neutrófilos)

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

- Frecuente: Rash, alopecia

Linfopenia

En estudios clínicos, el 20% a 25% de los pacientes tratados con una dosis acumulada de 3.5 mg/kg de cladribina durante 2 años en monoterapia desarrollaron linfopenia transitoria de grado 3 o 4 basada en valores de laboratorio. Se observó linfopenia de grado 4 en menos del 1% de los pacientes. La mayor proporción de pacientes con linfopenia grado 3 o 4 fue observada 2 meses después de la primera dosis de cladribina en cada año (4.0% y 11.3% de los pacientes con linfopenia grado 3 en el año 1 y en el año 2, 0% y 0.4% de los pacientes con linfopenia de grado 4 en el año 1 y en el año 2). Se espera que la mayoría de los pacientes se recuperen a un recuento de linfocitos normales o linfopenia de grado 1 dentro de los 9 meses.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**

4.9 Sobredosis

Existe poca experiencia con sobredosis de cladribina oral.

Se recomienda una monitorización especialmente cercana de los parámetros hematológicos en pacientes que han estado expuestos a una sobredosis de cladribina.

No se conoce un antídoto específico para una sobredosis de Mavenclad. El tratamiento consiste en la observación cuidadosa y la iniciación de las medidas de apoyo apropiadas. Puede ser necesario considerar la discontinuación de Mavenclad. Debido a la distribución intracelular y tisular rápida y extensa, es improbable que la hemodiálisis elimine cladribina en un grado significativo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clase farmacológica: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de la purina.

Código ATC: L01BB04

5.1 Mecanismo de acción

Cladribina es un nucleósido análogo de desoxiadenosina. Una sustitución con cloro en el anillo de purina protege a cladribina de la degradación por adenosina desaminasa, aumentando el tiempo de residencia intracelular del profármaco de cladribina.

La fosforilación subsiguiente de cladribina a su forma trifosfato activa, 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP), se consigue de manera particularmente eficaz en los linfocitos, debido a su desoxicitidina cinasa constitutivamente elevada (DCK) y sus niveles relativamente bajos de 5'-nucleotidasa (5'-NTasa). Una alta relación DCK a 5'-NTasa favorece la acumulación de Cd-ATP, haciendo que los linfocitos sean particularmente susceptibles a la muerte celular. Como resultado de una menor relación DCK/5'-NTasa, otras células derivadas de la médula ósea están menos afectadas que los linfocitos.

DCK es la enzima limitante para la conversión del profármaco de cladribina en su forma trifosfato activa, dando lugar a un agotamiento selectivo de las células T y B que se dividen y no se dividen.

El principal mecanismo de acción inductor de la apoptosis de Cd-ATP tiene acciones directas e indirectas sobre la síntesis del ADN y la función mitocondrial. En la división celular, el Cd-ATP interfiere con la síntesis de ADN a través de la inhibición de ribonucleótido reductasa y compite con desoxiadenosina trifosfato por la incorporación al ADN mediante ADN polimerasas. En las células en reposo, la cladribina provoca rupturas monocatenarias del ADN, consumo rápido de dinucleótido adenina nicotinamida, agotamiento de ATP y muerte celular. Existe evidencia de que cladribina también puede causar apoptosis directa dependiente e independiente de la caspasa mediante la liberación del citocromo c y el factor inductor de la apoptosis en el citosol de las células no divisorias.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**

La patología MS implica una compleja cadena de eventos en los que diferentes tipos de células inmunitarias, incluyendo células T y B autorreactivas juegan un papel clave. El mecanismo por el cual cladribina ejerce sus efectos terapéuticos en la MS no está elucidado por completo, pero se cree que su efecto predominante sobre los linfocitos B y T interrumpe la cascada de los eventos inmunes centrales a la MS.

Las variaciones en los niveles de expresión de DCK y 5'-NTasas entre los subtipos de células inmunitarias pueden explicar las diferencias en la sensibilidad de las células inmunitarias a cladribina. Debido a estos niveles de expresión, las células del sistema inmune innato están menos afectadas que las células del sistema inmune adaptativo.

5.2 Propiedades farmacodinámicas

Se ha demostrado que la cladribina ejerce un efecto de larga duración dirigiéndose preferentemente a los linfocitos y los procesos autoinmunes implicados en la fisiopatología de la MS.

A lo largo de los estudios, 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 en cada año, indicando un intervalo de tiempo entre las concentraciones plasmáticas de cladribina y el efecto hematológico máximo.

A lo largo de los estudios clínicos, los datos con la dosis acumulada propuesta de 3.5 mg/kg de peso corporal muestran una mejora gradual en la mediana de los recuentos de linfocitos hasta el rango de la normalidad en la semana 84 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 regresaron al rango normal en la semana 144 de la primera dosis de cladribina (aproximadamente 90 semanas después de la última dosis de cladribina).

El tratamiento con cladribina oral conduce a reducciones rápidas de las células T CD4 + y CD8 + circulantes. Las células T CD8+ tienen una disminución menos pronunciada y una recuperación más rápida que las células T CD4+, lo que resulta en una disminución temporal de la relación CD4 a CD8. Cladribina reduce las células B CD19+ y las células asesinas naturales CD16+/CD56+, que también se recuperan más rápido que las células T CD4+.

5.3 Propiedades farmacocinéticas

Cladribina es un profármaco que tiene que ser fosforilado intracelularmente para ser biológicamente activo. La farmacocinética de cladribina fue estudiada después de la administración oral e intravenosa en pacientes con MS y pacientes con neoplasias malignas, y en sistemas *in vitro*.

Absorción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg

Después de la administración oral, la cladribina se absorbe rápidamente. La administración de 10 mg de cladribina dio como resultado una C_{max} media de cladribina en el rango de 22 a 29 ng/mL y un AUC medio correspondiente en el rango de 80 a 101 ng•h/mL (medias aritméticas de varios estudios).

Cuando la cladribina oral se administró en ayunas, la mediana del T_{max} fue de 0.5 h (rango de 0.5 a 1.5 h). Cuando se administraba con una comida rica en grasas, la absorción de cladribina se retrasó (mediana de T_{max} 1.5 h, rango 1 a 3 h) y C_{max} se redujo en un 29% (basado en la media geométrica), mientras que el AUC permaneció sin cambios. La biodisponibilidad de 10 mg de cladribina oral fue de aproximadamente 40%.

Distribución

El volumen de distribución es grande, lo que indica distribución extensa del tejido y captación intracelular. Los estudios revelaron un volumen medio de distribución de cladribina en el rango de 480 a 490 L. La unión a proteínas plasmáticas de cladribina es del 20% e independiente de la concentración plasmática.

La distribución de cladribina a través de las membranas biológicas es facilitada por varias proteínas de transporte, incluyendo ENT1, CNT3 y BCRP.

Los estudios *in vitro* indican que el flujo de cladribina está sólo mínimamente relacionado con P-gp. No se esperan interacciones clínicamente relevantes con inhibidores de la P-gp. Las posibles consecuencias de la inducción de la P-gp sobre la biodisponibilidad de cladribina no han sido formalmente estudiadas.

Los estudios *in vitro* mostraron que la captación de cladribina mediada por transportadores a los hepatocitos humanos, era insignificante.

Cladribina tiene el potencial de penetrar en la barrera hematoencefálica. Un pequeño estudio en pacientes con cáncer ha mostrado una relación de líquido cefalorraquídeo/concentración plasmática de aproximadamente 0.25.

La cladribina y/o sus metabolitos fosforilados son sustancialmente acumulados y retenidos en 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 cladribina.

Biotransformación

El metabolismo de cladribina se estudió en pacientes con MS tras la administración de un solo comprimido de 10 mg y una dosis única intravenosa de 3 mg. Después de la administración oral e intravenosa, el compuesto original cladribina fue el componente principal presente en plasma y orina. El metabolito 2-cloroadenina fue un metabolito menor tanto en plasma como en orina, por ejemplo que representa solo una tasa $\leq 3\%$ de la exposición plasmática al fármaco original tras la administración oral. Sólo se encontraron trazas de otros metabolitos en el plasma y en la orina.

En los sistemas hepáticos *in vitro*, se observó un metabolismo insignificante de cladribina (al menos el 90% fue cladribina sin cambio).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**

La cladribina no es un sustrato relevante para las enzimas del citocromo P450 y no muestra un potencial significativo para actuar como inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. No se espera que la inhibición de estas enzimas o polimorfismos genéticos (por ejemplo, CYP2D6, CYP2C9 o CYP2C19) produzca efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética o exposición de cladribina.

Cladribina no tiene ningún efecto inductivo clínicamente significativo en las enzimas CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4.

Después de entrar en las células diana, cladribina es fosforilada a cladribina monofosfato (Cd-AMP) por DCK (y también por desoxiguanosina cinasa en la mitocondria). El Cd-AMP se fosforila adicionalmente a cladribina difosfato (Cd-ADP) y cladribina trifosfato (Cd-ATP). La desfosforilación y desactivación de Cd-AMP es catalizada por la 5'-NTasa citoplasmática. En un estudio de la farmacocinética intracelular de Cd-AMP y Cd-ATP en pacientes con leucemia mielógena crónica, los niveles de Cd-ATP fueron aproximadamente la mitad de los niveles de Cd-AMP.

La vida media intracelular de Cd-AMP fue de 15 h. La vida media intracelular de Cd-ATP fue de 10 h.

Eliminación

Basándose en los datos farmacocinéticos agrupados de la población de diversos estudios, las medianas de los valores de eliminación fueron 22.2 L/h para el clearance renal y 23.4 L/h para el clearance no renal. El clearance renal superó la tasa de filtración glomerular, lo que indica una secreción tubular renal activa de cladribina.

La porción no renal de la eliminación de cladribina (aproximadamente el 50%) consiste en un metabolismo hepático insignificante y en una distribución intracelular extensa y captura del principio activo cladribina (Cd-ATP) dentro del compartimento intracelular diana (es decir, los linfocitos) y subsiguiente eliminación de Cd-ATP intracelular de acuerdo con el ciclo de vida y las vías de eliminación de estas células.

La semivida terminal estimada para un paciente típico del análisis farmacocinético de población es de aproximadamente 1 día. Sin embargo, esto no da lugar a ninguna acumulación de fármaco después de una dosificación diaria, ya que esta semivida sólo representa una pequeña porción de las AUC.

Dependencia de dosis y tiempo

Después de la administración oral de cladribina a través de un rango de dosis de 3 a 20 mg, C_{max} y AUC aumentaron de una manera proporcional a la dosis, lo que sugiere que la absorción no se ve afectada por procesos limitados por la tasa o la capacidad, hasta una dosis oral de 20 mg.

No se ha observado una acumulación significativa de concentración de cladribina en el plasma después de una dosis repetida. No hay indicación de que la farmacocinética de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**

cladribina pueda cambiar de una manera dependiente del tiempo después de una administración repetida.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios para evaluar la farmacocinética de cladribina en pacientes de edad avanzada o pacientes pediátricos con MS, o en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

Un análisis cinético de la población, no mostro ningún efecto de edad (rango 18 a 65 años) o género sobre la farmacocinética de cladribina.

Insuficiencia renal

El clearance renal de cladribina mostro ser dependiente del clearance de creatinina. Con base en el análisis farmacocinético de la población incluyendo pacientes con función renal normal y con insuficiencia renal leve, el clearance total en pacientes con insuficiencia renal leve ($CL_{CR} = 60$ mL/min) se espera que disminuya moderadamente, dando lugar a un aumento de la exposición del 25%.

Insuficiencia hepática

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

Interacciones Farmacocinéticas

Un estudio de interacción con drogas en pacientes con MS mostró que la biodisponibilidad de cladribina 10 mg oral no se alteró cuando se coadministró con pantoprazol.

5.4 Seguridad no clínica

La evaluación farmacológica y toxicológica de seguridad no clínica de cladribina en modelos animales relevantes para la evaluación de seguridad de cladribina no produjo hallazgos significativos distintos de los predichos por el mecanismo farmacológico de cladribina. Los principales órganos diana identificados en los estudios de toxicología de dosis repetidas por vías parenterales (intravenosa o subcutánea) hasta 1 año de duración en ratones y monos, fueron el sistema linfoide y hematopoyético. Otros órganos diana después de una administración prolongada (14 ciclos) de cladribina a monos por vía subcutánea fueron los riñones (cariomegalia del epitelio tubular renal), suprarrenales (atrofia de la corteza y vacuolización disminuida), tracto gastrointestinal (atrofia de la mucosa) y testículos. También se observaron efectos en los riñones en ratones.

Genotoxicidad

Cladribina se incorpora a las cadenas de ADN e inhibe la síntesis y la reparación del ADN. Cladribina no induce la mutación de genes en bacterias o células de mamíferos, pero fue clastogénica causando daño cromosómico en células de mamíferos *in vitro* a una

Ref.: RF934521/17 Reg. I.S.P. N° F-23853/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg

concentración que fue 17 veces superior a la C_{max} clínica esperada. La clastogenicidad, *in vivo*, en ratones se detectó a 10 mg/kg, que era la dosis más baja ensayada.

Carcinogenicidad

El potencial carcinogénico de cladribina se evaluó en el estudio a largo plazo de 22 meses con la administración subcutánea en ratones y en un estudio a corto plazo de 26 semanas por vía oral en ratones transgénicos.

- En el estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratones, la dosis más alta utilizada fue de 10 mg/kg, que se consideró genotóxica en el estudio de micronúcleos de ratón (equivalente a aproximadamente 16 veces la exposición humana esperada en AUC en pacientes tomando la dosis máxima diaria de 20 mg de cladribina). No se observó aumento en la incidencia de trastornos linfoproliferativos u otros tipos de tumores (aparte de los tumores de las glándulas de Harder, predominantemente adenomas) en ratones. Los tumores de las glándulas de Harder no se consideran de relevancia clínica, ya que los humanos no tienen estructuras anatómicas comparables.
- En el estudio de carcinogenicidad a corto plazo en ratones Tg rasH2, no se observó ningún aumento relacionado con cladribina en la incidencia de trastornos linfoproliferativos u otros tipos de tumores en ninguna de las dosis ensayada hasta 30 mg/kg por día (equivalente 25 veces la exposición humana esperada en AUC en pacientes que toman la dosis diaria máxima de 20 mg de cladribina).

Cladribina también se evaluó en un estudio de mono de 1 año por vía subcutánea. En este estudio, no se observó aumento de la incidencia de trastornos linfoproliferativos ni de tumores.

Aunque cladribina puede tener un potencial para la genotoxicidad, los datos a largo plazo en ratones y monos no proporcionaron ninguna evidencia de un riesgo de carcinogenicidad aumentado relevante en seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

Aunque no hubo efectos sobre la fertilidad femenina, la función reproductora o las funciones generales de la descendencia, se demostró que cladribina fue letal para el embrión cuando se administró a ratones preñados y el compuesto fue teratogénico en ratones (también después del tratamiento de machos solamente) y conejos. Los efectos letales para el embrión y teratogénicos observados son consistentes con los mecanismos farmacológicos de cladribina. En un estudio de fertilidad en ratones macho, se observaron fetos malformados con agenesia de porciones de apéndice(s) distal(s) del húmero y/o fémur. La incidencia de fetos de ratón afectados en este estudio fue en el mismo rango de incidencia espontánea de amelia y focomelia en esta cepa de ratones. Sin embargo, teniendo en cuenta la genotoxicidad de cladribina, no se pueden descartar los efectos relacionados con una posible alteración genética de las células espermáticas en fase de diferenciación mediados por los machos.

Cladribina no afectó la fertilidad de los ratones machos, pero los efectos testiculares observados fueron indicados por la reducción de los pesos testiculares y el aumento del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**

número de espermatozoides no móviles. También se observó degeneración testicular y disminución reversible de espermatozoides con movilidad progresiva rápida en monos. Histológicamente, la degeneración testicular sólo se observó en un mono macho en un estudio de toxicidad subcutánea de 1 año.

5.5 Eficacia

La eficacia y la seguridad de la cladribina oral se evaluaron en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (CLARITY) en 1,326 pacientes con MS remitente-recurrente. Los objetivos del estudio fueron evaluar la eficacia de cladribina versus placebo en la reducción de la tasa anualizada de brotes (ARR) (criterio principal de valoración), la disminución de la progresión de la discapacidad y la disminución de las lesiones activas, en la MRI.

Los pacientes recibieron placebo (n = 437), o una dosis acumulada de 3.5 mg/kg de cladribina (n = 433) o 5.25 mg/kg de peso corporal (n = 456) durante el período de estudio de 96 semanas (2 años) en 2 cursos de tratamiento. Los pacientes asignados aleatoriamente a la dosis acumulada de 3.5 mg/kg recibieron un primer curso de tratamiento en las semanas 1 y 5 del primer año y un segundo curso de tratamiento en las semanas 1 y 5 del segundo año. Los pacientes asignados aleatoriamente a la dosis acumulada de 5.25 mg/kg recibieron tratamiento adicional a las semanas 9 y 13 del primer año. La mayoría de los pacientes en los grupos de tratamiento placebo (87.0%) y 3.5 mg/kg de cladribina (91.9%) y 5.25 mg/kg (89.0%) completaron las 96 semanas del estudio.

Se requirió que los pacientes tuvieran al menos un brote en los 12 meses anteriores. En la población total del estudio, la mediana de la edad fue de 39 años (rango 18 a 65), y la relación mujer a hombre fue de aproximadamente 2:1. La duración media de MS antes de la inclusión en el estudio fue de 8.7 años y la mediana de la discapacidad neurológica inicial basada en la escala Expandida de Estado de Discapacidad de Kurtzke (EDSS) en todos los grupos de tratamiento fue 3.0 (rango 0 a 6.0). Más de dos tercios de los pacientes del estudio no habían recibido nunca fármacos modificadores de la enfermedad (DMD) para la esclerosis múltiple. Los pacientes restantes fueron pre tratados ya sea con interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatiramer o natalizumab.

En comparación con los pacientes tratados con placebo, los pacientes con MS remitente-recurrente que recibieron 3.5 mg/kg de cladribina mostraron mejoras estadísticamente significativas en la tasa anualizada de brotes, la proporción de pacientes sin brotes durante 96 semanas, la proporción de pacientes sin discapacidad sostenida durante 96 semanas y el tiempo hasta la progresión confirmada en la escala EDSS a los 3 meses (ver Tabla 3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg

Tabla 3 Resultados clínicos en el estudio CLARITY (96 semanas)			
Parámetro	Placebo (n = 437)	Dosis acumulada de cladribina	
		3.5 mg/kg (n = 433)	5.25 mg/kg (n = 456)
Tasa anualizada de brotes (95% CI)	0.33 (0.29, 0.38)	0.14* (0.12, 0.17)	0.15* (0.12, 0.17)
Reducción relativa (cladribina vs placebo)		57.6%	54.5%
Proporción de pacientes sin brotes durante 96 semanas	60.9%	79.7%	78.9%
Tiempo hasta la progresión en la escala EDSS a los 3 meses, percentil 10 (meses)	10.8	13.6	13.6
Hazard ratio (95% CI)		0.67* (0.48, 0.93)	0.69* (0.49, 0.96)

* p < 0.001 comparado con el placebo.

Además, el grupo de tratamiento de 3.5 mg/kg de cladribina fue estadísticamente significativamente superior al placebo con respecto al número y la reducción relativa de lesiones T1 Gd+, lesiones T2 activas y lesiones únicas combinadas como se demostró en la MRI cerebral durante las 96 semanas del estudio. Los pacientes que tomaron cladribina en comparación con el grupo de tratamiento placebo tuvieron una reducción relativa del 86% en el número medio de lesiones T1 GD+ (el número medio ajustado para los grupos de tratamiento con 3.5 mg/kg de cladribina y placebo fue de 0.12 y 0.91 respectivamente), una reducción relativa del 73% del número medio de lesiones activas en T2 (el número medio ajustado para los grupos de tratamiento con 3.5 mg/kg de cladribina y placebo fue 0.38 y 1.43, respectivamente) y una reducción relativa del 74% del número medio de lesiones únicas combinadas, por paciente por exploración (el número medio ajustado para los grupos de tratamiento con 3.5 mg/kg de cladribina y placebo fue 0.43 y 1.72, respectivamente) (p < 0.001 en los 3 resultados de la MRI).

El análisis a posteriori del tiempo hasta progresión confirmada en la escala EDSS a los 6 meses resultó en una reducción del 47% del riesgo de progresión de la discapacidad en el grupo tratado con 3.5 mg/kg de cladribina comparado con placebo (hazard ratio = 0.53; 95% CI [0.36, 0.79], p < 0.05); en el grupo placebo el percentil 10 se alcanzó a los 245 días y no se alcanzó en ningún momento durante el período de estudio en el grupo tratado con 3.5 mg/kg de cladribina.

Como se muestra en la Tabla 3 anterior, las dosis acumuladas más altas no aportaron ningún beneficio clínicamente significativo, sino que se asociaron con una mayor incidencia en linfopenia ≥ grado 3 (44.9% en el grupo de 5.25 mg/kg vs. 25.6% en el grupo 3.5 mg/kg).

Los pacientes que habían completado el estudio CLARITY pudieron inscribirse en el estudio de extensión del CLARITY. En este estudio de extensión, 806 pacientes recibieron

Ref.: RF934521/17 Reg. I.S.P. N° F-23853/18
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg

ya sea placebo o una dosis acumulada de 3.5 mg/kg de cladribina (en un régimen similar al utilizado en CLARITY) durante el período de estudio de 96 semanas. El objetivo principal de este estudio fue la seguridad, mientras que los criterios de valoración de eficacia fueron exploratorios.

La magnitud del efecto en la reducción de la frecuencia de los brotes y del enlentecimiento de la progresión de la discapacidad en los pacientes que recibieron la dosis de 3.5 mg/kg durante 2 años se mantuvo en los años 3 y 4 (ver sección “4.2 Dosis y administración”).

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Hidroxiopropilbetadex (2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina)
Sorbitol
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Vida útil

36 meses.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar por debajo de 25°C. Almacenar en el empaque original para proteger de la humedad.

6.5 Precauciones especiales para el manejo del producto

Como cladribina es un agente citotóxico, cualquier producto no utilizado o desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.

Advertencia para éste y todos los medicamentos

Mantener fuera del alcance de los niños.

Úsese sólo por indicación y bajo supervisión médica. No repita el medicamento sin indicación del médico.

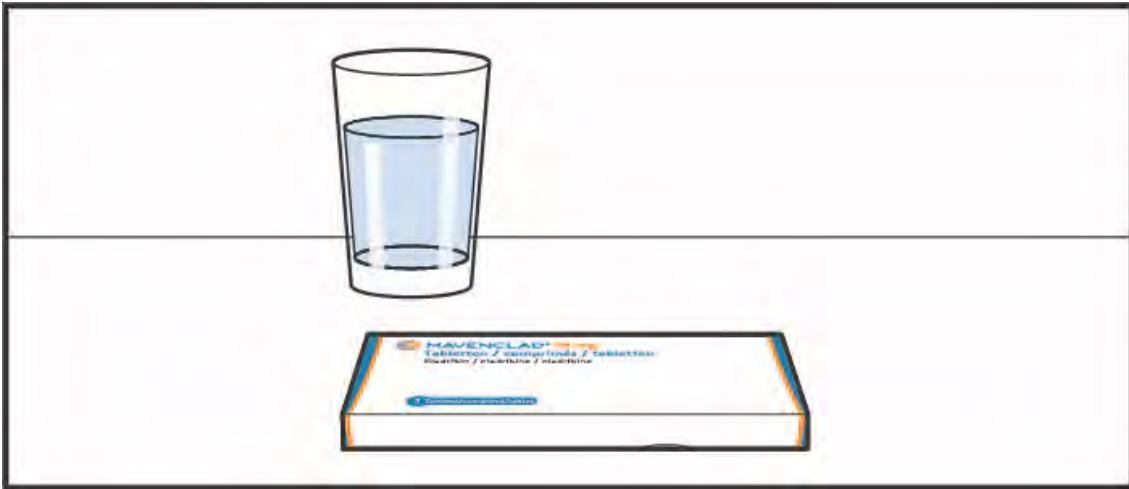
No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

No use medicamentos vencidos

En caso de sobredosis concurra al centro asistencial más próximo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg****7 Instrucciones de uso****7.1 Método de administración****Guía paso a paso para tomar MAVENCLAD 10 mg comprimidos**

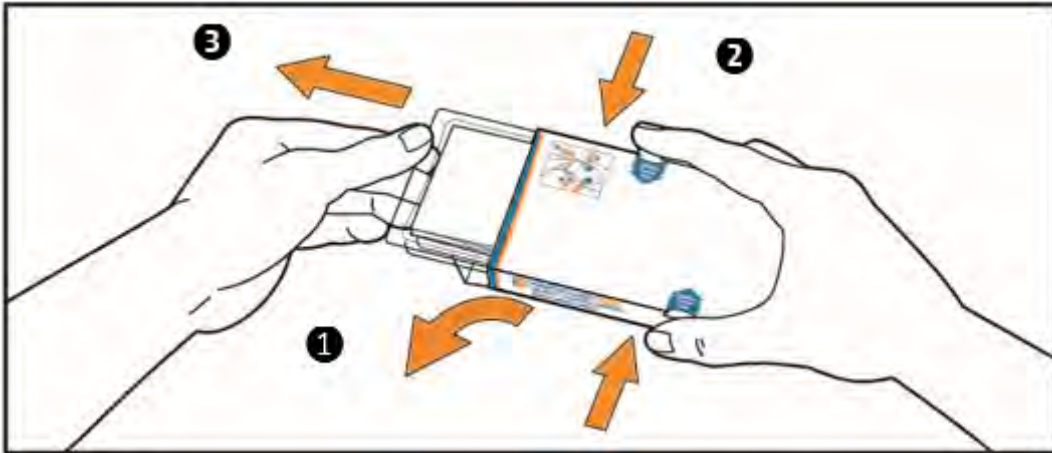
MAVENCLAD viene envasado en un estuche resellable a prueba de niños y debe mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños. Consulte más abajo la guía paso a paso sobre cómo manipular el embalaje y cómo tomar los comprimidos de MAVENCLAD. Asegúrese de que sabe cuántos comprimidos contiene el embalaje. Consulte las directrices en el prospecto.



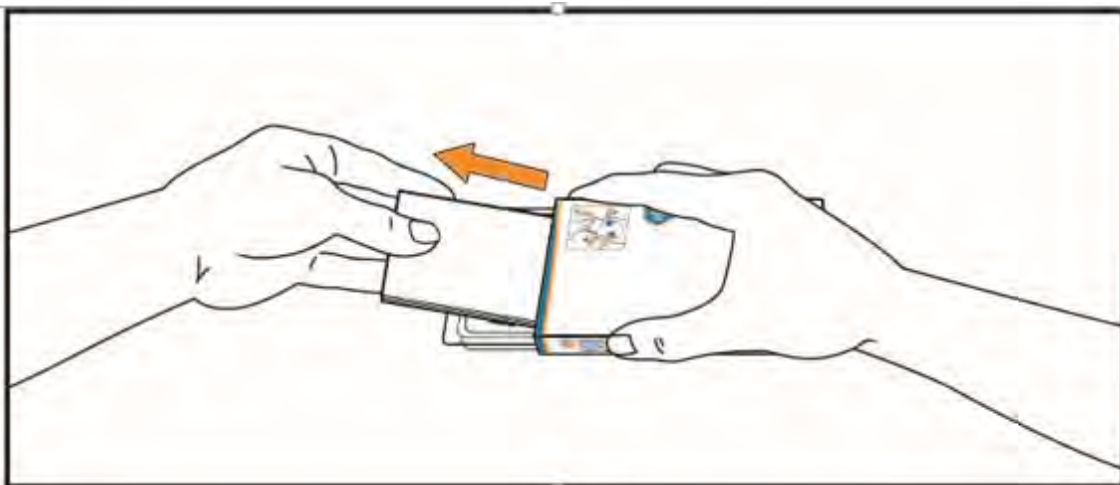
1. Tenga un vaso de agua listo y asegúrese de que sus manos estén limpias y secas antes de tomar el o los comprimidos.



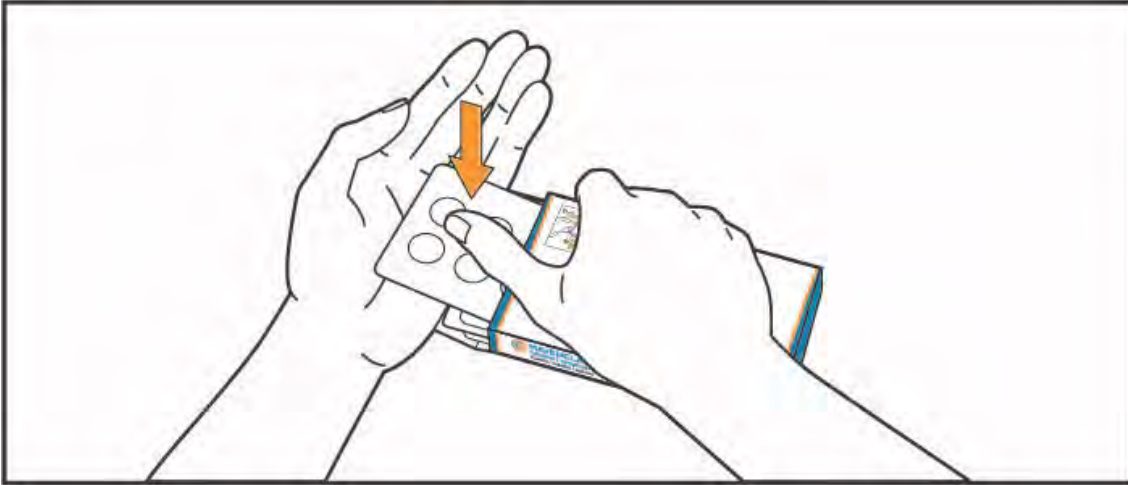
2. Tome la caja con las instrucciones de apertura hacia arriba.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**

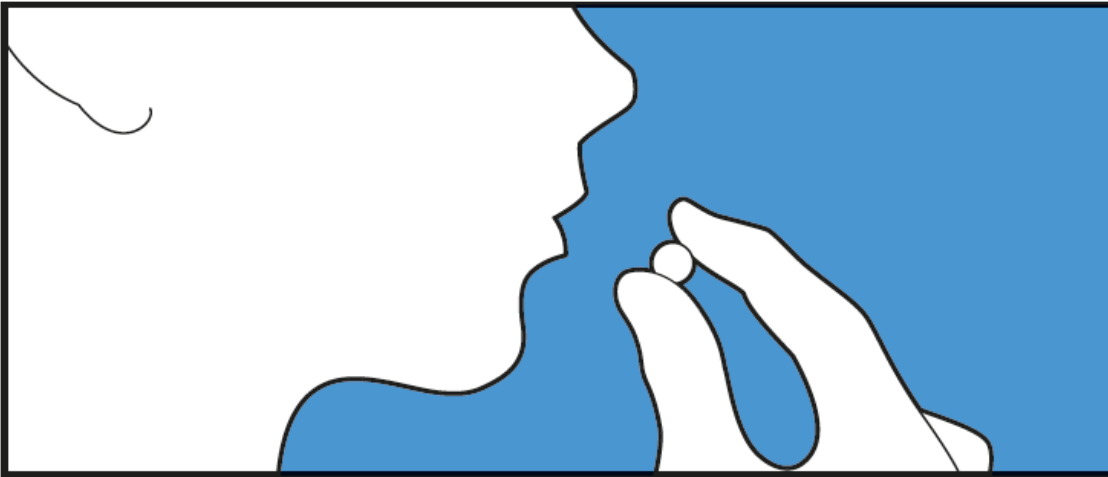
3. (1) Abra la solapa del extremo izquierdo.
(2) Presione hacia adentro las aletas de los lados de la caja simultáneamente con el índice y el pulgar y mantenga las aletas apretados.
(3) Tire de la bandeja hacia afuera hasta que se detenga **Precaución:** no extraiga la bandeja de la caja.



4. Saque el prospecto de la bandeja. Asegúrese de que lo ha leído todo, incluida la guía paso a paso, y guárdelo en un lugar seguro.

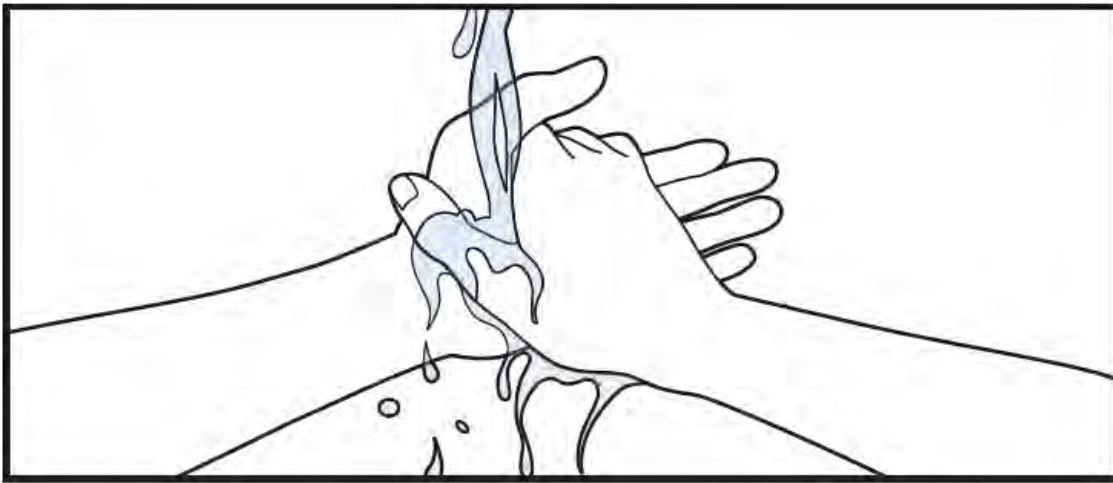
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**

5. Levante el blíster metiendo el dedo a través del agujero de la bandeja. Coloque la mano bajo el envase blíster y empuje uno o dos comprimidos hacia su mano, según la dosis recetada.

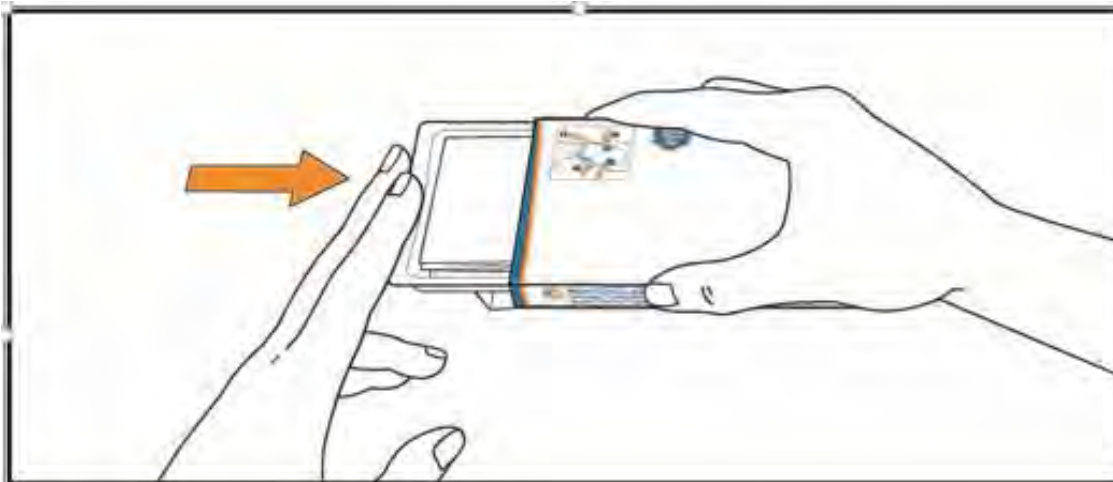


6. Trague el o los comprimidos con agua. Los comprimidos deben tragarse enteros y no se deben masticar ni dejar que se disuelvan en la boca. El contacto con la piel debe ser limitado. Evite tocarse la nariz, los ojos y otras partes del cuerpo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MAVENCLAD COMPRIMIDOS 10 mg**



7. Lávese bien las manos con agua y jabón.



8. Vuelva a empujar la bandeja al interior de la caja. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Conserve los comprimidos en el blíster hasta la siguiente dosis. No extraiga los comprimidos del blíster. No guarde los comprimidos en un envase diferente.