

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

MAVENCLAD 10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de cladribina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 64 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos brancos, redondos e biconvexos com 8,5 mm de diâmetro, com a gravação “C” de um lado e “10” do outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

MAVENCLAD é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla (EM) com surtos muito ativa, conforme definida por características clínicas ou imagiológicas (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento da EM.

Posologia

A dose cumulativa recomendada é de 3,5 mg/kg de peso corporal durante 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 respetivo ano de tratamento. Se for clinicamente necessário (p. ex., para recuperação dos linfócitos), o ciclo de tratamento no ano 2 pode ser adiado até um máximo de 6 meses. Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias nos quais o doente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal. Para mais pormenores, ver a Tabelas 1 e 2 abaixo.

Após conclusão dos 2 ciclos de tratamento, não são necessários mais tratamentos com cladribina nos anos 3 e 4 (ver secção 5.1). O reinício da terapêutica após o ano 4 não foi estudado.

Crítérios para iniciar e continuar a terapêutica

As contagens de linfócitos têm de ser

- normais antes do início do tratamento no ano 1,
- pelo menos de 800 células/mm³ antes do início do tratamento no ano 2.

Se necessário, o ciclo de tratamento no ano 2 pode ser adiado até ao máximo de 6 meses para permitir a recuperação dos linfócitos. Se esta recuperação demorar mais do que 6 meses, o doente não deve voltar a ser tratado com cladribina em comprimidos.

Distribuição da dose

A distribuição da dose total durante os 2 anos de tratamento é apresentada na Tabela 1. Em alguns intervalos de peso o número de comprimidos pode variar entre uma semana de tratamento e a semana seguinte. A utilização de cladribina oral em doentes com um peso inferior a 40 kg não foi investigada.

Tabela 1 Dose de cladribina por semana de tratamento, por peso do doente, em cada ano de tratamento

Intervalos de peso kg	Dose em mg (número de comprimidos) por semana de tratamento	
	Semana 1 de tratamento	Semana 2 de tratamento
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 superior	100 mg (10 comprimidos)	100 mg (10 comprimidos)

A Tabela 2 indica o modo 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 tomadas em intervalos de 24 horas, aproximadamente, à mesma hora todos os dias. Se uma dose diária for de dois comprimidos, os dois comprimidos são tomados ao mesmo tempo como dose única.

Tabela 2 Número de comprimidos por dia da semana

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 tem de ser tomada logo que a mesma seja lembrada no mesmo dia, de acordo com o esquema do tratamento.

Uma dose esquecida não pode ser tomada juntamente com a dose seguinte programada no dia seguinte. No caso de uma dose esquecida, o doente tem de tomar a dose esquecida no dia seguinte e prolongar o número de dias dessa semana de tratamento. Se forem esquecidas duas doses consecutivas, aplica-se a mesma regra e o número de dias da semana de tratamento é prolongado em dois dias.

Utilização concomitante de outros medicamentos orais

Recomenda-se que a administração de qualquer outro medicamento por via oral seja separada da administração de MAVENCLAD por um intervalo de, pelo menos, 3 horas durante o número limitado de dias de administração da cladribina (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso renal

Não foram conduzidos estudos específicos em doentes com compromisso renal.

Em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina de 60 a 89 ml/min) não se considera necessário um ajuste posológico (ver secção 5.2).

A segurança e eficácia em doentes com compromisso renal moderado ou grave não foram estabelecidas. Por isso, a cladribina é contraindicada nestes doentes (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Não foram conduzidos estudos em doentes com compromisso hepático.

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro, uma vez que a importância da função hepática na eliminação da cladribina é considerada insignificante (ver secção 5.2).

Na ausência de dados, a utilização de cladribina não é recomendada em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (classificação de Child-Pugh > 6).

Idosos

Recomenda-se precaução quando a cladribina é utilizada em doentes idosos, tendo em consideração a frequência potencialmente maior de uma diminuição da função hepática ou renal, de doenças concomitantes e de outras terapêuticas medicamentosas.

População pediátrica

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

Modo de administração

MAVENCLAD é para administração por via oral. Os comprimidos têm de ser tomados com água, e engolidos sem mastigar. Os comprimidos podem ser tomados independentemente da ingestão de alimentos.

Como os comprimidos não são revestidos, os mesmos têm de ser engolidos imediatamente logo que sejam retirados do blister e não podem ficar expostos em superfícies ou manuseados durante um período de tempo superior ao necessário para a toma. Se um comprimido for deixado sobre uma superfície, ou se um comprimido partido ou fragmentado sair do blister, a área tem de ser minuciosamente lavada.

As mãos dos doentes têm de estar secas quando manuseiam os comprimidos e, em seguida, muito bem lavadas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Infeção crónica ativa (tuberculose ou hepatite).

Início do tratamento com cladribina em doentes imunocomprometidos, incluindo doentes a receberem atualmente terapêutica imunossupressora ou mielossupressora (ver secção 4.5).

Neoplasia maligna ativa.

Compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina < 60 ml/min) (ver secção 5.2).

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização hematológica

O modo de ação da cladribina está intimamente ligado a uma redução na contagem de linfócitos. O efeito sobre a contagem de linfócitos é dependente da dose. Em estudos clínicos também foram observadas reduções na contagem de neutrófilos, contagem de glóbulos vermelhos, hematócrito, hemoglobina ou contagem de plaquetas comparativamente com os valores basais, apesar de estes parâmetros permanecerem habitualmente dentro dos limites normais.

Podem prever-se reações adversas hematológicas aditivas se a cladribina for administrada antes ou concomitantemente com outras substâncias que afetam o perfil hematológico (ver secção 4.5).

As contagens de linfócitos têm de ser realizadas

- antes do início do tratamento no ano 1
- antes do início do tratamento no ano 2
- 2 e 6 meses após o início do tratamento em cada ano de tratamento. Se a contagem de linfócitos for inferior a 500 células/mm³, a mesma deverá ser ativamente monitorizada até os valores aumentarem novamente.

Para decisões de tratamento com base nas contagens de linfócitos do doente, ver secção 4.2 e a subsecção “Infeções” abaixo.

Infeções

A cladribina pode reduzir as defesas imunitárias do corpo e pode aumentar a probabilidade de infeções. Foram observadas infeções oportunistas, graves e severas – incluindo acontecimentos com resultado fatal – com o tratamento com MAVENCLAD. A infeção pelo VIH, a tuberculose ativa e a hepatite ativa têm de ser excluídas antes do início da cladribina (ver secção 4.3).

As infeções latentes podem ser ativadas, incluindo a tuberculose ou a hepatite. Por conseguinte, o rastreio de infeções latentes, em particular, a tuberculose e a hepatite B e C, tem de ser efetuado antes do início da terapêutica no ano 1 e no ano 2. O início de MAVENCLAD deve ser adiado até a infeção ter sido devidamente tratada.

Um atraso na iniciação da cladribina também deve ser considerado em doentes com uma infeção aguda até que a infeção esteja totalmente controlada.

Recomenda-se especial atenção em doentes que não têm antecedentes de exposição ao vírus *Varicella zoster*. Recomenda-se a vacinação de doentes com anticorpos negativos antes do início da terapêutica com cladribina. O início do tratamento com MAVENCLAD deve ser adiado durante 4 a 6 semanas para permitir que ocorra o efeito completo da vacinação.

A incidência do *Herpes zoster* aumentou em doentes medicados com cladribina. Se as contagens de linfócitos diminuírem para menos de 200 células/mm³, deve ter-se em consideração a profilaxia para o herpes de acordo com as práticas padrão locais durante o período de linfopenia de grau 4 (ver secção 4.8).

Os doentes com uma contagem de linfócitos inferior a 500 células/mm³ devem ser ativamente monitorizados para despistar sinais e sintomas sugestivos de infeções, em particular o *Herpes zoster*. Se estes sinais e sintomas ocorrerem, deve ser iniciado tratamento anti-infeccioso de acordo com a indicação clínica. A interrupção ou adiamento de MAVENCLAD podem ser considerados até à resolução adequada da infeção.

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) com a cladribina parentérica em doentes tratados para a leucemia de células pilosas com um regime de tratamento diferente.

Embora não tenha sido comunicado qualquer caso de LMP com cladribina em comprimidos, deve efetuar-se um exame inicial imagiológico por ressonância magnética (RMN) antes de se iniciar o tratamento com cladribina em comprimidos (geralmente num período de 3 meses).

Neoplasias malignas

Em estudos clínicos, observaram-se mais frequentemente acontecimentos de neoplasias malignas em doentes tratados com cladribina em comparação com doentes que tomaram placebo (ver secção 4.8).

MAVENCLAD é contraindicado em doentes com EM com neoplasias malignas ativas (ver secção 4.3). Deve ser efetuada uma avaliação individual da relação benefício-risco antes de se iniciar o tratamento em doentes com uma neoplasia maligna anterior. Os doentes tratados com cladribina devem ser aconselhados a seguirem as normas de orientação padrão para rastreio do cancro.

Função hepática

Foram notificados casos pouco frequentes de lesões hepáticas, incluindo casos graves, em doentes tratados com MAVENCLAD.

Antes de iniciar o tratamento com MAVENCLAD devem ser obtidos os antecedentes clínicos completos do doente relativamente a episódios anteriores de lesão hepática com outros medicamentos ou a perturbações hepáticas subjacentes. Os níveis das aminotransferases séricas, da fosfatase alcalina e da bilirrubina total dos doentes devem ser avaliados antes de iniciar a terapêutica no ano 1 e no ano 2. Durante o tratamento, deve proceder-se à monitorização das enzimas hepáticas e da bilirrubina com base nos sinais e sintomas clínicos.

Se um doente desenvolver sinais clínicos, aumentos inexplicados das enzimas hepáticas ou sintomas sugestivos de disfunção hepática (p. ex., náuseas inexplicáveis, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia e/ou urina escura), os níveis das transaminases séricas e da bilirrubina total devem ser imediatamente medidos. O tratamento com MAVENCLAD deve ser interrompido ou descontinuado, conforme apropriado.

Contraceção

Antes do início do tratamento, tanto no ano 1 como no ano 2, as mulheres com potencial para engravidar e os homens que podem potencialmente conceber uma criança devem ser aconselhados no que respeita ao potencial risco grave para o feto e à necessidade de utilizar métodos contraceptivos eficazes (ver secção 4.6).

As mulheres com potencial para engravidar têm de evitar engravidar utilizando métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com cladribina e, pelo menos, durante seis meses após a última dose (ver secção 4.5).

Os doentes do sexo masculino têm de tomar precauções para evitar engravidar as suas parceiras durante o tratamento com cladribina e, pelo menos, durante seis meses após a última dose.

Transfusões sanguíneas

Em doentes que requerem transfusão sanguínea, recomenda-se a irradiação dos componentes celulares sanguíneos antes da administração para evitar a doença do enxerto contra hospedeiro relacionada com a transfusão. Aconselha-se uma consulta com um hematologista.

Mudança para o tratamento com cladribina ou deste tratamento para outro

Em doentes que foram anteriormente tratados com medicamentos imunomoduladores ou imunossuppressores, deve considerar-se o modo de ação e a duração do efeito do outro medicamento antes do início do tratamento. Deve também considerar-se um efeito aditivo potencial sobre o sistema imunitário quando estes medicamentos são utilizados após o tratamento (ver secção 4.5).

Quando se muda de outro medicamento para a EM, deve efetuar-se uma RMN no início (ver subsecção acima “Infeções”).

Compromisso hepático

A utilização de cladribina não é recomendada em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (classificação de Child-Pugh >6) (ver secção 4.2).

Sorbitol

Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

O conteúdo em sorbitol nos medicamentos administrados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente por via oral.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Medicamentos imunossuppressores

O início do tratamento com cladribina é contraindicado em doentes imunocomprometidos, incluindo doentes a receberem atualmente terapêutica imunossupressora ou mielossupressora com, p. ex., metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina ou azatioprina, ou a utilização crónica de corticosteroides, devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário (ver secção 4.3).

Pode administrar-se uma terapêutica aguda de curta duração com corticosteroides sistémicos durante o tratamento com cladribina.

Outros medicamentos modificadores da doença

A utilização de cladribina com interferão beta resulta num aumento do risco de linfopenia. A segurança e eficácia da cladribina em associação com outros tratamentos modificadores da doença na EM não foram estabelecidas. O tratamento concomitante não é recomendado.

Medicamentos hematotóxicos

Devido à redução na contagem de linfócitos induzida pela cladribina, podem prever-se reações adversas hematológicas aditivas se a cladribina for administrada antes ou concomitantemente com outras substâncias que afetam o perfil hematológico (p. ex., carbamazepina). Nestes casos, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos parâmetros hematológicos.

Vacinas vivas ou vivas atenuadas

O tratamento não deve ser iniciado no período de 4 a 6 semanas após a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas devido ao risco de infecção pela vacina ativa. Deve evitar-se a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas durante e após o tratamento com cladribina enquanto as contagens de glóbulos brancos do doente não estiverem dentro dos limites normais.

Inibidores potentes dos transportadores ENT1, CNT3 e BCRP

Ao nível de absorção da cladribina, a única via de interação possível com relevância clínica parece ser a proteína de resistência do cancro da mama (BCRP ou ABCG2). A inibição da BCRP no trato gastrointestinal pode aumentar a biodisponibilidade oral e a exposição sistémica da cladribina. Os inibidores conhecidos da BCRP, que podem alterar a farmacocinética de substratos da BCRP *in vivo* em 20%, incluem o eltrombopag.

Estudos *in vitro* indicam que a cladribina é um substrato das proteínas de transporte de nucleósidos equilibrativos (ENT1) e de nucleósidos concentrativos (CNT3). Consequentemente, a biodisponibilidade, a distribuição intracelular e a eliminação renal da cladribina podem teoricamente ser alteradas por inibidores potentes dos transportadores ENT1 e CNT3, tais como o dilazep, nifedipina, nimodipina, cilostazol, sulindac ou reserpina. Contudo, os efeitos concretos em termos de alterações potenciais da exposição da cladribina são difíceis de antecipar.

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 doente.

Indutores potentes dos transportadores 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 ter-se em consideração uma diminuição possível da exposição da cladribina se forem coadministrados indutores potentes dos transportadores BCRP (p. ex., corticosteroides) ou P-gp (p. ex., rifampicina, hipericão).

Contracetivos hormonais

A administração concomitante de cladribina com contracetivos hormonais orais (etinilestradiol e levonorgestrel) não revelou interações farmacocinéticas clinicamente relevantes com cladribina. Por conseguinte, não é de esperar que a utilização concomitante de cladribina diminua a eficácia dos contracetivos hormonais (ver secção 4.6).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

Antes do início do tratamento, tanto no ano 1 como no ano 2, as mulheres com potencial para engravidar e os homens que podem potencialmente conceber uma criança devem ser aconselhados no que respeita ao potencial risco grave para o feto e à necessidade de utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Em mulheres com potencial para engravidar, a gravidez tem de ser excluída antes do início de MAVENCLAD no ano 1 e no ano 2, e tem de ser prevenida através da utilização de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com cladribina e, pelo menos, durante seis meses após a última dose. As mulheres que engravidem durante a terapêutica com MAVENCLAD devem descontinuar o tratamento.

Como a cladribina interfere com a síntese do ADN, podem esperar-se efeitos adversos sobre a gametogénese humana (ver secção 5.3). Por conseguinte, os doentes do sexo masculino têm de tomar precauções para evitar engravidar as suas parceiras durante o tratamento com cladribina e, pelo menos, durante seis meses após a última dose.

Gravidez

Com base na experiência em seres humanos com outras substâncias que inibem a síntese do ADN, a cladribina pode causar malformações congénitas quando administrada durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

MAVENCLAD é contraindicado em mulheres grávidas (ver secção 4.3).

Amamentação

Dados limitados de relatos de caso revelaram que a cladribina é excretada no leite humano. A quantidade ainda não foi bem estabelecida. Devido ao potencial de reações adversas graves nos lactentes, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com MAVENCLAD e durante 1 semana após a última dose (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não se verificaram efeitos sobre a fertilidade ou função reprodutiva da descendência em ratinhos. Contudo, observaram-se efeitos testiculares em ratinhos e macacos (ver secção 5.3).

Como a cladribina interfere com a síntese do ADN, podem prever-se efeitos adversos sobre a gametogénese humana. Por conseguinte, os doentes do sexo masculino têm de tomar precauções para evitar engravidar as suas parceiras durante o tratamento com cladribina e, pelo menos, durante 6 meses após a última dose (ver acima).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de MAVENCLAD sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas clinicamente mais relevantes são linfopenia (25,6%) e *Herpes zoster* (3,0%). A incidência de *Herpes zoster* foi mais elevada durante o período de linfopenia de grau 3 ou 4 (< 500 a 200 células/mm^3 ou $< 200 \text{ células/mm}^3$) em comparação com o período de tempo durante o qual os doentes não tinham linfopenia de grau 3 ou 4 (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas descritas na lista abaixo são derivadas de dados agrupados de estudos clínicos na EM, nos quais a cladribina oral foi utilizada em monoterapia numa dose cumulativa de 3,5 mg/kg. A base de dados de segurança destes estudos compreende 923 doentes. As reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização estão indicadas com um asterisco [*].

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada em seguida: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Infeções e infestações

Frequentes: Herpes oral, *Herpes zoster* com atingimento dermatológico.
Muito raros: Tuberculose (ver secção 4.4).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes: Linfopenia.
Frequentes: Diminuição da contagem de neutrófilos.

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: Hipersensibilidade* incluindo prurido, urticária, erupção cutânea e casos raros de angioedema.

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: Lesão hepática*.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Erupção cutânea, alopecia.

Descrição de reações adversas selecionadas

Linfopenia

Em estudos clínicos, 20% a 25% dos doentes tratados com uma dose cumulativa de cladribina de 3,5 mg/kg, durante 2 anos em monoterapia, desenvolveram linfopenia transitória de grau 3 ou 4. A linfopenia de grau 4 foi observada em menos de 1% dos doentes. A maior proporção de doentes 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% dos doentes: com linfopenia de grau 3 no ano 1 e no ano 2; 0% e 0,4% dos doentes: com

linfopenia de grau 4 no ano 1 e no ano 2). Prevê-se que a maioria dos doentes recupere para contagens linfocitárias normais ou para linfopenia de grau 1 num período de 9 meses.

Para diminuir o risco de linfopenia grave, as contagens de linfócitos têm de ser realizadas antes, durante e depois do tratamento com a cladribina (ver secção 4.4) e têm de ser seguidos critérios rigorosos relativos ao início e à continuação do tratamento com a cladribina (ver secção 4.2).

Neoplasias malignas

Em estudos clínicos e no seguimento a longo prazo de doentes tratados com uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg de cladribina oral, observaram-se mais frequentemente acontecimentos de neoplasias malignas em doentes tratados com cladribina (10 acontecimentos em 3.414 doentes-ano [0,29 acontecimentos por 100 doentes-ano]) em comparação com doentes que tomaram placebo (3 acontecimentos em 2.022 doentes-ano [0,15 acontecimentos por 100 doentes-ano]) (ver secção 4.4).

Hipersensibilidade

Em estudos clínicos de doentes tratados com uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg de cladribina oral, observaram-se mais frequentemente acontecimentos de hipersensibilidade em doentes tratados com cladribina (11,8%) em comparação com doentes que tomaram placebo (8,4%). Observaram-se acontecimentos de hipersensibilidade graves em 0,3% dos doentes tratados com cladribina e em nenhum doente que tenha recebido placebo. Os acontecimentos de hipersensibilidade levaram à descontinuação do tratamento em 0,4% dos doentes tratados com cladribina e em 0,3% dos doentes que tomaram placebo.

Lesão hepática

Durante a experiência pós-comercialização foram notificados acontecimentos pouco frequentes de lesão hepática, incluindo casos graves e casos que resultaram na descontinuação do tratamento, em associação temporal com MAVENCLAD.

As elevações temporárias das transaminases séricas foram habitualmente superiores a cinco vezes o limite superior do normal (LSN). Foram observados casos isolados de elevações temporárias das transaminases séricas de até 40 vezes o LSN e/ou hepatite sintomática com elevação temporária da bilirrubina e icterícia.

O tempo até ao aparecimento foi variável, com a maioria dos casos a ocorrer nas 8 semanas a seguir ao primeiro ciclo de tratamento (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência com a sobredosagem com cladribina oral é limitada. Sabe-se que a linfopenia é dependente da dose (ver secções 4.4 e 4.8).

Recomenda-se uma monitorização particularmente atenta dos parâmetros hematológicos em doentes que tenham sido expostos a uma sobredosagem de cladribina.

Não existe um antídoto específico para uma sobredosagem com cladribina. O tratamento consiste na observação cuidadosa e no início de medidas de suporte apropriadas. Poderá ter de se considerar a necessidade de descontinuar MAVENCLAD. Devido à rápida e extensa distribuição intracelular e tecidual, é improvável que a hemodiálise elimine a cladribina numa extensão significativa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA40

Mecanismo de ação

A cladribina é um análogo nucleósido da desoxiadenosina. Uma substituição de cloro no anel da purina protege a cladribina da degradação pela adenosina desaminase, aumentando o tempo de residência intracelular do pró-fármaco da cladribina. A fosforilação subsequente da cladribina na sua forma ativa de trifosfato, 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP), é conseguida de forma especialmente eficiente nos linfócitos, devido aos seus níveis constitutivamente altos de desoxicitidina cinase (DCK) e relativamente baixos de 5'-nucleotidase (5'-NTase). Uma razão elevada de DCK para 5'-NTase favorece a acumulação de Cd-ATP, tornando os linfócitos particularmente suscetíveis a morte celular. Como resultado de uma razão DCK/5'-NTase mais baixa, as outras células provenientes 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 na sua forma ativa de trifosfato, levando à depleção seletiva de células T e B em divisão e em repouso.

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

A patologia da EM envolve uma cadeia complexa de acontecimentos nos quais diferentes tipos de células imunitárias, incluindo as células B e T autorreativas, desempenham um papel essencial. O mecanismo pelo qual a cladribina exerce os seus efeitos terapêuticos na EM não está completamente elucidado, mas pensa-se que o seu efeito predominante nos linfócitos T e B interrompe a cascata de acontecimentos imunitários fundamentais para a EM.

As variações nos níveis de expressão das DCK e 5'-NTases entre os subtipos de células imunitárias poderão explicar as diferenças na sensibilidade das células imunitárias à cladribina. Devido a estes níveis de expressão, as células do sistema imunitário inato são menos afetadas do que as células do sistema imunitário adaptativo.

Efeitos farmacodinâmicos

Demonstrou-se que a cladribina exerce efeitos de longa duração através de um direcionamento preferencial para os linfócitos e processos autoimunes envolvidos na fisiopatologia da EM.

Em todos os estudos, a maior proporção de doentes com linfopenia de grau 3 ou 4 (< 500 a 200 células/mm³ ou < 200 células/mm³) foi observada 2 meses após a primeira dose de cladribina em cada ano, indicando um desfasamento temporal entre as concentrações plasmáticas de cladribina e os efeitos hematológicos máximos.

Em todos os estudos clínicos, os dados com a dose cumulativa proposta de 3,5 mg/kg de peso corporal indicaram uma melhoria gradual das contagens linfocitárias medianas que voltaram ao intervalo de valores normais na semana 84 desde a primeira dose de cladribina (aproximadamente 30 semanas após a última dose de cladribina). As contagens linfocitárias em mais de 75% dos doentes voltaram ao intervalo de valores normais na semana 144 desde a primeira dose de cladribina (aproximadamente 90 semanas após a última dose de cladribina).

O tratamento com cladribina oral causa 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 numa diminuição temporária da razão entre CD4 e CD8. A cladribina causa uma redução das células B CD19+ e das células *natural killer* CD16+/CD56+, que também recuperam mais rapidamente do que as células T CD4+.

Eficácia e segurança clínicas

EM surto-remissão

A eficácia e segurança da cladribina oral foram avaliadas num estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (CLARITY) em 1.326 doentes com EM surto-remissão. Os objetivos do estudo consistiram em avaliar a eficácia da cladribina em relação ao placebo na redução da taxa anual de recidiva (TAR) (critério de avaliação primário), atraso da progressão de incapacidade e diminuição de lesões ativas medidas por RMN.

Os doentes receberam placebo (n = 437) ou uma dose cumulativa de cladribina de 3,5 mg/kg (n = 433) ou de 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 doentes aleatorizados 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. Os doentes aleatorizados para a dose cumulativa de 5,25 mg/kg receberam um tratamento adicional nas semanas 9 e 13 do primeiro ano. A maioria dos doentes no grupo de tratamento do placebo (87,0%) e nos grupos de tratamento de 3,5 mg/kg (91,9%) e 5,25 mg/kg (89,0%) de cladribina completaram o total de 96 semanas do estudo.

Era exigido que os doentes tivessem tido pelo menos 1 surto nos 12 meses precedentes. Na população geral do estudo, a mediana de idades era de 39 anos (intervalo de 18 a 65) e a relação entre mulheres e homens era de, aproximadamente, 2:1. A duração média da EM antes do recrutamento 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 doentes do estudo não tinham experiência terapêutica com medicamentos modificadores da doença (MMD) na EM. Os doentes restantes foram pré-tratados com interferão beta-1a, interferão beta-1b, acetato de glatirâmero ou natalizumab.

Os doentes com EM surto-remissão tratados com 3,5 mg/kg de cladribina apresentaram melhorias estatisticamente significativas na taxa anual de surto, na proporção de doentes sem surto durante 96 semanas, na proporção de doentes sem incapacidade mantida durante 96 semanas e no tempo até à progressão pela EDSS aos 3 meses em comparação com os doentes com placebo (ver Tabela 3).

Tabela 3 Resultados clínicos do estudo CLARITY (96 semanas)

Parâmetro	Placebo (n = 437)	Dose cumulativa de cladribina	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Taxa anual de surto (IC 95%)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Redução relativa (cladribina vs. placebo)		57,6% *	54,5% *
Proporção de doentes sem surto durante 96 semanas	60,9%	79,7%	78,9%
Tempo até à progressão pela EDSS aos 3 meses Percentil 10 (meses)	10,8	13,6	13,6
Razão de risco (IC 95%)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 comparado com placebo

Além disso, o grupo de tratamento com cladribina na dose de 3,5 mg/kg foi superior, e com significância estatística, em relação ao placebo no que se refere ao número e à redução relativa das lesões em T1 Gd+, lesões em T2 ativas e lesões únicas combinadas, conforme demonstrado mediante imagiologia por ressonância magnética (RMN) cerebral durante as 96 semanas do estudo. Os doentes medicados com cladribina tiveram, comparativamente com o grupo de tratamento com placebo, 86% de redução relativa no número médio de lesões em T1 Gd+ (os valores médios ajustados para os grupos da cladribina na dose de 3,5 mg/kg e placebo foram, respetivamente, de 0,12 e 0,91), 73% de redução relativa no número médio de lesões em T2 ativas (os valores médios ajustados para os grupos da cladribina na dose de 3,5 mg/kg e placebo foram, respetivamente, de 0,38 e 1,43) e 74% de redução relativa no número médio de lesões únicas combinadas por doente por exame (os valores médios ajustados para os grupos da cladribina na dose de 3,5 mg/kg e placebo foram, respetivamente, de 0,43 e 1,72) ($p < 0,001$ nos 3 resultados da RMN).

A análise *post-hoc* do tempo até à progressão confirmada pela EDSS aos 6 meses resultou numa redução do risco de progressão da incapacidade de 47% no grupo da cladribina, na dose de 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 do placebo, o percentil 10 foi atingido aos 245 dias, o qual não foi atingido no grupo da cladribina na dose 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, mas foram associadas a uma incidência mais elevada de linfopenia $\geq$ grau 3 (44,9% no grupo de 5,25 mg/kg vs. 25,6% no grupo de 3,5 mg/kg).

Os doentes que completaram o estudo CLARITY podiam ser incluídos no CLARITY Extension. Neste estudo de prolongamento, 806 doentes foram medicados com placebo ou com uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg de cladribina (num regime semelhante ao utilizado em CLARITY) durante o período de estudo de 96 semanas. O objetivo primário deste estudo foi a segurança, enquanto que os critérios de avaliação da eficácia foram exploratórios.

A magnitude do efeito na redução da frequência de surtos e adiamento da progressão da incapacidade em doentes medicados com a dose de 3,5 mg/kg durante 2 anos manteve-se nos anos 3 e 4 (ver secção 4.2).

Eficácia em doentes com doença muito ativa

Realizaram-se análises *post-hoc* da eficácia em subgrupos em doentes com doença muito ativa tratados com cladribina oral na dose cumulativa recomendada de 3,5 mg/kg. Estes incluíram:

- doentes 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 outros MMDs,
- doentes com 2 ou mais surtos no ano precedente, quer a fazer tratamento com MMDs 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 do 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 do 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.

EM secundária progressiva com surto

Um estudo de suporte em doentes tratados com cladribina em terapêutica de associação com o interferão beta *versus* placebo + interferão beta também incluiu um número limitado de doentes com EM secundária progressiva (26 doentes). Nestes doentes, 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 uma diferença na taxa anual de surto entre os doentes com EM surto-remissão e os doentes com EM secundária progressiva com surto. Não foi possível demonstrar um efeito na progressão da incapacidade em nenhum dos subgrupos.

Os doentes com EM secundária progressiva foram excluídos do estudo CLARITY. Contudo, uma análise *post-hoc* de uma coorte mista, incluindo doentes 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 doentes com uma pontuação de EDSS inferior a 3.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com MAVENCLAD em todos os subgrupos da população pediátrica na esclerose múltipla (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A cladribina é um pró-fármaco que tem de ser fosforilado intracelularmente para se tornar biologicamente ativo. A farmacocinética da cladribina foi estudada a seguir à administração oral e intravenosa em doentes com EM e doentes com doenças malignas, e em sistemas *in vitro*.

Absorção

A seguir à administração oral, a cladribina é rapidamente absorvida. A administração de 10 mg de cladribina resultou numa $C_{\text{máx}}$ média entre 22 e 29 ng/ml e numa AUC média correspondente no intervalo de 80 a 101 ng x h/ml (médias aritméticas de vários estudos).

Quando a cladribina oral foi administrada em estado de jejum, a mediana da $T_{\text{máx}}$ foi de 0,5 h (intervalo de 0,5 a 1,5 h). Quando administrada com uma refeição com um elevado teor de gorduras, a absorção da cladribina foi retardada (mediana da $T_{\text{máx}}$ de 1,5 h, intervalo de 1 a 3 h) e a $C_{\text{máx}}$ 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 uma distribuição tecidular e captação celular extensas. Os estudos revelaram um volume médio de distribuição da cladribina no intervalo de 480 a 490 l. A ligação da cladribina às proteínas plasmáticas é de 20% e independente da concentração plasmática.

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

Os estudos *in vitro* indicam que o efluxo da cladribina está relacionado apenas minimamente com a P-gp. Não são de prever interações clinicamente relevantes com inibidores da P-gp. As consequências potenciais da indução da P-gp sobre a biodisponibilidade da cladribina não foram formalmente estudadas.

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

A cladribina tem o potencial de penetrar a barreira hematoencefálica. Um pequeno estudo em doentes oncológicos demonstrou uma relação da concentração do líquido cefalorraquidiano/plasma de aproximadamente 0,25.

A cladribina e/ou os seus metabolitos fosforilados são acumulados e retidos de forma considerável nos linfócitos humanos. Verificou-se, *in vitro*, que as razões de acumulação intracelular em relação à extracelular eram já de cerca de 30 a 40 apenas 1 hora após a exposição da cladribina.

Biotransformação

O metabolismo da cladribina foi estudado em doentes com EM a seguir à administração de um único comprimido de 10 mg e uma dose única intravenosa de 3 mg. A seguir tanto à administração oral como intravenosa, o composto de origem cladribina, foi o componente principal presente no plasma e na urina. O metabolito 2-cloroadenina foi um metabolito menor tanto no plasma como na urina, p. ex., correspondendo apenas a $\leq 3\%$ da exposição plasmática do 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 cladribina inalterada).

A cladribina não é um substrato relevante para as enzimas do citocromo P450 e não apresenta um potencial significativo para atuar como inibidor das CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Não se prevê que a inibição destas enzimas ou polimorfismos genéticos (p. ex., CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2C19) resultem em efeitos clinicamente significativos sobre a farmacocinética ou exposição da cladribina. A cladribina não tem um efeito indutor clinicamente significativo nas enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.

Depois de entrar nas células alvo, a cladribina é fosforilada em cladribina monofosfato (Cd-AMP) pela DCK (e também pela desoxiguanosina cinase nas mitocôndrias). O Cd-AMP é ainda fosforilado em cladribina difosfato (Cd-ADP) e cladribina trifosfato (Cd-ATP). A desfosforilação e desativação do Cd-AMP são catalisadas pela 5'-NTase citoplásmica. Num estudo de farmacocinética intracelular da Cd-AMP e Cd-ATP em doentes com leucemia mieloide crónica, os níveis de Cd-ATP foram aproximadamente metade dos níveis de Cd-AMP.

A semivida intracelular da Cd-AMP foi de 15 horas. A semivida intracelular da Cd-ATP foi de 10 horas.

Eliminação

Com base em dados farmacocinéticos populacionais agrupados de vários estudos, os valores medianos da eliminação foram de 22,2 l/h para a depuração renal e de 23,4 l/h para a 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 da cladribina (aproximadamente 50%) consiste no metabolismo hepático insignificante e distribuição e captação intracelulares extensas da substância ativa cladribina (Cd-ATP) no compartimento intracelular previsto (isto é, os linfócitos) e na eliminação subsequente da Cd-ATP intracelular de acordo com o ciclo de vida e vias de eliminação destas células.

A semivida terminal estimada de um doente típico da análise da farmacocinética populacional é aproximadamente de 1 dia. Contudo, esta não resulta na acumulação do medicamento após a administração uma vez por dia visto que esta semivida corresponde apenas a uma pequena proporção da AUC.

Dependência da dose e do tempo

Após a administração oral de cladribina num intervalo posológico de 3 a 20 mg, a $C_{\text{máx}}$ e a AUC aumentaram de maneira proporcional à dose, sugerindo que a absorção não é afetada por processos limitados pela taxa ou pela capacidade até uma dose oral de 20 mg.

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

Populações especiais

Não foram realizados estudos para avaliar a farmacocinética da cladribina em doentes idosos ou pediátricos com EM ou em indivíduos com compromisso renal ou hepático.

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

Compromisso renal

A depuração renal da cladribina demonstrou ser dependente da depuração da creatinina. Com base numa análise de farmacocinética populacional incluindo doentes com função renal normal e com compromisso renal ligeiro, prevê-se que a depuração total em doentes com compromisso renal ligeiro ($CL_{\text{CR}} = 60 \text{ ml/min}$) diminui moderadamente, originando um aumento da exposição de 25%.

Compromisso hepático

Considera-se que o papel da função hepática na eliminação da cladribina é insignificante.

Interações farmacocinéticas

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A avaliação não clínica farmacológica e toxicológica da segurança da cladribina em modelos animais relevantes para a avaliação da segurança da cladribina não produziu resultados significativos além dos resultados previsíveis do mecanismo farmacológico da cladribina. Os principais órgãos alvo identificados nos estudos de toxicidade de dose repetida pelas vias parentéricas (via intravenosa ou subcutânea) de até 1 ano de duração, em ratinhos e macacos, foram os sistemas linfóide e hematopoiético. Os outros órgãos alvo após uma administração mais prolongada (14 ciclos) de cladribina a 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. Os efeitos nos rins foram também observados em ratinhos.

Mutagenicidade

A cladribina é incorporada nas cadeias de ADN e inibe a síntese e reparação do ADN. A cladribina não induziu mutação de genes em células bacterianas ou de mamíferos, mas foi clastogénica causando lesão cromossómica em células de mamíferos *in vitro* numa concentração 17 vezes superior à $C_{\text{máx}}$ clínica. Foi detetada clastogenicidade *in vivo* em ratinhos com 10 mg/kg, que foi a dose mais baixa testada.

Carcinogenicidade

O potencial carcinogénico da cladribina foi avaliado num estudo a longo prazo de 22 meses com administração subcutânea em ratinhos e num estudo a curto prazo de 26 semanas por via oral em ratinhos transgénicos.

- No estudo de carcinogenicidade a longo prazo em ratinhos, a dose mais elevada utilizada foi de 10 mg/kg, que se observou ser genotóxica no estudo do micronúcleo de ratinho (equivalente a aproximadamente 16 vezes a exposição humana prevista na AUC em doentes tratados com a dose diária máxima de 20 mg de cladribina). Não se observou um aumento da incidência de doenças linfoproliferativas ou de outros tipos de tumores (além de tumores da glândula de Harder, predominantemente adenomas) em ratinhos. Não se considera que os tumores da glândula de Harder tenham relevância clínica, dado que o ser humano não possui estruturas anatómicas comparáveis.
- No estudo de carcinogenicidade a curto prazo em ratinhos Tg rasH2, não se observou um aumento, relacionado com a cladribina, da incidência de doenças linfoproliferativas ou de outros tipos de tumores em qualquer uma das doses estudadas até 30 mg/kg por dia (equivalente a aproximadamente 25 vezes a exposição humana prevista na AUC em doentes tratados com a dose diária máxima de 20 mg de cladribina).

A cladribina também foi avaliada num estudo de 1 ano no macaco pela via subcutânea. Neste estudo, não se observou um aumento da incidência de doenças linfoproliferativas nem se observaram quaisquer tumores.

Embora a cladribina possa ter um potencial para a genotoxicidade, os dados a longo prazo em ratinhos e macacos não forneceram evidência de um aumento relevante do risco de carcinogenicidade no ser humano.

Toxicidade reprodutiva

Embora não se tenham verificado efeitos sobre a fertilidade feminina, função reprodutora ou desempenho geral da descendência, a cladribina demonstrou ser embrioletal quando administrada a ratinhos gestantes e o composto foi teratogénico em ratinhos (também após o tratamento apenas dos machos) e coelhos. Os efeitos embrioletais e teratogénicos observados são consistentes com o mecanismo farmacológico da cladribina. Num estudo de fertilidade em ratinhos macho, observaram-se fetos com malformações com agenesia de porções do(s) apêndice(s) distal(is) do úmero e/ou do fémur. A incidência de fetos de ratinhos afetados neste estudo foi da mesma ordem da incidência espontânea de amelia e focomelia nesta estirpe de ratinhos. Contudo, considerando a genotoxicidade da cladribina, não se podem excluir efeitos mediados pelo macho, relacionados com a alteração genética potencial de células espermáticas em diferenciação.

A cladribina não afetou a fertilidade de ratinhos machos, mas foram identificados efeitos testiculares: pesos testiculares reduzidos e um aumento no número de espermatozoides sem motilidade. Também se observou degeneração testicular e diminuição reversível de espermatozoides com uma motilidade progressiva rápida no macaco. Histologicamente, a degenerescência testicular só foi observada num macaco macho num estudo de toxicidade por via subcutânea de 1 ano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de poliamida orientada (OPA)/alumínio (Al)/cloreto de polivinilo (PVC) – alumínio (Al), selado numa carteira de cartão e fixo numa embalagem exterior resistente à abertura por crianças. Apresentações de 1, 4, 5, 6, 7 ou 8 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1212/001
EU/1/17/1212/002
EU/1/17/1212/003
EU/1/17/1212/004
EU/1/17/1212/005
EU/1/17/1212/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2017
Data da última renovação: 25 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

NerPharMa S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Itália

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Alemanha

Merck S.L.
Polígono Merck
08100 Mollet del Vallés (Barcelona)
Espanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Mavenclad (cladribina) em cada Estado-Membro (EM), o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar com a Autoridade Nacional Competente (ANC) sobre o conteúdo e formato dos materiais educativos (ME), incluindo a comunicação aos media, modalidades de distribuição, e quaisquer outros aspetos do programa.

O titular da AIM deverá assegurar que em cada EM no qual Mavenclad é comercializado, será fornecido a todos os prescritores e doentes que se espera prescreverem/utilizarem Mavenclad o seguinte:

- Guia do Prescritor
- Guia do Doente

O **Guia do Prescritor** deve incluir:

- Uma introdução ao Mavenclad, lembrando o prescritor que deverá ter em consideração o Guia do Doente enquanto discutir o tratamento com Mavenclad com o doente, para dar suporte à identificação precoce de sinais e sintomas de reações adversas e o seu tratamento atempado;
- Os regimes de tratamento;
- Um lembrete para considerar cuidadosamente os dados sobre a monitorização do hemograma e despistar infeções latentes antes de se iniciar o tratamento;
- Um lembrete para determinar os valores hepáticos e levar em consideração os antecedentes de lesão hepática do doente antes de iniciar o tratamento;
- Orientação em relação à monitorização do doente durante o tratamento;
- Informação sobre prevenção da gravidez.

O **Guia do Doente** deve incluir uma introdução ao tratamento com Mavenclad, os seus efeitos indesejáveis, riscos potenciais e informação sobre prevenção da gravidez.

O **guia do prescritor/doente** deve incluir informação sobre as seguintes questões relacionadas com a segurança:

- Riscos importantes identificados
 1. Linfopenia grave (grau ≥ 3), para assegurar o cumprimento com as análises hematológicas e requisitos do tratamento;
 2. Infeções por *Herpes zoster*, para assegurar a consciencialização para os sinais e sintomas sugestivos destas infeções;
 3. Tuberculose, para criar a consciencialização deste risco;
 4. Lesão hepática, para considerar os antecedentes de lesão hepática do doente, para determinar os valores hepáticos antes do tratamento e para garantir o conhecimento dos sinais e sintomas clínicos sugestivos do risco.

- Riscos importantes potenciais
 1. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), infeções oportunistas (que não a LMP e tuberculose) e infeções graves, para assegurar a consciencialização para os sinais e sintomas sugestivos destas infeções;
 2. Neoplasias malignas, para criar a consciencialização deste risco porque:
 - a. Os doentes com neoplasias malignas ativas presentes não podem receber tratamento com Mavenclad;
 - b. Os doentes devem ser advertidos para efetuarem um rastreio padrão do cancro depois do tratamento com Mavenclad;
 3. Teratogenicidade/desfechos adversos na gravidez, para assegurar que as doentes do sexo feminino com potencial para engravidar/parceiras de doentes do sexo masculino que estejam a receber Mavenclad:
 - a. Recebem aconselhamento antes de iniciarem o tratamento (que consiste em dois ciclos de tratamento administrados no início de dois anos consecutivos) no ano 1 e igualmente no ano 2;
 - b. Utilizam contraceção eficaz durante o tratamento e, pelo menos, durante 6 meses após a última dose.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

MAVENCLAD 10 mg comprimidos
cladribina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de cladribina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

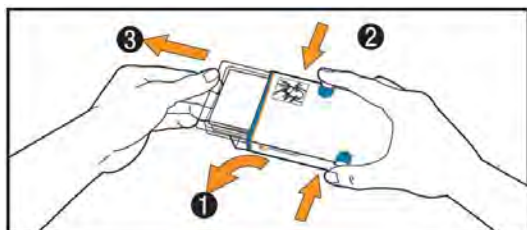
Contém sorbitol. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 comprimido
4 comprimidos
5 comprimidos
6 comprimidos
7 comprimidos
8 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Embalagem resistente à abertura por crianças.



- 1 Abrir a aba
- 2 Premir os ganchos, mantendo-os premidos
- 3 Retirar o tabuleiro até este parar

Premir (texto para indicar os dois ganchos que têm de ser premidos para abrir)

Código QR a ser incluído www.mavenclad-instructions.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico: manusear com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1212/001 - 1 comprimido
EU/1/17/1212/002 - 4 comprimidos
EU/1/17/1212/003 - 5 comprimidos
EU/1/17/1212/004 - 6 comprimidos
EU/1/17/1212/005 - 7 comprimidos
EU/1/17/1212/006 - 8 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

mavenclad

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER
--

CARTEIRA DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

MAVENCLAD 10 mg comprimidos
cladribina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Europe B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cladribine 10 mg

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

MAVENCLAD 10 mg comprimidos cladribina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é MAVENCLAD e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar MAVENCLAD
3. Como tomar MAVENCLAD
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar MAVENCLAD
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é MAVENCLAD e para que é utilizado

MAVENCLAD contém a substância ativa cladribina, uma substância citotóxica (que mata as células) que atua principalmente nos linfócitos, as células do sistema imunitário que estão envolvidas na inflamação.

MAVENCLAD é um medicamento utilizado para tratar a **esclerose múltipla (EM)** em **adultos**. A EM é uma doença na qual a inflamação destrói a bainha protetora que envolve os nervos.

O tratamento com MAVENCLAD demonstrou diminuir os surtos de sintomas e tornar mais lenta a progressão da incapacidade.

2. O que precisa de saber antes de tomar MAVENCLAD

Não tome MAVENCLAD

- se tem **alergia à cladribina** ou a qualquer outro **componente** deste medicamento (indicados na secção 6).
- se é **VIH positivo**, o que significa que tem a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).
- se tem tuberculose ativa ou uma inflamação do fígado (hepatite).

- se tem um **sistema imunitário enfraquecido** devido a doenças ou por estar a **tomar outros medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário** ou diminuem a produção de células do sangue na **medula óssea**. Estes incluem:
 - ciclosporina, ciclofosfamida e azatioprina (utilizadas para suprimir o sistema imunitário, por exemplo, após um transplante de um órgão);
 - metotrexato (utilizado para tratar doenças tais como psoríase ou artrite reumatoide);
 - corticosteroides a longo prazo (utilizados para reduzir a inflamação, por exemplo, na asma).
 Ver também “Outros medicamentos e MAVENCLAD”.
- se tem um cancro ativo.
- se tem **problemas moderados ou graves nos rins**.
- se está **grávida** ou a **amamentar** (ver também “Gravidez e amamentação”).

Não tome MAVENCLAD e fale com o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza se qualquer uma das situações acima se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar MAVENCLAD.

Análises ao sangue

Terá de fazer análises ao sangue antes de iniciar o tratamento para verificar que pode tomar MAVENCLAD. O médico também fará análises ao sangue durante e após o tratamento para verificar que pode continuar a tomar MAVENCLAD e que não está a desenvolver complicações resultantes do tratamento.

Infeções

Será submetido a testes para ver se tem quaisquer infeções antes de iniciar o tratamento com MAVENCLAD. É importante que fale com o seu médico se pensa que tem uma infeção. Estas podem ser graves e possivelmente até fatais. Sintomas de infeções podem incluir: febre, sensação de dor, dores nos músculos, dores de cabeça, sensação geral de mal-estar ou amarelecimento dos olhos. O seu médico pode adiar o tratamento ou interrompê-lo até a infeção desaparecer.

Zona

Se necessário, será vacinado contra a zona antes de iniciar o tratamento. Terá de esperar entre 4 a 6 semanas para a vacina ter efeito. **Informe imediatamente o seu médico se tiver sintomas de zona**, uma complicação frequente de MAVENCLAD (ver secção 4), que pode necessitar de um tratamento específico.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Se pensa que a sua **EM está a ficar pior** ou se **detetar quaisquer sintomas novos**, por exemplo alterações no humor ou comportamento, lapsos de memória, dificuldades na fala e comunicação, **fale com o seu médico assim que possível**. Estes podem ser sintomas de uma doença rara do cérebro que é causada por uma infeção e é chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A LMP é uma afeção grave que pode causar incapacidade grave ou morte.

Embora a LMP não tenha sido observada com MAVENCLAD, **poderá ter de fazer um exame por RMN** (ressonância magnética nuclear) **à cabeça**, como precaução, antes de iniciar o tratamento.

Cancro

Observaram-se acontecimentos isolados de cancro em doentes que foram tratados com cladribina em estudos clínicos. Fale com o seu médico se já teve um cancro. O seu médico decidirá quais as melhores opções de tratamento para si. Como medida de precaução, deve seguir as recomendações padrão para rastreio do cancro, como aconselhado pelo seu médico.

Problemas do fígado

MAVENCLAD pode causar problemas de fígado. **Fale com o seu médico antes de tomar MAVENCLAD se tem ou alguma vez teve problemas de fígado. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver um ou mais dos seguintes sintomas:** enjoos (náuseas), vômitos, dor de barriga, cansaço (fadiga), perda de apetite, pele ou olhos amarelos (icterícia) ou urina escura. Estes podem ser sintomas de problemas graves do fígado.

Contraceção

Os homens e as mulheres têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e, pelo menos, durante seis meses após a última dose. Isto é importante porque MAVENCLAD pode causar lesões graves no seu bebé.

Ver também “Gravidez e amamentação”.

Transfusões de sangue

Se necessitar de transfusões de sangue, informe o seu médico de que está a tomar MAVENCLAD. O sangue pode ter de ser irradiado para evitar complicações.

Mudança de tratamentos

Se mudar de outros tratamentos para a EM para MAVENCLAD, o seu médico verificará que as contagens de células do seu sangue (linfócitos) são normais antes de iniciar o tratamento.

Se mudar de MAVENCLAD para outros tratamentos para a EM, fale com o seu médico. Poderá haver uma sobreposição do efeito no seu sistema imunitário.

Crianças e adolescentes

A utilização de MAVENCLAD não é recomendada em doentes com menos de 18 anos de idade, porque não foi investigado neste grupo etário.

Outros medicamentos e MAVENCLAD

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não comece a tomar MAVENCLAD com outros medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário ou diminuem a produção de células do sangue pela medula óssea. Estes incluem:

- ciclosporina, ciclofosfamida e azatioprina (utilizadas para suprimir o sistema imunitário, por exemplo, após um transplante de um órgão);
- metotrexato (utilizado para tratar doenças tais como psoríase ou artrite reumatoide);
- corticosteroides a longo prazo (utilizados para reduzir a inflamação, por exemplo, na asma). Os corticosteroides a curto prazo podem ser utilizados quando recomendados pelo seu médico.

Não utilize MAVENCLAD juntamente com outros medicamentos para a EM, a menos que especificamente aconselhado pelo seu médico.

Não tome MAVENCLAD simultaneamente com qualquer outro medicamento. Deixe um intervalo de **pelo menos 3 horas** entre a toma de MAVENCLAD e outros medicamentos tomados pela boca. MAVENCLAD contém hidroxipropilbetadex que pode interagir com outros medicamentos no seu estômago.

Fale com o seu médico se está a ser tratado ou foi tratado com:

- medicamentos que possam afetar as suas células sanguíneas (por exemplo, carbamazepina utilizada para tratar a epilepsia). O seu médico pode ter de supervisionar o seu estado com maior atenção.
- certos tipos de vacinas (vacinas vivas e vivas atenuadas). Se foi vacinado nas últimas 4 a 6 semanas, o tratamento com MAVENCLAD tem de ser adiado. Não pode ser vacinado com este tipo de vacinas durante o tratamento com MAVENCLAD. O seu sistema imunitário tem de ter recuperado antes de poder ser vacinado, o que será verificado pelas análises ao sangue.
- dilazep, nifedipina, nimodipina, reserpina, cilostazol ou sulindac (utilizados para tratar o coração, a pressão arterial alta, doenças vasculares ou a inflamação) ou eltrombopag (utilizado para tratar afeções associadas a hemorragias). O seu médico dir-lhe-á o que deve fazer se tiver de tomar estes medicamentos.
- rifampicina (utilizada para tratar certos tipos de infeção), hipericão (utilizado para tratar a depressão) ou corticosteroides (utilizados para suprimir a inflamação). O seu médico dir-lhe-á o que fazer se tiver de tomar estes medicamentos.

Gravidez e amamentação

Não tome MAVENCLAD se estiver grávida ou a tentar engravidar. Isto é importante porque MAVENCLAD pode causar lesões graves no seu bebé.

Tem de utilizar **métodos contraceptivos eficazes** para evitar engravidar durante o tratamento com MAVENCLAD e durante 6 meses após ter tomado a última dose. Se engravidar decorridos mais de 6 meses após a última dose no ano 1, não se prevê qualquer risco de segurança, mas isto significa que não pode receber o tratamento com MAVENCLAD enquanto estiver grávida.

Os homens têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar que as suas parceiras engravidem enquanto estão a ser tratados com MAVENCLAD e durante 6 meses após a última dose.

O seu médico aconselhá-lo-á sobre os métodos contraceptivos apropriados.

Não tome MAVENCLAD se estiver a amamentar. Se o seu médico acredita que MAVENCLAD é imprescindível para si, o seu médico aconselhá-la-á a parar a amamentação durante o tratamento e durante, pelo menos, uma semana após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que MAVENCLAD afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

MAVENCLAD contém sorbitol

Este medicamento contém 64 mg de sorbitol em cada comprimido.

3. Como tomar MAVENCLAD

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Ciclos de tratamento

MAVENCLAD ser-lhe-á administrado em **dois ciclos de tratamento** no período de **2 anos**. Cada ciclo de tratamento consiste em **2 semanas de tratamento**, que têm um mês de intervalo no início de cada ano de tratamento.

Uma **semana de tratamento** consiste em **4 ou 5 dias nos quais toma 1 ou 2 comprimidos por dia (ver a Tabela 1)**.

Exemplo: se começar o tratamento em meados de abril, toma os seus comprimidos como indicado a seguir.

Tabela 1

Ano 1		Ano 2	
1. ^a semana de tratamento	1 ou 2 comprimidos por dia durante 4 ou 5 dias, meados de abril	1. ^a semana de tratamento	1 ou 2 comprimidos por dia durante 4 ou 5 dias, meados de abril
2. ^a semana de tratamento	1 ou 2 comprimidos por dia durante 4 ou 5 dias, meados de maio	2. ^a semana de tratamento	1 ou 2 comprimidos por dia durante 4 ou 5 dias, meados de maio

Antes de iniciar um ciclo de tratamento, o seu médico fará uma análise ao seu sangue para verificar que os níveis de linfócitos (um tipo de glóbulos brancos) estão dentro de um intervalo aceitável. Se não for este o caso, o seu tratamento será adiado.

Assim que tiver terminado os 2 ciclos de tratamento durante 2 anos, o seu médico continuará a controlar o seu estado de saúde durante mais 2 anos, durante os quais não necessita de tomar o medicamento.

Dose

1. Ser-lhe-á receitado o número correto de comprimidos para cada semana de tratamento, com base no seu peso corporal como indicado na Tabela 2.
2. Vai necessitar de uma ou mais embalagens para ter o número correto de comprimidos.
3. Quando receber o seu medicamento, verifique que tem o número correto de comprimidos.
4. Na coluna da esquerda da tabela abaixo encontra a fila que se ajusta ao seu peso corporal (em kg); a seguir verifique o número de comprimidos que deve haver na(s) embalagem(ns) para a semana de tratamento que vai começar.
5. Se o número de comprimidos na(s) sua(s) embalagem(ns) for diferente do número indicado para o seu peso na tabela abaixo, fale com o seu médico.
6. Note que para alguns intervalos de peso o número de comprimidos pode variar entre uma semana de tratamento e a semana seguinte.

Exemplo: se pesa 85 kg e vai começar a semana 1 de tratamento, ser-lhe-ão dados 8 comprimidos.

Tabela 2

O seu peso	Número de comprimidos a tomar			
	Ciclo de tratamento no ano 1		Ciclo de tratamento no ano 2	
	Semana 1 de tratamento	Semana 2 de tratamento	Semana 1 de tratamento	Semana 2 de tratamento
peso inferior a 40 kg	O seu médico dir-lhe-á qual o número de comprimidos que deve tomar.			
40 a menos de 50 kg	4	4	4	4
50 a menos de 60 kg	5	5	5	5
60 a menos de 70 kg	6	6	6	6
70 a menos de 80 kg	7	7	7	7
80 a menos de 90 kg	8	7	8	7
90 a menos de 100 kg	9	8	9	8
100 a menos de 110 kg	10	9	10	9
110 kg e superior	10	10	10	10

Como tomar o seu medicamento

Tome o(s) comprimido(s) aproximadamente à mesma hora todos os dias. Engula-os com água e sem mastigar. Não tem de tomar os comprimidos à hora das refeições. Pode tomá-los às refeições ou entre refeições.

Leia o “Guia Passo a Passo” no final deste folheto informativo sobre como manusear a embalagem resistente à abertura por crianças e como tomar os comprimidos incluídos na embalagem.

Importante

- Certifique-se de que as suas mãos estão secas antes de pegar no(s) comprimido(s).
- Prima o(s) comprimido(s) através do blister e engula imediatamente.
- Não deixe os comprimidos expostos em superfícies, por exemplo, numa mesa, nem manuseie o comprimido durante mais tempo do que o necessário.
- Se um comprimido for deixado sobre uma superfície, ou se se partir e fragmentos caírem do blister, a área tem de ser minuciosamente lavada.
- Lave muito bem as mãos após manusear os comprimidos.
- Se perder um comprimido, consulte o seu médico.

Duração de uma semana de tratamento

Dependendo do número total de comprimidos que lhe foi prescrito, tem de os tomar durante um período de 4 ou 5 dias, em cada semana de tratamento.

A Tabela 3 indica quantos comprimidos (1 ou 2 comprimidos) tem de tomar em cada dia. Se a sua dose diária for de 2 comprimidos, tome-os ao mesmo tempo.

Exemplo: se tiver de tomar 8 comprimidos, tomará **2 comprimidos**: no Dia 1, Dia 2, Dia 3, depois **1 comprimido** no Dia 4 e Dia 5.

Tabela 3

Número total de comprimidos por semana de tratamento	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

Se tomar mais MAVENCLAD do que deveria

Se tiver tomado mais comprimidos do que deveria, contacte imediatamente o seu médico. O seu médico decidirá se tem de parar o tratamento ou não.

Existe uma experiência limitada com a sobredosagem com MAVENCLAD. Sabe-se que quanto mais medicamento tomar, menor é o número de linfócitos que podem existir no seu sangue, resultando em linfopenia (ver secção 4).

Caso se tenha esquecido de tomar MAVENCLAD

Caso se tenha esquecido de uma dose e se se lembrar no mesmo dia em que a deveria ter tomado	Caso se tenha esquecido de uma dose e não se lembrar até ao dia seguinte
Tome a dose esquecida nesse dia.	Não tome a dose esquecida juntamente com a dose seguinte programada. Tome a dose esquecida no dia seguinte e prolongue o número de dias nessa semana de tratamento.

Exemplo: Se se esquecer de tomar a dose do dia 3 e não se lembrar dela até ao dia 4, tome a dose do dia 3 no dia 4 e prolongue o número total de dias da semana de tratamento em 1 dia. No caso de se esquecer de 2 doses consecutivas (por exemplo, tanto a dose do dia 3 como do dia 4), tome as doses esquecidas nos 2 dias seguintes e prolongue a semana de tratamento em 2 dias.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves ou podem tornar-se graves**Linfopenia e zona** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

O efeito secundário mais importante é a redução no número de glóbulos brancos chamados linfócitos (**linfopenia**), que é muito frequente e pode ser grave. A linfopenia pode aumentar o risco de ter uma infeção. Uma infeção observada frequentemente com MAVENCLAD é a **zona**.

Informe imediatamente o seu médico se tiver sintomas de zona, tais como uma dor intensa e uma erupção em bolhas na pele na forma de uma faixa, habitualmente num dos lados da região superior do corpo ou na face. Outros sintomas podem ser dores de cabeça, ardor, formigueiros, dormência ou comichão na pele da área afetada, sensação de mal-estar geral ou apresentar-se febril nas fases iniciais da infeção.

A zona necessita de ser tratada e o tratamento com MAVENCLAD pode ter de ser interrompido até a infeção ter sido eliminada.

Problemas de fígado (pouco frequentes – podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

Informe imediatamente o seu médico se tiver sintomas, tais como enjoos (náuseas), vômitos, dor de barriga, cansaço (fadiga), perda de apetite, pele ou olhos amarelos (icterícia) ou urina escura. Poderá ser necessário parar ou interromper o tratamento com MAVENCLAD.

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- bolhas nos lábios (herpes oral)
- erupção na pele
- queda de cabelo e pelos
- diminuição do número de certos glóbulos brancos (neutrófilos)
- reações alérgicas, incluindo comichão, urticária, erupção na pele e inchaço dos lábios, língua ou face

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)

- tuberculose

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar MAVENCLAD

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na carteira de cartão e na embalagem exterior, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de MAVENCLAD

- A substância ativa é a cladribina. Cada comprimido contém 10 mg de cladribina.
- Os outros componentes são hidroxipropilbetadex, sorbitol e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de MAVENCLAD e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de MAVENCLAD são comprimidos brancos, redondos e biconvexos, com a gravação “C” de um lado e “10” do outro. Cada embalagem contém 1, 4, 5, 6, 7 ou 8 comprimidos num blister, selado numa carteira de cartão e fixo numa embalagem exterior resistente à abertura por crianças. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

NerPharMa S.R.L.
Viale Pasteur 10
20014 Nerviano (MI)
Itália

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Alemanha

Merck S.L.
Polígono Merck
08100 Mollet del Vallés (Barcelona)
Espanha

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

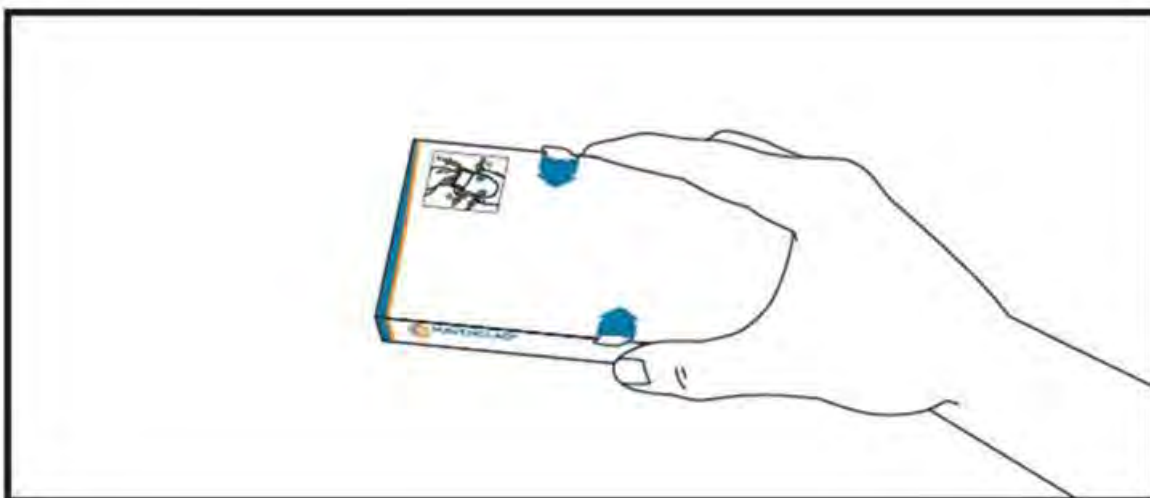
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Guia Passo-a-Passo para tomar MAVENCLAD 10 mg comprimidos

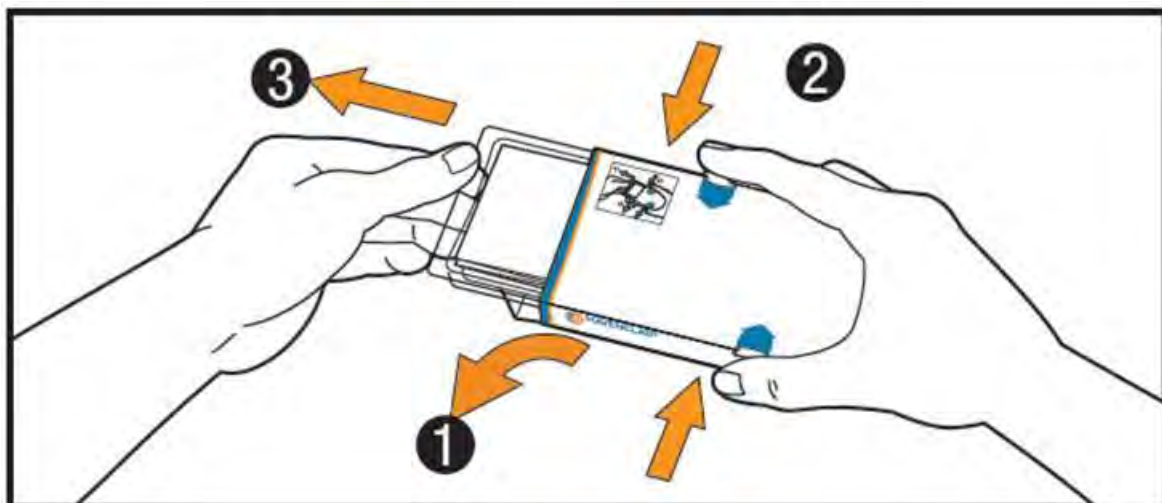
MAVENCLAD é acondicionado numa embalagem exterior que pode tornar a ser fechada, resistente à abertura por crianças e que tem de ser mantida fora da vista e do alcance das crianças. Ver a seguir o guia passo-a-passo sobre como manusear a embalagem e tomar os comprimidos de MAVENCLAD. Certifique-se de que sabe quantos comprimidos contém a embalagem. Ver o folheto informativo para orientação.



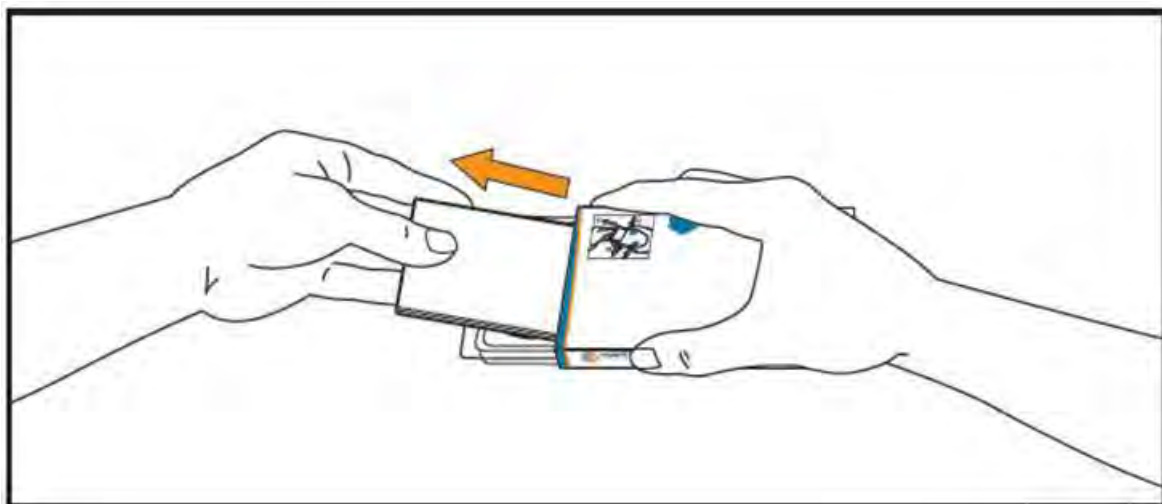
1. Tenha um copo de água pronto e certifique-se de que as suas mãos estão limpas e secas antes de tomar o(s) comprimido(s).



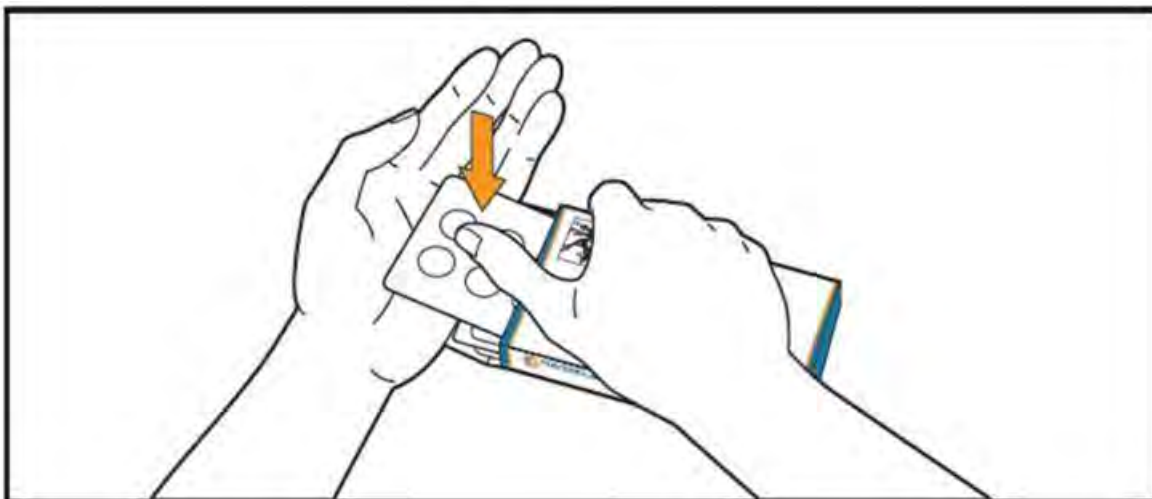
2. Pegue na embalagem exterior com as instruções de abertura viradas para cima.



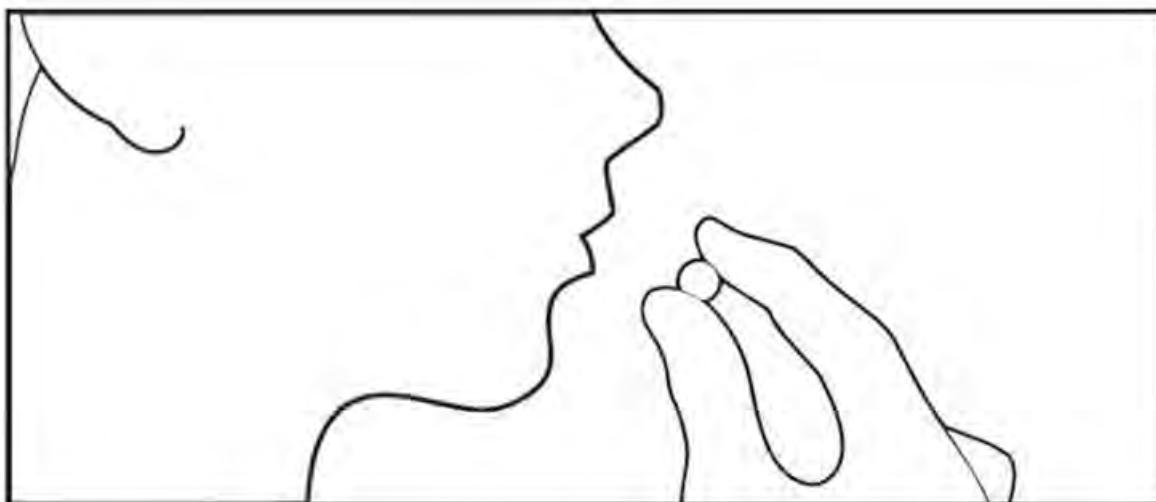
3. (1) Abra a aba do lado esquerdo.
(2) Prima simultaneamente os ganchos situados em ambos os lados da embalagem exterior com o indicador e o polegar, e mantenha-os premidos.
(3) Retire o tabuleiro até este parar. **Precaução:** Não remova o tabuleiro da embalagem exterior.



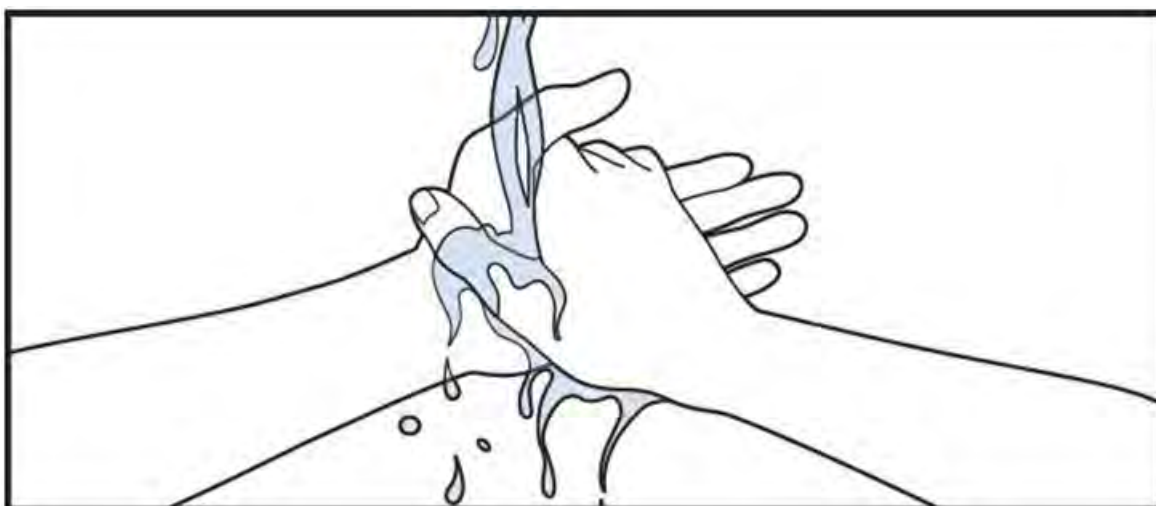
4. Retire o folheto informativo do tabuleiro. Certifique-se de que leu com atenção todo o folheto informativo, incluindo este guia passo-a-passo e guarde-o num lugar seguro.



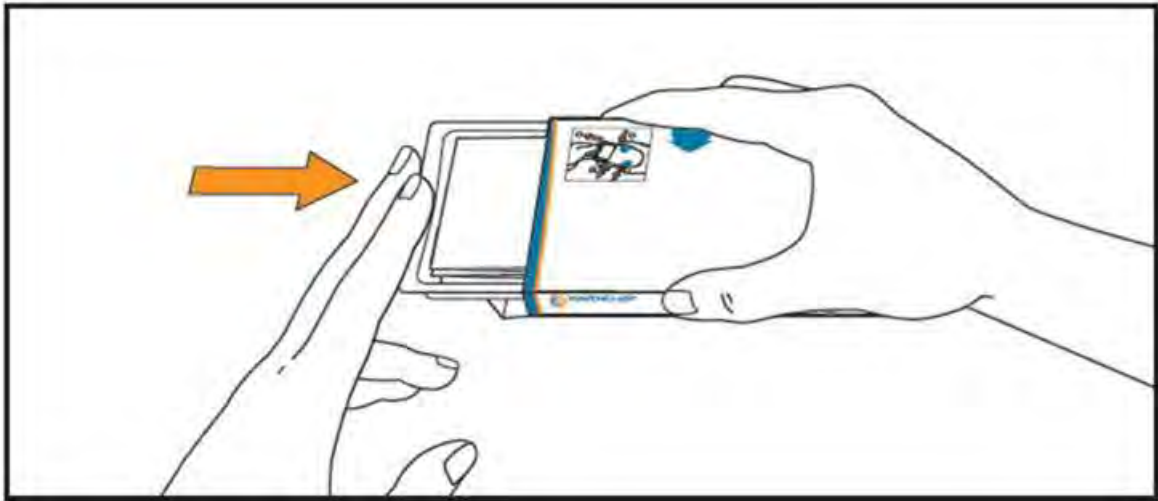
5. Levante o blister premindo com o seu dedo através do orifício do tabuleiro. Coloque a sua mão por baixo do blister e prima 1 ou 2 comprimido(s) para a sua mão, de acordo com a dose receitada.



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



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



8. Torne a introduzir o tabuleiro na embalagem exterior. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Mantenha os comprimidos no blister até à dose seguinte. Não retire os comprimidos do blister. Não conserve os comprimidos num recipiente diferente.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para a cladribina (esclerose múltipla), as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Em vista dos dados disponíveis sobre a excreção de cladribina no leite humano da literatura, o PRAC considera que a excreção de cladribina no leite humano é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm cladribina (esclerose múltipla) deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a cladribina (esclerose múltipla), o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) cladribina (esclerose múltipla) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.