

003-22/CNFV/DFV/DNFD

18 de marzo de 2022.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

  
De: **MAGISTRA ELVIA LAU**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



**NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS**

**CLADRIBINA (MAVENCLAD): NUEVO CONSEJO PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE LESIÓN HEPÁTICA GRAVE.**

---

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) ha introducido los requisitos de monitoreo hepático para la cladribina en el tratamiento de la esclerosis múltiple luego de casos poco comunes de daño hepático grave. También aconsejan a los pacientes que busquen atención médica urgente si desarrollan alguna característica clínica de disfunción hepática. Y que discontinúen o interrumpan la cladribina si se confirma una lesión hepática significativa.

Cladribina es un análogo del nucleósido de la purina, que actúa como un antimetabolito. La sustitución única de un átomo de hidrógeno por cloro en la posición 2, distingue la cladribina de su homólogo natural, la 2'-desoxiadenosina, y hace que la molécula sea resistente a la desaminación por adenosina desaminasa. Se clasifica como agente antineoplásico sintético para infusión intravenosa.

**La esclerosis múltiple (EM)**

Es una enfermedad neurológica crónica del sistema nervioso central, de etiología desconocida y mecanismo autoinmune, en la que dos procesos patógenos, la inflamación y la neurodegeneración, confluyen originando un trastorno de curso progresivo con un alto grado de discapacidad tanto física como cognitiva. Como consenso general, se cree que la enfermedad se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles que se exponen a factores ambientales desencadenantes, agravantes o antígenos endógenos que provocan una respuesta descontrolada del sistema inmunitario tanto celular como humoral contra antígenos específicos del sistema nervioso central, como la mielina, el axón, la neurona y la oligodendroglía. Esto, a su vez, genera infiltrados inflamatorios, desmielinización y lesión axonal del cerebro, el cerebelo, el tronco encefálico, los nervios ópticos y la médula espinal. Clínicamente, estos procesos se traducen en déficits neurológicos focales (brotes) y un progresivo acúmulo de discapacidad tanto física como cognitiva, que hacen que la EM sea actualmente la causa más frecuente de discapacidad neurológica de origen no traumático en la población adulta joven del mundo occidental.

### **Consejos para los Profesionales de la Salud**

- Se ha notificado un pequeño número de casos de lesión hepática clínicamente significativa durante el tratamiento con cladribina para la esclerosis múltiple.
- La mayoría de los eventos ocurrieron dentro de las 8 semanas posteriores al inicio del primer ciclo de tratamiento con cladribina.
- Antes de comenzar con cladribina, verifique si hay antecedentes de trastornos hepáticos, incluida la lesión hepática relacionada con otros medicamentos.
- Controlar las pruebas de función hepática (incluida la bilirrubina total) antes de cada curso de tratamiento en los años 1 y 2; y si es clínicamente necesario, durante el tratamiento.
- Comprobar urgentemente las pruebas de función hepática (incluida bilirrubina) en pacientes con síntomas o signos de lesión hepática.
- Suspenda o interrumpa el tratamiento con cladribina en pacientes con disfunción hepática o aumentos inexplicables de las enzimas hepáticas.
- Informe cualquier sospecha de reacción adversa al medicamento asociada con la cladribina.

### **Consejos que los profesionales de la salud deben dar a los pacientes y cuidadores**

- El tratamiento con cladribina para la esclerosis múltiple se ha asociado con un riesgo de daño hepático grave; estos eventos graves son poco comunes y han ocurrido con mayor frecuencia en las 8 semanas posteriores al inicio del primer tratamiento.
- Se necesitan análisis de sangre para comprobar su función hepática antes del comienzo de cada ciclo de tratamiento; también puede necesitar pruebas durante cada tratamiento si su médico cree que son necesarias.
- Consulte a su médico inmediatamente si presenta cualquier signo de problemas hepáticos, como dolor en la parte superior derecha del estómago, coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos, pérdida de apetito, náuseas o vómitos, orina oscura, o picazón generalizada.

### **Cladribina para esclerosis múltiple**

La cladribina es un análogo de nucleósido que causa el agotamiento de los linfocitos. Está autorizado para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple recidivante altamente activa según lo definido por las características clínicas o de imagen.

La dosis acumulada recomendada de cladribina para la esclerosis múltiple es de 3,5 mg/kg de peso corporal durante 2 años, dividida en 2 ciclos de tratamiento de 1,75 mg/kg por año. Cada curso de tratamiento se administra en 2 semanas separadas: 1 semana al comienzo del primer mes y la siguiente semana al comienzo del mes siguiente. Las dosis diarias únicas se administran en 4 o 5 días de cada semana.

### **Revisión de daño hepático**

Una revisión europea reciente de los datos de seguridad identificó 16 casos con daño hepático posterior a la comercialización, incluidos casos graves que requirieron la suspensión y un caso fatal de insuficiencia hepática en un paciente con enfermedad hepática relacionada con el alcohol y que estaba recibiendo tratamiento para la tuberculosis con isoniazida. Dentro de los casos de lesión hepática revisados, hubo informes raros de ictericia y niveles de transaminasas séricas superiores a 1000 UI/L. Sin embargo, la mayoría de los casos tenían síntomas clínicos leves.

También se ha observado un pequeño número de casos de daño hepático en ensayos clínicos. En algunos de estos casos, los pacientes desarrollaron niveles significativamente elevados de transaminasas séricas relacionados con el tratamiento. Estos eventos graves se resolvieron dentro de los 4 meses posteriores a la interrupción de la cladribina (en los casos que informaron un resultado final). Se excluyeron causas alternativas en un paciente y ninguno requirió biopsia

