

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MAVENCLAD 10 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg кладрибин (cladribine).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 64 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 8,5 mm, гравирани с “C” от едната страна и с “10” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MAVENCLAD е показан за лечение на възрастни пациенти с високоактивна пристъпна форма на множествена склероза (МС), диагностицирана по клинични характеристики и образна диагностика (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и да се провежда под наблюдение на лекар с опит в лечението на МС.

Дозировка

Препоръчителната кумулативна доза е 3,5 mg/kg телесно тегло за 2 години, прилагана като 1 курс на лечение от 1,75 mg/kg годишно. Всеки курс на лечение се състои от 2 седмици на лечение, една в началото на първия месец и една в началото на втория месец на съответната година на лечение. Ако е необходимо по медицински причини (напр. за възстановяване на лимфоцитите), курсът на лечение през 2-рата година може да се отложи до 6 месеца. Всяка седмица на лечение се състои от 4 или 5 дни, в които един пациент получава 10 mg или 20 mg (една или две таблетки) като единична дневна доза, в зависимост от телесното тегло. За подробности вижте Таблицы 1 и 2 по-долу.

След приключване на 2-та курса на лечение не се налага по-нататъшно лечение с кладрибин през 3-тата и 4-тата година (вж. точка 5.1). Повторното започване на терапия след 4-тата година не е проучено.

Критерии за започване и продължаване на терапията

Броят на лимфоцитите трябва да е

- нормален преди започване на лечение през 1-вата година,
- най-малко 800 клетки/mm³ преди започване на лечение през 2-рата година.

Ако е необходимо, курсът на лечение през 2-рата година може да се забави до 6 месеца, за да се даде възможност за възстановяване на лимфоцитите. Ако това възстановяване отнеме повече от 6 месеца, пациентът повече не трябва да получава таблетки кладрибин.

Разпределение на дозата

Разпределението на общата доза между 2-те години на лечение е дадено в Таблица 1. За някои диапазони на телесното тегло броят на таблетките в отделните седмици на лечение може да се различава. Употребата на перорален кладрибин при пациенти, тежащи по-малко от 40 kg, не е проучвана.

Таблица 1 Доза кладрибин на седмица на лечение в зависимост от теглото на пациента през всяка година от лечението

Телесно тегло kg	Доза в mg (брой таблетки) на седмица на лечение	
	Седмица на лечение 1	Седмица на лечение 2
40 до <50	40 mg (4 таблетки)	40 mg (4 таблетки)
50 до <60	50 mg (5 таблетки)	50 mg (5 таблетки)
60 до <70	60 mg (6 таблетки)	60 mg (6 таблетки)
70 до <80	70 mg (7 таблетки)	70 mg (7 таблетки)
80 до <90	80 mg (8 таблетки)	70 mg (7 таблетки)
90 до <100	90 mg (9 таблетки)	80 mg (8 таблетки)
100 до <110	100 mg (10 таблетки)	90 mg (9 таблетки)
110 и повече	100 mg (10 таблетки)	100 mg (10 таблетки)

Таблица 2 показва как общият брой таблетки на седмица на лечение се разпределя в отделните дни. Препоръчва се дневните дози кладрибин във всяка седмица на лечение да бъдат приемани през интервали от 24 часа и приблизително по едно и също време всеки ден. Ако дневната доза се състои от две таблетки, и двете таблетки се приемат заедно, като единична доза.

Таблица 2 Брой таблетки на ден от седмицата

Общ брой таблетки на седмица	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	Ден 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

Пропуснатата доза трябва да бъде приета веднага щом пациентът се сети на същия ден, в зависимост от схемата на лечение.

Пропуснатата доза не трябва да се приема заедно със следващата доза по схемата на следващия ден. В случай на пропуснатата доза, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза на следващия ден и броят на дните в тази седмица на лечение трябва да се удължи. Ако бъдат пропуснати две последователни дози, важи същото правило и броят на дните в седмицата на лечение се удължава с два дни.

Съпътстваща употреба на други перорални лекарствени продукти

Препоръчва се прилагането на всякакви други перорални лекарствени продукти да бъде с разлика поне 3 часа от това на MAVENCLAD през няколкото дни, когато се прилага кладрибин (вж. точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания при пациенти с бъбречно увреждане.

При пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 60 до 80 ml/min) не се смята за необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Безопасността и ефикасността при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане не са установени. Затова кладрибин е противопоказан при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с чернодробно увреждане.

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане, тъй като се счита, че значението на чернодробната функция за елиминирането на кладрибин е пренебрежимо (вж. точка 5.2).

Поради липсата на данни употребата на кладрибин не се препоръчва при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (>6 по скалата на Child-Pugh).

Старческа възраст

Препоръчва се да се внимава, когато кладрибин се прилага при пациенти в старческа възраст, като се имат предвид възможността за по-голяма честота на намалена чернодробна или бъбречна функция, съпътстващите заболявания и другите лекарствени терапии.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на MAVENCLAD при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

MAVENCLAD е за перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат с вода и да се поглъщат без да се дъвчат. Таблетките могат да се приемат независимо от приема на храна.

Тъй като таблетките не са обвити, те трябва да се поглъщат незабавно след изваждането им от блистера и не трябва да се оставят върху каквито и да е повърхности, нито да се задържат за време, по-дълго от необходимото за приемане на дозата. Ако таблетка се остави върху някаква повърхност или ако е счупена или на парчета при изваждането ѝ от блистера, зоната трябва да се измие добре.

Ръцете на пациента трябва да са сухи при употреба на таблетките и след това да се измият добре.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV).

Активна хронична инфекция (туберкулоза или хепатит).

Започване на лечение с кладрибин при имунокомпрометирани пациенти, включително пациенти, понастоящем получаващи имunosупресивна или миелосупресивна терапия (вж. точка 4.5).

Активно злокачествено заболяване.

Умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min) (вж. точка 5.2).

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологично проследяване

Механизмът на действие на кладрибин е тясно свързан с намаляване на броя на лимфоцитите. Ефектът върху броя на лимфоцитите зависи от дозата. При клинични проучвания също са наблюдавани намаляване на броя на неутрофилите, еритроцитите, хематокрита, хемоглобина или тромбоцитите в сравнение с изходните стойности, въпреки че тези параметри обикновено остават в границите на нормата.

Може да се очакват допълнителни хематологични нежелани реакции, ако кладрибин се прилага преди или едновременно с други вещества, които повлияват хематологичния профил (вж. точка 4.5).

Трябва да се определи броят на лимфоцитите

- преди започване на лечението през 1-вата година,
- преди започване на лечението през 2-рата година,
- 2 и 6 месеца след започване на лечението през всяка година на лечение. Ако броят на лимфоцитите е под 500 клетки/mm³, той трябва активно да се проследява, докато стойностите се повишат отново.

За решения относно лечението, базирани на броя на лимфоцитите на пациента, вижте точка 4.2 и подточка „Инфекции” по-долу.

Инфекции

Кладрибин може да отслаби имунната защита на организма и може да увеличи вероятността за инфекции. Наблюдавани са сериозни, тежки и опортюнистични инфекции, включително събития с летален изход, при лечение с MAVENCLAD. Трябва да се изключат HIV инфекция, активна туберкулоза и активен хепатит преди започване на приема на кладрибин (вж. точка 4.3).

Възможно е активиране на латентни инфекции, включително туберкулоза или хепатит. Затова трябва да се направи скрининг за латентни инфекции, особено туберкулоза и хепатит В и С, преди започване на терапията през 1-вата и 2-рата година. Започването на приема на MAVENCLAD трябва да се отложи, докато не се проведе адекватно лечение на инфекцията.

Отлагане на започването на приема на кладрибин трябва да се обмисли и при пациенти с остра инфекция, докато инфекцията не се овладее напълно.

Препоръчва се особено внимание при пациенти с анамнеза за експозиция на вируса на варицела зостер. Препоръчва се антицяло-отрицателните пациенти да бъдат ваксинирани преди започване на терапия с кладрибин. Започването на лечение с MAVENCLAD трябва да се отложи с 4 до 6 седмици, за да се даде възможност на ваксината да подейства напълно.

Честотата на херпес зостер е била повишена при пациенти на лечение с кладрибин. Ако броят на лимфоцитите спадне под $200 \text{ клетки}/\text{mm}^3$, трябва да се обмисли антихерпесна профилактика, съгласно местната стандартна практика, по времето на лимфопения 4-та степен (вж. точка 4.8).

Пациентите с брой на лимфоцитите под $500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ трябва да бъдат активно проследявани за признаци и симптоми, които предполагат инфекции, особено херпес зостер. Ако се появят такива признаци и симптоми, трябва да се започне антиинфекциозно лечение според клиничните показания. Трябва да се обмисли прекъсване или отлагане на приема на MAVENCLAD до пълно отшумяване на инфекцията.

Има съобщения за случаи на прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ) при парентерално приложение на кладрибин при пациенти, лекувани за косматоклетъчна левкемия при друга схема на лечение.

Въпреки че няма съобщен случай на ПМЛ при прием на кладрибин таблетки, трябва да се направи образно изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) на изходно ниво, преди започване на лечение с кладрибин таблетки (обикновено в рамките на 3 месеца).

Злокачествени заболявания

При клиничните проучвания, случаи на злокачествени заболявания са наблюдавани по-често при пациентите, лекувани с кладрибин, в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 4.8).

MAVENCLAD е противопоказан при пациенти с МС с активни злокачествени заболявания (вж. точка 4.3). Трябва да се направи индивидуална оценка на ползите и рисковете, преди започване на лечение при пациенти с предишно злокачествено заболяване. Пациентите, лекувани с кладрибин, трябва да бъдат съветвани да спазват стандартните указания относно скрининговите прегледи за ракови заболявания.

Чернодробна функция

Нечесто се съобщава за чернодробно увреждане, включително сериозни случаи, при пациенти, лекувани с MAVENCLAD.

Преди започване на лечение с MAVENCLAD трябва да се снесе подробна анамнеза на пациента за предишни епизоди на чернодробно увреждане от други лекарства или за подлежащи чернодробни нарушения. Преди започване на терапия в година 1 и година 2 трябва да бъдат изследвани серумните нива на аминотрансферазите, алкалната фосфатаза и общия билирубин на пациентите. По време на лечение трябва да се наблюдават чернодробните ензими и билирубина въз основа на клиничните признаци и симптоми.

При поява на клинични признаци, необяснимо повишаване на нивата на чернодробните ензими или симптоми, предполагащи нарушена чернодробна функция (напр. необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия или жълтеница и/или тъмна урина), серумните нива на трансаминазите и общия билирубин трябва да се измерят незабавно. Лечението с MAVENCLAD трябва да бъде прекъснато или прекратено (според случая).

Контрацепция

Преди започване на лечение, както през 1-вата, така и през 2-рата година, жените с детероден потенциал и мъжете, които евентуално биха могли да станат бащи, трябва да бъдат посъветвани относно възможността за сериозен риск за плода и необходимостта от ефективна контрацепция (вж. точка 4.6).

Жените с детероден потенциал трябва да се предпазват от забременяване, като използват ефективна контрацепция по време на лечението с кладрибин и в продължение на поне 6 месеца след последната доза (вж. точка 4.5).

Пациентите от мъжки пол трябва да вземат предпазни мерки за предотвратяване на забременяване на партньорката им по време на лечението с кладрибин и в продължение на поне 6 месеца след последната доза.

Кръвопреливане

При пациенти, на които се налага кръвопреливане, се препоръчва облъчване на кръвните клетъчни компоненти преди прилагането им, за да се предотврати свързана с кръвопреливането болест на присадката срещу приемателя (Graft-versus-Host Disease – GvHD). Препоръчва се консултация с хематолог.

Преминаване на и от лечение с кладрибин

При пациенти, които в миналото са били на лечение с имуномодулиращи или имunosупресивни лекарствени продукти, начинът на действие и продължителността на ефекта на другите лекарствени продукти трябва да се вземат под внимание преди започване на лечение. Трябва да се вземе под внимание и потенциалният адитивен ефект върху имунната система, когато подобни лекарствени продукти се прилагат след лечение (вж. точка 4.5).

При преминаване от лечение с друг лекарствен продукт за МС трябва да се направи ЯМР на изходно ниво (вж. подточка „Инфекции” по-горе).

Чернодробно увреждане

Употребата на кладрибин не се препоръчва при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (>6 по скалата на Child-Pugh) (вж. точка 4.2).

Сорбитол

Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Този лекарствен продукт съдържа хидроксипропилбетадекс, който може да е свободен за образуване на комплекси с други лекарствени продукти и това да доведе до увеличаване на бионаличността на подобен продукт (особено лекарствени продукти с малка разтворимост). Ето защо се препоръчва прилагането на всеки друг перорален лекарствен продукт да бъде с разлика поне 3 часа от това на MAVENCLAD през няколкото дни, когато се прилага кладрибин.

Имуносупресивни лекарствени продукти

Започването на лечение с кладрибин е противопоказано при имунокомпрометирани пациенти, включително при пациенти, понастоящем получаващи имуносупресивна или миелосупресивна терапия, напр. с метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин или азатиоприн, или при продължителна употреба на кортикостероиди поради риска от адитивни ефекти върху имунната система (вж. точка 4.3).

Може да се приложи остра краткотрайна терапия със системни кортикостероиди по време на лечението с кладрибин.

Други лекарствени продукти, модифициращи хода на заболяването

Употребата на кладрибин с интерферон бета води до повишен риск от лимфопения. Безопасността и ефикасността на кладрибин в комбинация с други лечения за МС, модифициращи хода на заболяването, не са установени. Едновременното лечение не се препоръчва.

Хематотоксични лекарствени продукти

Поради индуцираното от кладрибин намаляване на броя на лимфоцитите може да се очакват адитивни хематологични нежелани лекарствени реакции, ако кладрибин се прилага преди или едновременно с други вещества, които повлияват хематологичния профил (напр. карбамазепин). В такива случаи се препоръчва внимателно проследяване на хематологичните параметри.

Живи или живи атенюирани ваксини

Лечението не трябва да се започва в рамките на 4 до 6 седмици след ваксиниране с живи или атенюирани живи ваксини, поради риск от активна ваксинална инфекция. Ваксинирането с живи или атенюирани живи ваксини трябва да се избягва по време на и след лечение с кладрибин, докато броят на белите кръвни клетки на пациента не е в границите на нормата.

Мощни инхибитори на транспортерите ENT1, CNT3 и BCRP

Единственият път на взаимодействие на ниво абсорбция на кладрибин, който би могъл да има клинично значение, изглежда е протеинът на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP или ABCG2). Инхибирането на BCRP в стомашно-чревния тракт може да повиши пероралната бионаличност и системната експозиция на кладрибин. Познатите инхибитори на BCRP, които може да повлияят фармакокинетиката на субстратите на BCRP с 20% *in vivo*, включват елтромбопаг.

In vitro проучванията показват, че кладрибин е субстрат на равновесни (ENT1) и концентрационни нуклеозидни транспортери (CNT3). Съответно бионаличността, вътреклетъчното разпределение и елиминирането чрез бъбреците на кладрибин теоретично могат да бъдат променени от мощни инхибитори на транспортерите ENT1 и CNT3 като дилазеп, нифедипин, нимодипин, цилостазол, сулиндак или резерпин. Въпреки това, трудно е да се прогнозира крайните ефекти що се отнася до потенциалните промени в експозицията на кладрибин.

Въпреки че не е известно клиничното значение на тези взаимодействия, препоръчва се съпътстващото приложение на мощни инхибитори на ENT1, CNT3 или BCRP да се избягва по време на 4- до 5-дневното лечение с кладрибин. Ако това не е възможно, трябва да се обмисли избор на алтернативни съпътстващи лекарствени продукти, които нямат или имат минимални инхибиращи свойства върху транспортерите ENT1, CNT3 или BCRP. Ако това не е възможно, се препоръчва намаляване на дозата до минималната препоръчителна доза за лекарствения

продукт, съдържащ тези съставки, разделяне във времето на прилагането им и внимателно проследяване на пациентите.

Мощни индуктори на транспортерите BCRP и P-gp

Няма официални проучвания относно ефектите на потенциалните индуктори на ефлуксните транспортери BCRP и P-гликопротеин (P-gp) върху бионаличността и диспозицията на кладрибин. Трябва да се има предвид възможното намаляване на експозицията на кладрибин при съпътстващо приложение на индуктори на транспортерите BCRP (напр. кортикостероиди) или P-gp (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Хормонални контрацептиви

Съвместното приложение на кладрибин с перорални хормонални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел) не показва клинично значимо фармакокинетично взаимодействие с кладрибин. Поради това съпътстващата употреба на кладрибин не се очаква да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.6).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Преди започване на лечение както през 1-вата, така и през 2-рата година, жените с детероден потенциал и мъжете, които евентуално биха могли да станат бащи, трябва да бъдат посъветвани относно възможността за сериозен риск за плода и необходимостта от ефективна контрацепция.

При жени с детероден потенциал трябва да се изключи бременност преди започване на лечение с MAVENCLAD през 1-вата и 2-рата година и да се направи превенция с използване на ефективна контрацепция по време на лечението с кладрибин и в продължение на поне 6 месеца след последната доза. Жените, които са забременели по време на терапията с MAVENCLAD, трябва да прекратят лечението.

Тъй като кладрибин повлиява синтеза на ДНК, може да се очакват нежелани ефекти върху гаметогенезата при хора (вж. точка 5.3). Затова пациентите от мъжки пол трябва вземат предпазни мерки, за да предпазят от бременност тяхната партньорка по време на лечението с кладрибин в продължение на поне 6 месеца след последната доза.

Бременност

На базата на опита при хора с други вещества, инхибиращи синтеза на ДНК, кладрибин може да причини вродени малформации, когато се прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

MAVENCLAD е противопоказан при бременни жени (вж. точка 4.3).

Кърмене

Ограничени данни от съобщения на случаи показват, че кладрибин се екскретира в кърмата. Количеството все още не е добре установено. Поради възможността за сериозни нежелани реакции при кърмачета на естествено хранене, кърменето е противопоказано по време на лечението с MAVENCLAD и в продължение на 1 седмица след последната доза (вж. точка 4.3).

Фертилитет

При мишки не е имало ефекти върху фертилитета или репродуктивната функция на поколенията. При мишки и маймуни, обаче, са наблюдавани ефекти, засягащи тестисите (вж. точка 5.3).

Тъй като кладрибин повлиява синтеза на ДНК, може да се очакват ефекти върху гаметогенезата при хора. Затова пациентите от мъжки пол трябва да вземат предпазни мерки за предотвратяване на забременяване на партньорката им по време на лечението с кладрибин и в продължение на поне 6 месеца след последната доза (вж. по-горе).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MAVENCLAD не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите реакции с най-голяма клинична значимост са лимфопения (25,6%) и херпес зостер (3,0%). Честотата на херпес зостер е била по-висока по време на периода на лимфопения 3-та и 4-та степен (<500 до 200 клетки/ mm^3 или <200 клетки/ mm^3), в сравнение с времето, когато пациентите не са имали лимфопения 3-та или 4-та степен (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Описаните в списъка по-долу нежелани реакции са получени от сборните данни от клиничните проучвания при МС, при които перорален кладрибин е прилаган като монотерапия при кумулативна доза $3,5 \text{ mg/kg}$. Базата данни за безопасност от тези проучвания включва 923 пациенти. Нежеланите реакции, установени по време на постмаркетинговото наблюдение, са обозначени със звездичка [*].

Следните определения се прилагат за използваната терминология по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации

Чести: Орален херпес, херпес зостер с дерматомна локализация
Много редки: Туберкулоза (вж. точка 4.4)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Лимфопения
Чести: Намаляване на броя на неутрофилите

Нарушения на имунната система

Чести: Свръхчувствителност*, включително пруритус, уртикария, обрив и редки случаи на ангиоедем

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: Чернодробно увреждане*

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Обрив, алопеция

Описание на избрани нежелани реакции

Лимфопения

При клинични проучвания 20% до 25% от пациентите, лекувани с кумулативна доза кладрибин 3,5 mg/kg в течение на 2 години като монотерапия, са развили преходна лимфопения 3-та или 4-та степен. Преходна лимфопения 4-та степен е наблюдавана при по-малко от 1% от пациентите. Най-големият дял пациенти с лимфопения 3-та или 4-та степен е наблюдаван 2 месеца след първата доза кладрибин през всяка от годините (4,0% и 11,3% от пациентите са били с лимфопения 3-та степен през 1-вата и 2-рата година, 0% и 0,4% от пациентите са били с лимфопения 4-та степен през 1-вата и 2-рата година). Очаква се повечето пациенти да се възстановят или до нормализиране на броя на лимфоцитите или до лимфопения 1-ва степен в рамките на 9 месеца.

За намаляване на риска от тежка лимфопения, броят на лимфоцитите трябва да се определя преди, по време на или след лечението с кладрибин (вж. точка 4.4) и стриктно да се спазват критериите за започване и продължаване на лечението с кладрибин (вж. точка 4.2).

Злокачествени заболявания

При клиничните проучвания и дългосрочното проследяване на пациентите, лекувани с кумулативна доза 3,5 mg/kg перорален кладрибин, случаи на злокачествени заболявания са наблюдавани по-често при пациентите, лекувани с кладрибин (10 събития на 3 414 пациентогодини [0,29 събития на 100 пациентогодини]) в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (3 събития на 2 022 пациентогодини [0,15 събития на 100 пациентогодини]) (вж. точка 4.4).

Свръхчувствителност

При клинични проучвания при пациенти, лекувани с кумулативна доза 3,5 mg/kg перорален кладрибин, събития на свръхчувствителност са наблюдавани по-често при пациентите, лекувани с кладрибин (11,8%), в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (8,4%). Събития на сериозна свръхчувствителност са наблюдавани при 0,3% от пациентите, лекувани с кладрибин, и при нито един от пациентите, които са получавали плацебо. Събития на свръхчувствителност са довели до прекратяване на лечението при 0,4% от пациентите, лекувани с кладрибин, и при 0,3% от пациентите, които са получавали плацебо.

Чернодробно увреждане

През постмаркетинговия период има съобщения за нечести събития на чернодробно увреждане, включително сериозни случаи и случаи, водещи до преустановяване на лечението, във времева връзка с MAVENCLAD.

Преходното повишаване на нивата на серумните трансаминази обикновено е повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН). Наблюдавани са и изолирани случаи на преходно повишаване на нивата на серумните трансаминази 40 пъти над ГГН и/или симптоматичен хепатит с преходно повишаване на нивата на билирубин и жълтеница.

Времето до появата на симптомите варира, като в повечето случаи симптомите са се появили 8 седмици след първия курс на лечение (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Има ограничен опит с предозиране на перорален кладрибин. Известно е, че лимфопенията зависи от дозата (вж. точки 4.4 и 4.8).

Препоръчва се внимателно следене на хематологичните параметри при пациенти, които са с експозиция на свръхдоза кладрибин.

Няма известен специфичен антидот при предозиране на кладрибин. Лечението се състои във внимателно наблюдение и започване на подходящи поддържащи мерки. Може да се наложи да се обмисли преустановяване на приема на MAVENCLAD. Поради бързото и екстензивно вътреклетъчно и тъканно разпределение, малко вероятно е хемодиализата да елиминира кладрибин в значителна степен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори,
АТС код: L04AA40

Механизъм на действие

Кладрибин е нуклеозиден аналог на дезоксиаденозин. Хлорното заместване в пуриновия пръстен предпазва кладрибин от разграждане чрез аденозин дезаминазата, като се увеличава времето на вътреклетъчен престой на предлекарството кладрибин. Последващо фосфорилиране на кладрибин до неговата активна трифосфатна форма, 2-хлорорезоксиаденозин трифосфат (chlorodeoxyadenosine triphosphate, Cd-ATP), се достига с особена резултатност в лимфоцитите, поради голямото им съдържание на дезоксицитидин киназа (deoxycytidine kinase, DCK) и относително ниските нива на 5'-нуклеотидаза (5'-nucleotidase, 5'-NTase). Голямото съотношение на DCK към 5'-NTase благоприятства кумулирането на Cd-ATP, като прави лимфоцитите особено податливи на клетъчна смърт. В резултат на по-малкото съотношение DCK/5'-NTase, други костномозъчни клетки се повлияват по-слабо отколкото лимфоцитите. DCK е скорост-лимитиращ ензим при конверсията на предлекарството кладрибин до неговата активна трифосфатна форма, водещ до селективно намаление на делящи се и неделящи се Т и В клетки.

Основният апоптоза-индуциращ механизъм на действие на Cd-ATP има пряко и непряко въздействие върху синтеза на ДНК и митохондриалната функция. При делящи се клетки, Cd-ATP повлиява синтеза на ДНК, като инхибира рибонуклеотид редуктазата и се конкурира с дезоксиаденозин трифосфата за инкорпориране в ДНК чрез ДНК полимерази. При клетки в покой кладрибин причинява разкъсвания на единичната ДНК верига, бързо изразходване на никотинамид аденин динуклеотида, изчерпване на АТФ и клетъчна смърт. Има доказателство, че кладрибин може също да причини директна каспаза-зависима и -независима апоптоза чрез освобождаване на цитохром С и апоптоза-индуциращ фактор в цитозола на неделящи се клетки.

Патологията на МС включва сложна поредица от събития, при които различни видове имунни клетки, включително автореактивни Т и В клетки, играят ключова роля. Механизмът, по който кладрибин проявява терапевтичните си ефекти при МС, не е напълно изяснен, но се счита, че неговият преобладаващ ефект върху В и Т лимфоцитите прекъсва каскадата от най-важните за МС събития, свързани с имунитета.

Разликата в чувствителността към кладрибин може да се обясни с вариациите в нивата на експресия на DCK и 5'-NTase между подтиповете имунни клетки. Поради тези нива на експресия клетките на вродената имунна система се повлияват по-слабо от клетките на адаптивната имунна система.

Фармакодинамични ефекти

Установено е, че кладрибин има продължителни ефекти чрез „таргетиране“ предимно към лимфоцитите и автоимунните процеси, участващи в патофизиологичния механизъм на МС.

При проучванията най-голям дял пациенти с лимфопения 3-та или 4-та степен (<500 до 200 клетки/ mm^3 или <200 клетки/ mm^3) е наблюдаван 2 месеца след първата доза кладрибин през всяка от годните, показателно за промеждутък от време между достигането на плазмените концентрации на кладрибин и максималния хематологичен ефект.

При клиничните проучвания данните при препоръчителната кумулативна доза $3,5 \text{ mg/kg}$ тегло показват постепенно подобрене в медианата на броя на лимфоцитите, обратно до нормални граници, на седмица 84 след първата доза кладрибин (приблизително 30 седмици след последната доза кладрибин). Броят на лимфоцитите при повече от 75% от пациентите се е върнал до нормални граници до седмица 144 след първата доза кладрибин (приблизително 90 седмици след последната доза кладрибин).

Лечението с перорален кладрибин води до бързо понижаване на циркулиращите CD4^+ и CD8^+ Т клетки. CD8^+ Т клетките са с по-слабо изразено понижаване и по-бързо възстановяване от CD4^+ Т клетките, водещо до временно понижаване на съотношението на CD4 към CD8 . Кладрибин понижават броя на (CD19^+ В клетките и $\text{CD16}^+/\text{CD56}^+$ клетките естествени убийци, които също се възстановяват по-бързо от CD4^+ Т клетките.

Клинична ефикасност и безопасност

Пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза (МС)

Ефикасността и безопасността на пероралния кладрибин са проучени при рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (CLARITY) при 1 326 пациенти с пристъпно-ремитентна форма на МС. Целите на проучването са били оценка на ефикасността на кладрибин спрямо плацебо за намаляване на честотата на пристъпите на годишна база (annualised relapse rate, ARR) (първична крайна точка), забавяне прогресията на инвалидността и намаляване на активните лезии, както е оценено с ЯМР.

Пациентите са получавали или плацебо ($n = 437$), или кумулативна доза кладрибин, $3,5 \text{ mg/kg}$ ($n = 433$) или $5,25 \text{ mg/kg}$ телесно тегло ($n = 456$), в продължение на 96-седмичния (2-годишен) период на проучването в 2 курса на лечение. Пациентите, рандомизирани да получават кумулативната доза $3,5 \text{ mg/kg}$, са провели първия курс на лечение на седмици 1 и 5 от първата година, а втория курс на лечение на седмици 1 и 5 от втората година. Пациентите, рандомизирани да получават кумулативната доза $5,25 \text{ mg/kg}$, са провели допълнително лечение на седмица 9 и 13 от първата година. Повечето пациенти в плацебо-групата (87,0%) и групите на лечение с кладрибин $3,5 \text{ mg/kg}$ (91,9%) и $5,25 \text{ mg/kg}$ (89,0%) са завършили напълно 96-седмичното проучване.

От пациентите се е изисквало да са имали поне 1 пристъп през последните 12 месеца. В общата популация на проучването медианата на възрастта е била 39 години (диапазон от 18 до 65 г.), а съотношението жени към мъже е било приблизително 2:1. Средната продължителност на МС преди включване в проучването е била 8,7 години, а медианата на неврологичната инвалидност към изходния момент, оценена чрез скората по Разширената скала на Kurtzke за оценка на инвалидността (Expanded Disability Status Scale, EDSS), е била 3,0 за всички групи (диапазон от 0 до 6,0). Над две трети от пациентите в проучването не са приемали в миналото лекарства за МС, модифициращи хода на заболяването (disease-modifying drugs, DMD). Останалите пациенти са били лекувани предварително или с интерферон бета-1a, интерферон бета-1b, глатирамеров ацетат, или с натализумаб.

Пациентите с пристъпно-ремитентна форма на МС на лечение с кладрибин 3,5 mg/kg са показали статистически значимо подобрене в честотата на пристъпите на годишна база, дела на пациентите без пристъпи в рамките на 96 седмици, дела на пациентите без трайна инвалидност в рамките на 96 седмици и времето до 3-месечна прогресия по скалата за оценка на инвалидността (EDSS) в сравнение с пациентите на лечение с плацебо (вж. Таблица 3).

Таблица 3 Клинични резултати при проучването CLARITY (96 седмици)

Параметър	Плацебо (n = 437)	Кумулативна доза кладрибин	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Честота на пристъпите на годишна база (95% ДИ)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Относително намаляване (кладрибин спрямо плацебо)		57,6%	54,5%
Дял на пациентите без пристъпи в рамките на 96 седмици	60,9%	79,7%	78,9%
Време до 3-месечна прогресия по EDSS, 10-ти персентил (месеци)	10,8	13,6	13,6
Коефициент на риск (95% ДИ)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p <0,001 в сравнение с плацебо

Освен това групата на лечение с кладрибин 3,5 mg/kg е имала статистически значимо превъзходство в сравнение с плацебо по отношение на броя и относителното намаляване на Gd+ T1 лезиите, активните T2 лезии и комбинираните единични лезии, установено с ЯМР на мозъка в хода на всичките 96 седмици на проучването. Пациентите приемащи кладрибин в сравнение с групата с плацебо са имали относително намаляване от 86% на средния брой на Gd+ T1 лезиите (коригираният среден брой за кладрибин 3,5 mg/kg и плацебо групите е бил съответно 0,12 и 0,91), 73% относително намаляване на средния брой активни T2 лезии (коригираният среден брой за кладрибин 3,5 mg/kg и плацебо групите е бил съответно 0,38 и 1,43) и 74% относително намаляване на средния брой на комбинираните единични лезии за пациент за едно сканиране (среден брой за кладрибин 3,5 mg/kg и плацебо групите е бил съответно 0,43 и 1,72) (p <0,001 за всичките 3 крайни резултата от ЯМР).

Резултатите от един *post hoc* анализ на времето до 6-месечна потвърдена прогресия по EDSS показват 47% намаляване на риска от прогресия на инвалидността при кладрибин 3,5 mg/kg в сравнение с плацебо (коефициент на риск = 0,53, 95% ДИ [0,36; 0,79], p <0,05); в плацебо групата 10-тия персентил е достигнат на 245-тия ден и изобщо не е достигнат по време на периода на проучването в групата на лечение с кладрибин 3,5 mg/kg.

Както е показано в Таблица 3 по-горе, по-високите кумулативни дози не са добавили клинично значима полза, но са били свързани с по-висока честота на лимфопения ≥ 3 -та степен (44,9% в групата на лечение с 5,25 mg/kg спрямо 25,6% в групата на лечение с 3,5 mg/kg).

Пациентите, които са завършили проучването CLARITY е можело да бъдат включени в продължение на CLARITY. В това продължение на проучването 806 пациенти са получавали или плацебо, или кумулативна доза кладрибин 3,5 mg/kg (при схема, подобна на тази, използвана в CLARITY) в продължение на 96-седмичен период на лечение. Първичната цел на това проучване е била безопасността, докато крайните точки за ефикасност са били с изследователска цел.

Силата на ефекта за намаляване на честотата на пристъпите и забавянето на прогресията на инвалидността при пациенти, получаващи доза 3,5 mg/kg в рамките на 2 години, се запазва на 3-тата и 4-тата година (вж. точка 4.2).

Ефикасност при пациенти с висока активност на заболяването

Проведени са подгрупови *post hoc* анализи за ефикасност при пациенти с висока активност на заболяването, лекувани с перорален кладрибин при препоръчителната кумулативна доза 3,5 mg/kg. Те са включвали:

- пациенти с 1 пристъп през предишната година и най-малко 1 Gd+ T1 лезия или 9 или повече T2 лезии, докато са били на терапия с други лекарства, модифициращи хода на заболяването,
- пациенти с 2 или повече пристъпа през предишната година, независимо дали са били или не са били на лечение с лекарства, модифициращи хода на заболяването.

В анализа на данните от проучването CLARITY е наблюдаван консистентен ефект от лечението върху пристъпите, като честотата на пристъпите на годишна база е вариала от 0,16 до 0,18 в групите на лечение с кладрибин и 0,47 до 0,50 в плацебо групата ($p < 0,0001$). В сравнение с общата популация по голям ефект е наблюдаван при времето до 6-месечна трайна инвалидизация, където кладрибин е намалил риска от прогресия на инвалидността с 82% (коефициент на риск = 0,18, 95% ДИ [0,07; 0,47]). За плацебо групата 10-тият персентил за прогресия на инвалидността е достигнат между 16-тата и 23-тата седмица, докато за групата на лечение с кладрибин той не е достигнат по време на цялото проучване.

Вторична прогресираща МС с пристъпи

Подкрепящо проучване при пациенти, лекувани с кладрибин като допълнение към интерферон бета спрямо плацебо + интерферон бета, е включвало и ограничен брой пациенти с вторична прогресираща МС (26 пациенти). При тези пациенти лечението с кладрибин 3,5 mg/kg е довело до намаляване на честотата на пристъпите на годишна база в сравнение с плацебо (0,03 спрямо 0,30; коефициент на риск: 0,11; $p < 0,05$). Не е имало разлика в честотата на пристъпите на годишна база между пациентите с пристъпно-ремитентна форма на МС и пациентите с вторична прогресираща МС с пристъпи. Не може да бъде доказан ефект върху прогресията на инвалидността нито в едната, нито в другата подгрупа.

Пациентите с вторична прогресираща МС са били изключени от проучването CLARITY. Обаче един *post hoc* анализ на смесена кохорта, включваща пациенти, участвали в проучванията CLARITY и ONWARD, определени въз основа на изходен скор по EDSS $\geq 3,5$ като представители (прокси) на вторична прогресираща МС, показват сходно намаляване на честотата на пристъпите на годишна база в сравнение с пациентите със скор по EDSS под 3.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MAVENCLAD във всички подгрупи на педиатричната популация при множествена склероза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Кладрибин е предлекарство, което трябва да се фосфорилира вътреклетъчно, за да стане биологично активно. Фармакокинетиката на кладрибин е проучена след перорално и след интравенозно приложение при пациенти с МС и пациенти със злокачествени заболявания, както и в системи *in vitro*.

Абсорбция

След перорален прием кладрибин се абсорбира бързо. Прилагането на 10 mg кладрибин води до средна C_{max} на кладрибин в диапазона от 22 до 29 ng/ml и съответна средна AUC в диапазона от 80 до 101 ng•h/ml (аритметични средни стойности от различни проучвания).

При прием на перорален кладрибин на гладно медианата на $T_{\max}$ е 0,5 часа (диапазон от 0,5 до 1,5 часа). При приложение с богата на мазнини храна абсорбцията на кладрибин се забавя (медиана на $T_{\max}$ 1,5 часа, диапазон от 1 до 3 часа) и $C_{\max}$ се намалява с 29% (на база геометрична средна стойност), докато AUC остава непроменена. Пероралната бионаличност на 10 mg перорален кладрибин е приблизително 40%.

Разпределение

Обемът на разпределение е голям, като това е показателно за екстензивно тъканно разпределение и втреклетъчно поемане. Проучванията показват среден обем на разпределение на кладрибин в диапазона от 480 до 490 l. Свързването на кладрибин с плазмените протеини е 20% и не зависи от плазмената концентрация.

Разпределението на кладрибин през биологичните мембрани е улеснено от различни транспортни протеини, включително ENT1, CNT3 и BCRP.

In vitro проучвания показват, че ефлуксът на кладрибин е свързан само в минимална степен с Р-гр. Не се очакват клинично значими взаимодействия с инхибитори на Р-гр. Няма официални проучвания относно потенциалните последствия от индукцията на Р-гр върху бионаличността на кладрибин.

In vitro проучвания показват незначително транспортер-медирано поемане на кладрибин от човешките хепатоцити.

Кладрибин има потенциала да преминава кръвно-мозъчната бариера. Малко проучване при пациенти с раково заболяване показва съотношение между концентрациите в цереброспиналната течност и в плазмата от около 0,25.

Кладрибин и/или неговите фосфорилирани метаболити кумулират и се задържат в голяма степен в човешките лимфоцити. Установено е, че 1 час след експозиция на кладрибин съотношението *in vitro* на вътре- спрямо извънклетъчното кумулиране вече е около 30 до 40.

Биотрансформация

Метаболизмът на кладрибин е проучен при пациенти с МС след прилагане на една таблетка от 10 mg и еднократна интравенозна доза 3 mg. И след пероралното, и след интравенозното приложение основното съединение кладрибин е главният компонент, наличен в плазмата и в урината. Метаболитът 2-хлороаденин е второстепенен метаболит както в плазмата, така и в урината, т.е. съставлява само $\leq 3\%$ от експозицията на основното вещество в плазмата след перорално приложение. Откриват се само следи от други метаболити в плазмата и в урината.

В чернодробни системи *in vitro* е наблюдаван незначителен метаболизъм на кладрибин (поне 90% от кладрибин остават непроменени).

Кладрибин не е значим субстрат на цитохром Р450 изоензимите и не показва значителен потенциал за действие като инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Не се очаква инхибирането на тези ензими или генетичният полиморфизъм (напр. CYP2D6, CYP2C9 или CYP2C19) да доведат до клинично значими ефекти върху фармакокинетиката или експозицията на кладрибин. Кладрибин няма клинично значим ефект на ензимна индукция върху CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 ензимите.

След навлизане в таргетните клетки кладрибин се фосфорилира до кладрибин монофосфат (Cd-AMP) чрез DCK (и също чрез дезоксигуанозин киназа в митохондриите). Допълнително Cd-AMP се фосфорилира до кладрибин дифосфат (Cd-ADP) и кладрибин трифосфат (Cd-ATP). Дефосфорилирането и деактивацията на Cd-AMP се катализират от цитоплазмената 5'-NTase. При проучване на втреклетъчната фармакокинетика на Cd-AMP и Cd-ATP при пациенти с

хронична миелогенна левкемия нивата на Cd-АТР са били приблизително на половина от тези на Cd-АМР.

Вътреклетъчният полуживот на Cd-АМР е 15 часа. Вътреклетъчният полуживот на Cd-АТР е 10 часа.

Елиминиране

На базата на сборни популационни фармакокинетични данни от различни проучвания, медианата на стойностите на елиминиране е 22,2 l/h за бъбречния клирънс и 23,4 l/h за небъбречния клирънс. Бъбречният клирънс превишава гломерулната филтрация, което е показателно за активна бъбречна тубулна секреция на кладрибин.

Небъбречният дял от елиминирането на кладрибин (приблизително 50%) се състои от пренебрежимо малък чернодробен метаболизъм и екстензивно вътреклетъчно разпределение и поемане на активния метаболит на кладрибин (Cd-АТР) в таргетния вътреклетъчен компартимент (т.е. лимфоцитите) и последващо елиминиране на вътреклетъчния Cd-АТР според жизнения цикъл и пътищата на елиминиране на тези клетки.

Изчисленият терминален полуживот за типичен пациент от популационния фармакокинетичен анализ е приблизително 1 ден. Това, обаче, не води до кумулиране на лекарство след прилагане веднъж дневно, тъй като този полуживот съставлява само малка част от AUC.

Зависимост от дозата и времето

Нарастването на $C_{\max}$ и AUC пропорционално на дозата след перорално приложение на кладрибин в дозовия диапазон от 3 до 20 mg предполага, че абсорбцията не се повлиява от скорост- или капацитет-лимитирани процеси до 20 mg перорална доза.

Не е наблюдавано значително кумулиране на концентрации на кладрибин в плазмата след многократно прилагане. Няма нищо, което да показва че фармакокинетиката на кладрибин може да се промени с течение на времето след многократно приложение.

Специални популации

Не са провеждани проучвания за оценяване на фармакокинетиката на кладрибин при пациенти в старческа възраст или при педиатрични пациенти с МС, или при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Популационен фармакокинетичен анализ не показва влияние на възрастта (диапазон от 18 до 65 години) или пола върху фармакокинетиката на кладрибин.

Бъбречно увреждане

Установено е, че бъбречният клирънс на кладрибин зависи от креатининовия клирънс. На базата на популационен фармакокинетичен анализ, включващ пациенти с нормална бъбречна функция и с лека степен на бъбречно увреждане, се очаква общият клирънс при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане ($CL_{CR} = 60 \text{ ml/min}$) да намалее умерено, което да доведе до увеличаване на експозицията с 25%.

Чернодробно увреждане

Приема се, че ролята на чернодробната функция за елиминирането на кладрибин е пренебрежимо малка.

Фармакокинетични взаимодействия

Проучване за взаимодействията при пациенти с МС показва, че бионаличността на 10 mg перорален кладрибин не се променя при съпътстващо приложение на пантопразол.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничната фармакологична и токсикологична оценка за безопасност на кладрибин при модели с животни, свързана с оценката на безопасността на кладрибин, все още няма значими находки, различни от тези, прогнозирани според фармакологичния механизъм на кладрибин. Основните таргетни органи, установени при проучванията за токсичност при многократно парентерално приложение (интравенозно или подкожно), с продължителност до 1 година, при мишки и маймуни, са били лимфоидните органи на имунната система и органите на хемопоезичната система. Други таргетни органи след по-продължително подкожно приложение (14 цикъла) на кладрибин върху маймуни са били бъбреците (кариомегалия на бъбречния тубулен епител), надбъбреците (атрофия на кората и намалена вакуолизация), стомашно-чревния тракт (атрофия на лигавиците) и тестисите. Ефекти върху бъбреците са наблюдавани също и при мишки.

Мутагенност

Кладрибин се включва в ДНК веригите и инхибира синтеза и поправянето на ДНК. Кладрибин не индуцира генна мутация в бактериални клетки или клетки на бозайници, но е кластогенен, като причинява хромозомно увреждане в клетки на бозайници *in vitro* при концентрация, която е била съответно 17 пъти над очакваните клинични стойности на C_{max} . Кластогенност при мишки *in vivo* е установена при 10 mg/kg, което е било най-ниската изследвана доза.

Канцерогенност

Канцерогенният потенциал на кладрибин е оценен при дългосрочно 22-месечно проучване с подкожно приложение при мишки и в краткосрочно 26-седмично проучване при перорално приложение при трансгенни мишки.

- В дългосрочното проучване за канцерогенност при мишки най-високата използвана доза е 10 mg/kg, която се приема за генотоксична при микронуклеарното проучване при мишки (еквивалентна на приблизително 16 пъти по-висока от очакваната експозиция при хора въз основа на AUC при пациенти, приемащи максималната дневна доза 20 mg кладрибин). Не е наблюдавана увеличена честота на лимфопролиферативни нарушения или други видове тумори (освен тумори на хардеровата жлезата, предимно аденоми) при мишки. Туморите на хардеровата жлеза не се считат за клинично значими, тъй като при хората няма сравними анатомични структури.
- В краткосрочното проучване за канцерогенност при трансгенни мишки (Tg rasH2) не е наблюдавано свързано с кладрибин увеличаване на честотата на лимфопролиферативните нарушения или други видове тумори при никоя от тестваните дози до 30 mg/kg дневно (еквивалентна на приблизително 25 пъти по-висока от очакваната експозиция при хора въз основа на AUC при пациенти, приемащи максималната дневна доза 20 mg кладрибин).

Кладрибин е оценен и в 1-годишно проучване при мишки при подкожно приложение. В това проучване не е наблюдавана увеличена честота на лимфопролиферативни нарушения и тумори.

Въпреки че кладрибин може да има генотоксичен потенциал, дългосрочните данни при мишки и маймуни не дават доказателство за значим увеличен риск от канцерогенност при хора.

Репродуктивна токсичност

Въпреки че няма ефект върху женския фертилитет, репродуктивната функция или общото състояние на поколението, установено е, че кладрибин е ембриолетален при прилагане на бременни мишки и веществото е тератогенно при мишки (също и след лечение само на мъжките) и зайци. Наблюдаваните ембриолетални и тератогенни ефекти отговарят на фармакологичния механизъм на действие на кладрибин. При проучвания върху фертилитета при мъжки мишки са наблюдавани фетуси с малформации с агенеза на части от дисталния(ите) израстък(ци) на раменната кост и/или фемура. В това проучване честотата на засегнати фетуси при мишки е била в същия диапазон като спонтанната честота на амелия и фокомелия при тази порода мишки. Въпреки това, като се има предвид генотоксичността на кладрибин, не могат да бъдат изключени ефекти, дължащи се на експозиция при мъжките животни, свързани с потенциално генетично изменение на сперматозоидите в процес на диференциация.

Кладрибин не повлиява фертилитета при мъжки мишки, но са наблюдавани ефекти, засягащи тестисите, като намалено тегло на тестисите и повишен брой на неподвижните сперматозоиди. При маймуни са наблюдавани също дегенерация на тестисите и обратим намален брой на сперматозоидите с бързо повишаване на подвижността. Хистологично дегенерация на тестисите е наблюдавана само при една мъжка маймуна в 1-годишно проучване за токсичност при подкожно приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилбетадекс (2-хидроксипропил- β -циклодекстрин)
Сорбитол
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от ориентиран полиамид (OPA)/алуминий (Al)/поливинилхлорид (PVC) – алуминий (Al), запечатан в картонена опаковка тип "портфейл" и фиксиран в защитена от деца външна картонена опаковка.

Опаковки по 1, 4, 5, 6, 7 или 8 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 август 2017 г.
Дата на последно подновяване: 5 април 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорни за освобождаване на партидите

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на Mavenclad (кладрибин) във всяка държава членка (ДЧ) притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали (ОМ), включително средствата за комуникация, начинът на разпространение и други аспекти на програмата, с Националния компетентен орган (НКО).

ПРУ ще гарантира, че във всяка ДЧ, където Mavenclad е пуснат в продажба, всички предписващи лекари и пациенти, които се очаква да предписват/използват Mavenclad, са снабдени с:

- Указанието за предписващия лекар;
- Указанието за пациента.

Указанието за предписващия лекар включва:

- въвеждаща информация за Mavenclad, напомняща на предписващия лекар да има предвид Указанието за пациента, когато обсъжда с пациента лечението с Mavenclad, за да помогне за ранното разпознаване на признаците и симптомите на нежелани реакции и тяхното своевременно лечение;
- схемите на лечение;
- напомняне внимателно да се разгледат данните от контролните изследвания на кръвната картина и скрининга за латентни инфекции, преди да се започне лечение;
- напомняне да се измерят стойностите на чернодробните показатели и да се вземе под внимание анамнезата на пациента за чернодробно увреждане преди започване на лечението;
- указание за проследяване на пациента по време на лечението;
- информация за предпазване от бременност.

Указанието за пациента трябва да включва въвеждаща информация за лечението с Mavenclad, нежеланите реакции от него, потенциалните рискове и информация за предпазване от бременност.

Указанието за **предписващия лекар/пациента** трябва да включва информация относно следните съображения за безопасност:

- **Важни установени рискове**
 1. тежка (степен ≥ 3) лимфопения, за да се гарантира придържане към хематологичните изследвания и изискванията, свързани с лечението;
 2. инфекции с херпес зостер, за да се гарантира разбиране на признаците и симптомите, предполагащи тези инфекции;
 3. туберкулоза, за да се увеличи осъзнаването за този риск;
 4. чернодробно увреждане, за да се вземе под внимание анамнезата на пациента за чернодробно увреждане, да се изследват стойностите на чернодробните показатели преди лечението и да се гарантира разбирането на клиничните признаци и симптоми, предполагащи риска.

- Важни потенциални рискове
 1. прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ), опортюнистични инфекции (различни от ПМЛ и туберкулоза) и тежки инфекции, за да се гарантира разбирането на признаците и симптомите, предполагащи тези рискове;
 2. злокачествени заболявания, за да се увеличи осъзнаването на този риск, защото:
 - а. пациентите с текущи активни злокачествени заболявания не трябва да получават лечение с Mavenclad;
 - б. пациентите трябва да бъдат съветвани да направят стандартните скринингови изследвания за раково заболяване след лечение с Mavenclad;
 3. Тератогенност/неблагоприятен изход от бременност, за да се гарантира, че пациентките с детероден потенциал/партньорките на пациентите, получаващи Mavenclad:
 - а. са получили консултация преди започване на лечението (състоящо се от два курса на лечение, проведени в началото на две последователни години) и в двете години - година 1 и година 2;
 - б. използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 месеца след последната доза.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MAVENCLAD 10 mg таблетки
кладрибин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg кладрибин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

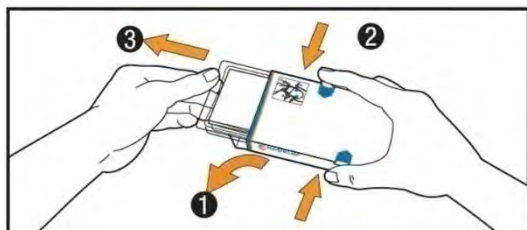
Съдържа сорбитол. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 таблетка
4 таблетки
5 таблетки
6 таблетки
7 таблетки
8 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Защитена от деца опаковка



- 1 Отворете капачето
- 2 Натиснете и задръжте бутончетата
- 3 Изтеглете табличката, докато спре

Натиснете (текст за означаване на двете бутончета, които трябва да бъдат натиснати за отваряне)

QR код, който да бъде включен www.mavenclad-instructions.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично: да се работи с повишено внимание.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

mavenclad

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ТИП “ПОРТФЕЙЛ”

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MAVENCLAD 10 mg таблетки
кладрибин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Merck Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cladribine 10 mg

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

MAVENCLAD 10 mg таблетки кладрибин (cladribine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MAVENCLAD и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MAVENCLAD
3. Как да приемате MAVENCLAD
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MAVENCLAD
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява MAVENCLAD и за какво се използва

MAVENCLAD съдържа активното вещество кладрибин, цитотоксично (убиващо клетките) вещество, което действа предимно върху лимфоцитите - клетки на имунната система, които участват във възпалението.

MAVENCLAD се използва за лечение на **множествена склероза (МС)** при **възрастни**. МС е заболяване, при което възпалението разрушава защитната обвивка, обгръщаща нервите.

Доказано е, че лечението с MAVENCLAD намалява внезапната поява на симптоми и забавя понататъшното задълбочаване на инвалидността.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MAVENCLAD

Не приемайте MAVENCLAD

- ако сте **алергични** към **кладрибин** или към някоя от **останалите съставки** на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте **ХИВ позитивни**, което означава, че сте инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ).
- ако имате активна туберкулоза или възпаление на черния дроб (хепатит).

- ако имате **отслабена имунна система** поради заболявания или ако **приемате други лекарства, които отслабват имунната Ви система или** намаляват производството на кръвни клетки в **костния мозък**. Това включва:
 - циклоспорин, циклофосфамид и азатиоприн (използвани за потискане на имунната система, например след трансплантация на органи);
 - метотрексат (използван за лечение на заболявания като псориазис или ревматоиден артрит);
 - кортикостероиди за продължителна употреба (използвани за намаляване на възпаление, например при астма).
 Вижте също „Други лекарства и MAVENCLAD”.
- ако имате активно раково заболяване.
- ако имате **умерено тежки или тежки проблеми с бъбреците**.
- ако сте **бременна или кърмите** (вижте също „Бременност и кърмене”).

Не приемайте MAVENCLAD и говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали някое от горните се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете MAVENCLAD.

Кръвни тестове

Преди да започнете лечението ще Ви бъдат направени кръвни тестове, за да се провери дали можете да приемате MAVENCLAD. Лекарят ще прави кръвни тестове и по време на лечението, както и след това, за да провери дали можете да продължите да приемате MAVENCLAD, и че не развивате никакви усложнения от лечението.

Инфекции

Преди да започнете лечение с MAVENCLAD, ще Ви бъдат направени изследвания, за да се види дали имате никакви инфекции. Важно е да говорите с Вашия лекар, ако смятате, че имате инфекция. Те могат да бъдат сериозни и е възможно да са дори животозастрашаващи. Симптомите на инфекция могат да включват: висока температура, болки, болки в мускулите, главоболие, обща отпадналост или пожълтяване на бялото на очите. Вашият лекар може да отложи лечението или да го прекрати, докато не отзвучи инфекцията.

Херпес зостер

Ако се налага, ще бъдете ваксинирани срещу херпес зостер, преди да започнете лечение. Ще трябва да изчакате между 4 и 6 седмици, за да подейства ваксината. **Уведомете веднага Вашия лекар, ако получите симптоми на херпес зостер**, често усложнение на MAVENCLAD (вижте точка 4), което може да наложи специфично лечение.

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Ако сте убедени, че Вашата **МС се влошава** или ако забележите **някакви нови симптоми**, например промени в настроението или поведението, загуба на паметта, затруднения в говора и общуването, **говорете с Вашия лекар възможно най-скоро**. Това може да са симптоми на рядко мозъчно заболяване, причинено от инфекция и наречено прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ). ПМЛ е сериозно заболяване, което може да доведе до тежка инвалидност и смърт.

Въпреки че ПМЛ не е наблюдавана при прием на MAVENCLAD, като предпазна мярка **може да Ви бъде направен ЯМР** (ядрено-магнитен резонанс) на главата, преди да започнете лечението.

Раково заболяване

Наблюдавани са единични случаи на раково заболяване при пациенти, които са получавали кладрибин в клинични проучвания. Говорете с Вашия лекар, ако някога сте имали раково заболяване. Вашият лекар ще реши коя е най-добрата възможност за лечение за Вас. Като предпазна мярка, трябва да спазвате стандартните препоръки относно скрининговите прегледи за ракови заболявания, както Ви е посъветвал Вашия лекар.

Чернодробни проблеми

MAVENCLAD може да причини чернодробни проблеми. **Говорете с Вашия лекар, преди да приемете MAVENCLAD, ако имате или някога сте имали чернодробни проблеми.** Уведомете веднага Вашия лекар, ако развиете един или повече от следните симптоми: гадене, повръщане, стомашна болка, умора, загуба на апетит, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) или тъмна урина. Те може да са симптоми на сериозни чернодробни проблеми.

Контрацепция

Мъжете и жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 6 месеца след последната доза. Това е важно, защото MAVENCLAD може сериозно да увреди бебето Ви.

Вижте също „Бременност и кърмене”.

Кръвопреливания

Ако се налага да Ви бъдат правени кръвопреливания, кажете на лекуващия лекар, че приемате MAVENCLAD. Може да е необходимо облъчване на кръвта, за да се предотвратят усложнения при Вас.

Промяна в лечението

Ако преминавате от други лекарства за МС на лечение с MAVENCLAD, Вашият лекар ще провери дали броят на кръвните Ви клетки (лимфоцитите) е нормален, преди да започнете лечението.

Ако преминавате от MAVENCLAD на други лекарства за МС, говорете с Вашия лекар. Може да има припокривания в ефектите върху имунната Ви система.

Деца и юноши

Употребата на MAVENCLAD не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години, защото не е изследван в тази възрастова група.

Други лекарства и MAVENCLAD

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не започвайте лечение с MAVENCLAD заедно с лекарства, които отслабват имунната Ви система или намаляват производството на кръвни клетки от костния Ви мозък. Те включват:

- циклоспорин, циклофосфамид и азатиоприн (използвани за потискане на имунната система, например след трансплантация на органи);
- метотрексат (използван за лечение на заболявания като псориазис или ревматоиден артрит);
- кортикостероиди за продължителна употреба (използвани за намаляване на възпаление, например при астма). Кортикостероиди за краткосрочна употреба може да бъдат използвани по препоръка на Вашия лекар.

Не използвайте MAVENCLAD заедно с други лекарства за МС, освен ако изрично не Ви е препоръчано от Вашия лекар.

Не приемайте MAVENCLAD по едно и също време с други лекарства. Оставете промеждутък от **поне 3 часа** между приема на MAVENCLAD и на други лекарства, приемани през устата. MAVENCLAD съдържа хидроксипропилбетадекс, който може да взаимодейства с други лекарства в стомаха Ви.

Говорете с Вашия лекар, ако се лекувате или сте били лекувани с:

- Лекарства, които може да повлияят на кръвните Ви клетки (например карбамазепин, използван за лечение на епилепсия). Може да се наложи Вашият лекар да Ви проследява по-внимателно.
- Някои видове ваксини (живи и живи атенуирани ваксини). Ако през последните 4 до 6 седмици сте били ваксинирани, терапията с MAVENCLAD трябва да се отложи. Не трябва да Ви се прилагат такива ваксини по време на лечение с MAVENCLAD. Имунната Ви система трябва да се възстанови, преди да можете да бъдете ваксинирани, и това ще се провери с изследвания на кръвта.
- Дилазеп, нифедипин, нимодипин, резерпин, цилостазол или сулиндак (използвани за лечение на сърцето, високо кръвно налягане, съдови заболявания или възпаление), или елтромбопак (използван за лечение на заболявания, свързани с кръвене). Вашият лекар ще Ви каже какво да направите, ако трябва да приемате тези лекарства.
- Рифампицин (използван за лечение на определени видове инфекции), жълт кантарион (използван за лечение на депресия) или кортикостероиди (използвани за потискане на възпаление). Вашият лекар ще Ви каже какво да направите, ако трябва да приемате тези лекарства.

Бременност и кърмене

Не приемайте MAVENCLAD, ако сте бременна или опитвате да забременеете. Това е важно, защото MAVENCLAD може сериозно да увреди бебето Ви.

Трябва да използвате **ефективни противозачатъчни методи**, за да предотвратите забременяване по време на лечение с MAVENCLAD и в продължение на 6 месеца след приема на последната доза. Ако забременеете след повече от 6 месеца след последната доза през 1-вата година, не се очаква риск, свързан с безопасността, но това ще означава, че няма да можете да получавате лечение с MAVENCLAD, докато сте бременна.

Мъжете трябва да използват ефективни противозачатъчни методи, за да предпазят от забременяване партньорката си, докато се лекуват с MAVENCLAD и в продължение на 6 месеца след последната доза.

Вашият лекар ще Ви даде насоки за подходящите противозачатъчни методи.

Не приемайте MAVENCLAD, ако кърмите. Ако лекарят Ви е убеден, че MAVENCLAD е от особено значение за Вас, ще Ви посъветва да спрете кърменето по време на лечението и поне една седмица след последната доза.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква MAVENCLAD да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

MAVENCLAD съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 64 mg сорбитол във всяка таблетка.

3. Как да приемате MAVENCLAD

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Курсове на лечение

MAVENCLAD ще Ви бъде приложен като **два курса на лечение** в рамките на **2 години**.

Всеки курс на лечение се състои от **2 седмици на лечение**, между които има интервал от 1 месец, в началото на всяка година на лечение.

Една **седмица на лечение** се състои от **4 или 5 дни, в които получавате 1 или 2 таблетки дневно (вижте Таблица 1).**

Пример: ако започнете Вашето лечение в средата месец април, ще приемате Вашите таблетки, както е показано.

Таблица 1

Година 1		Година 2	
Седмица на лечение 1	1 или 2 таблетки дневно за 4 или 5 дни, в средата на месец април	Седмица на лечение 1	1 или 2 таблетки дневно за 4 или 5 дни, в средата на месец април
Седмица на лечение 2	1 или 2 таблетки дневно за 4 или 5 дни, в средата на месец май	Седмица на лечение 2	1 или 2 таблетки дневно за 4 или 5 дни, в средата на месец май

Преди да започнете даден курс на лечение, Вашият лекар ще Ви направи кръвен тест, за да провери дали нивата на лимфоцитите (вид бели кръвни клетки) са в приемливи граници. Ако това не е така, лечението Ви ще бъде отложено.

След като завършите 2 курса на лечение в продължение на 2 години, Вашият лекар ще продължи да проследява Вашето здравословно състояние в продължение на още 2 години, през които не е необходимо да приемате лекарството.

Доза

1. Ще Ви бъде предписан точен брой таблетки за всяка седмица на лечение на базата на телесното Ви тегло, както е показано в Таблица 2.
2. Ще Ви бъдат необходими една или повече опаковки, за да си набавите точния брой таблетки.
3. Когато лекарството Ви бъде доставено, проверете дали имате точния брой таблетки.
4. В лявата колона на долната таблица намерете реда, който отговаря на телесното Ви тегло (в kg) и след това проверете броя на таблетките, които би трябвало да има в опаковката(ите) за седмицата на лечение, която ще започнете.
5. Ако броят на таблетките във Вашата опаковка(и) се различава от показания брой за Вашето телесно тегло в долната таблица, говорете с Вашия лекар.
6. Обърнете внимание, че за някои диапазони на телесното тегло броят на таблетките може да се различава в отделните седмици на лечение.

Пример: ако тежите 85 kg и предстои да започнете 1-вата седмица на лечение, ще Ви бъдат дадени 8 таблетки.

Таблица 2

Вашето тегло	Брой таблетки, които трябва да приемете			
	Курс на лечение в година 1		Курс на лечение в година 2	
	Седмица на лечение 1	Седмица на лечение 2	Седмица на лечение 1	Седмица на лечение 2
по-малко от 40 kg	Вашият лекар ще Ви каже броя на таблетките, които трябва да приемате			
40 до по-малко от 50 kg	4	4	4	4
50 до по-малко от 60 kg	5	5	5	5
60 до по-малко от 70 kg	6	6	6	6
70 до по-малко от 80 kg	7	7	7	7
80 до по-малко от 90 kg	8	7	8	7
90 до по-малко от 100 kg	9	8	9	8
100 до по-малко от 110 kg	10	9	10	9
110 kg и повече	10	10	10	10

Как да приемате Вашето лекарство

Приемайте таблетката(ите) по приблизително едно и също време всеки ден. Поглъщайте ги с вода и без да ги дъвчете. Не е необходимо да приемате таблетките по време на хранене. Можете да ги приемате с храна или между храненията.

Прочетете упътването „стъпка по стъпка” в края на тази листовка за това как да боравите със защитената от деца опаковка и как да приемате таблетките, които се намират в опаковката.

Важно

- Убедете се, че ръцете Ви са сухи, преди да извадите Вашата(ите) таблетка(и).
- Избутайте Вашата(ите) таблетка(и) през блистера и я(ги) глътнете веднага.
- Не оставяйте таблетката(ите) си без опаковка върху повърхности, например на маса, и не дръжте таблетка по-дълго от необходимото за приемане на дозата.
- Ако таблетка се остави върху някаква повърхност или ако се счупи и парчета от нея изпаднат от блистера, повърхността трябва да се измие добре.
- Измийте добре ръцете си след боравене с таблетките.

- Ако изгубите някоя таблетка, обърнете се за съвет към Вашия лекар.

Продължителност на седмицата на лечение

В зависимост от общия брой таблетки, които са Ви предписани, ще трябва да ги приемате в продължение на 4 или 5 дни през всяка от седмиците на лечение.

Таблица 3 показва колко таблетки (1 или 2 таблетки) трябва да приемате всеки ден. Ако дневната Ви доза е 2 таблетки, приемете ги наведнъж.

Пример: ако трябва да приемете 8 таблетки, би трябвало да приемете **2 таблетки** на ден 1, ден 2 и ден 3, а след това **1 таблетка** на ден 4 и ден 5.

Таблица 3

Общ брой таблетки за седмица на лечение	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	Ден 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

Ако сте приели повече от необходимата доза MAVENCLAD

Ако сте приели повече от необходимия брой таблетки, незабавно се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да спрете лечението или не.

Има ограничен опит с предозиране на MAVENCLAD. Известно е, че колкото по-голямо количество лекарство приемате, толкова по-малко лимфоцити може да има в организма Ви, което води до лимфопения (вижте точка 4).

Ако сте пропуснали да приемете MAVENCLAD

Ако сте пропуснали някоя доза и се сетите още на същия ден, когато е трябвало да я приемете	Ако сте пропуснали някоя доза и не се сетите за това до следващия ден
Приемете пропуснатата доза на същия ден.	Не вземайте пропуснатата доза заедно със следващата доза по схемата. Приемете пропуснатата доза на следващия ден и удължете продължителността на седмицата на лечение.

Пример: Ако сте пропуснали да приемете дозата за ден 3 и не се сетите за това до ден 4, приемете дозата за ден 3 на ден 4 и удължете продължителността на седмицата на лечение с 1 ден. Ако пропуснете 2 последователни дози (например дозите за ден 3 и ден 4), приемете пропуснатите дози през следващите 2 дни и след това удължете седмицата на лечение с 2 дни.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции биха могли да бъдат или да станат сериозни

Лимфопения и херпес зостер (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Най-важната нежелана реакция е намаляване на броя на белите кръвни клетки, наречени лимфоцити (**лимфопения**), която е много честа и може да бъде тежка. Лимфопенията може да повиши риска за развитие на инфекция. Инфекция, която се наблюдава често при лечение с MAVENCLAD е **херпес зостер**.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате симптоми на херпес зостер, като „ивица“ на силна болка и обрив с мехури, типично от едната страна на горната част на тялото или лицето. Други симптоми може да са главоболие, парене, изтръпване, мравучкане или сърбеж по кожата в засегнатата област, обща отпадналост или трескаво състояние в ранните стадии на инфекцията.

Ще трябва да се проведе лечение за херпес зостер и може да наложи лечението с MAVENCLAD да се спре до отзвучаване на инфекцията.

Чернодробни проблеми (нечести – може да засегнат до 1 на 100 души)

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате симптоми като гадене, повръщане, стомашна болка, умора, загуба на апетит, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) или тъмна урина. Може да се наложи спиране или прекъсване на лечението с MAVENCLAD.

Други възможни нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- обрив на устата/устните (орален херпес)
- обрив
- косопад
- намаляване на броя на определени бели кръвни клетки (неутрофили)
- алергични реакции, включително сърбеж, уртикария, обрив и подуване на устните, езика или лицето

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- туберкулоза

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате MAVENCLAD

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка тип “портфейл” и външната картонена опаковка след “ЕХР/Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа MAVENCLAD

- Активното вещество е кладрибин. Всяка таблетка съдържа 10 mg кладрибин.
- Другите съставки са хидроксипропилбетадекс, сорбитол и магнезиев стеарат.

Как изглежда MAVENCLAD и какво съдържа опаковката

Таблетките MAVENCLAD са бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, гравирани с “С” от едната страна и с “10” от другата. Всяка опаковка съдържа 1, 4, 5, 6, 7, или 8 таблетки в блистер, запечатан в картонена опаковка тип “портфейл” и фиксиран в защитена от деца картонена опаковка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

Производител

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

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

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

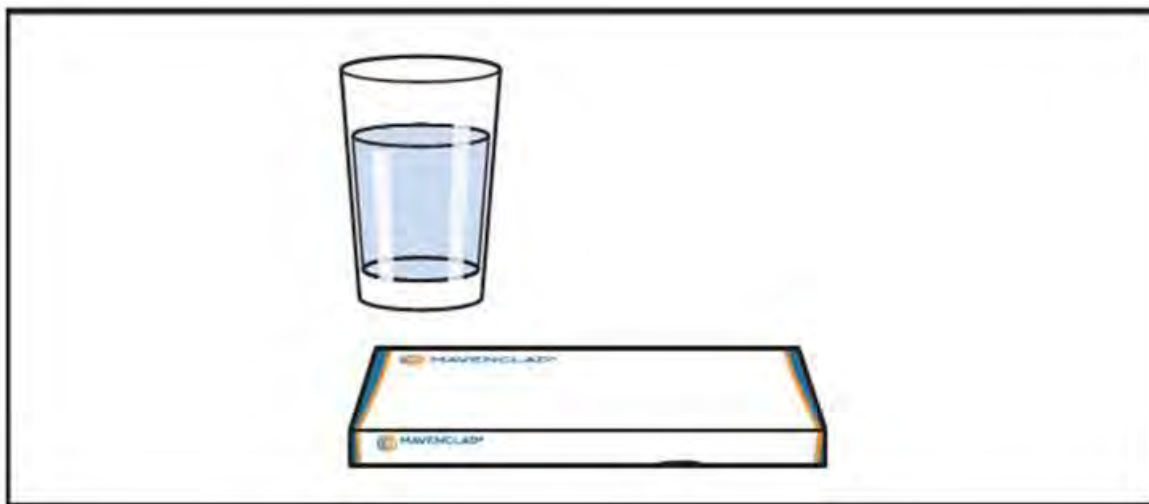
Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

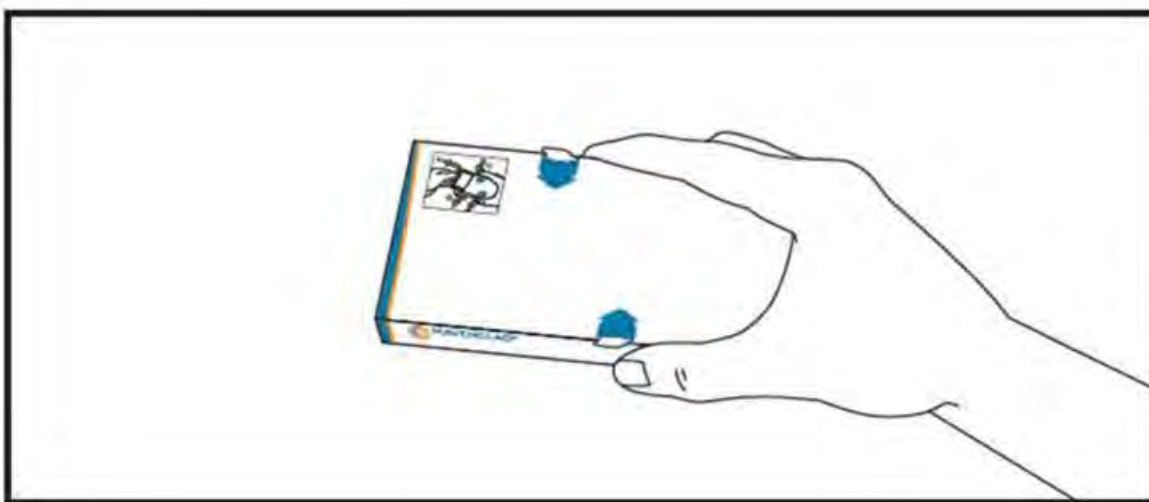
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Упътване “стъпка по стъпка” как да приемате Вашите MAVENCLAD 10 mg таблетки

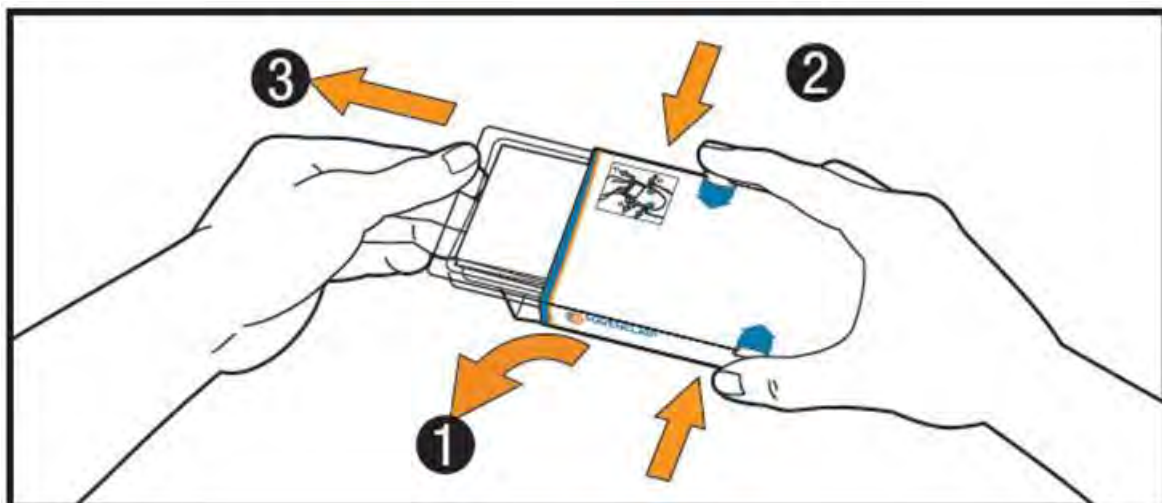
MAVENCLAD е опакован в защитена от деца, повторно затваряща се картонена опаковка и трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца. Вижте упътването “стъпка по стъпка” за това как да боравите с опаковката и как да приемате таблетките MAVENCLAD. Трябва да сте сигурни, че знаете колко таблетки съдържа опаковката. За упътване вижте листовката.



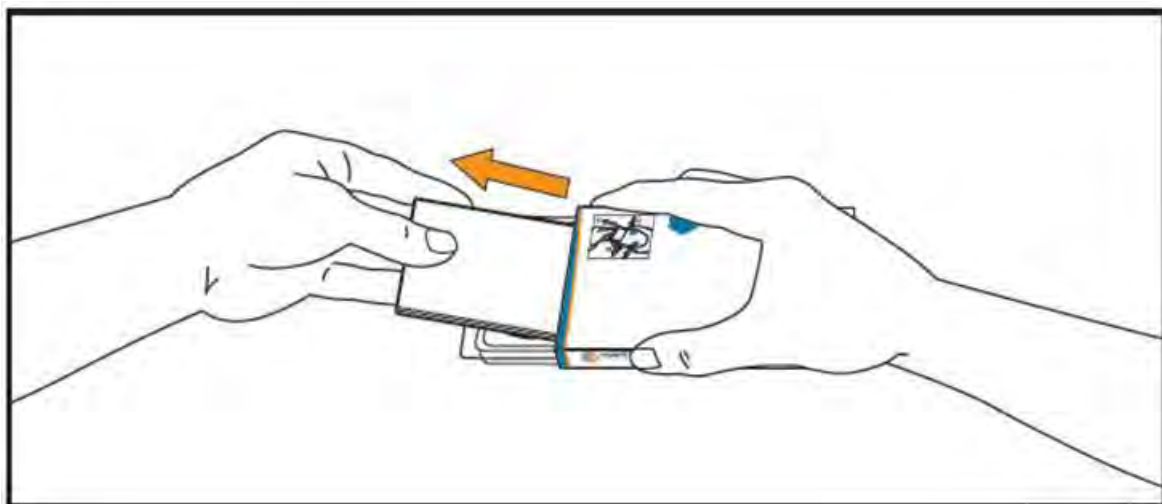
1. Пригответе чаша с вода и се убедете, че ръцете Ви са чисти и сухи, преди да вземете таблетката(ите).



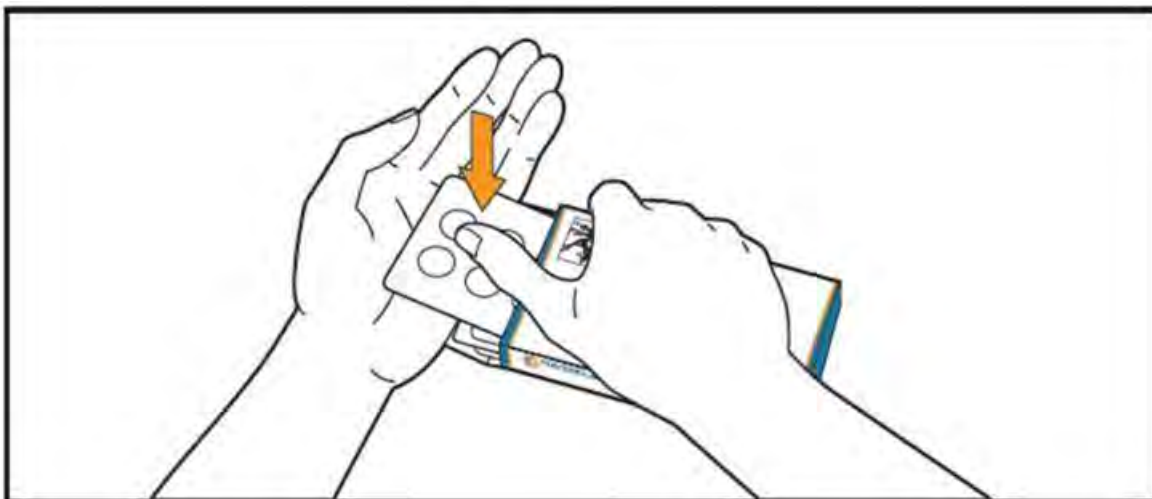
2. Хванете картонената опаковка, като указанията за начина на отваряне трябва да са обърнати нагоре.



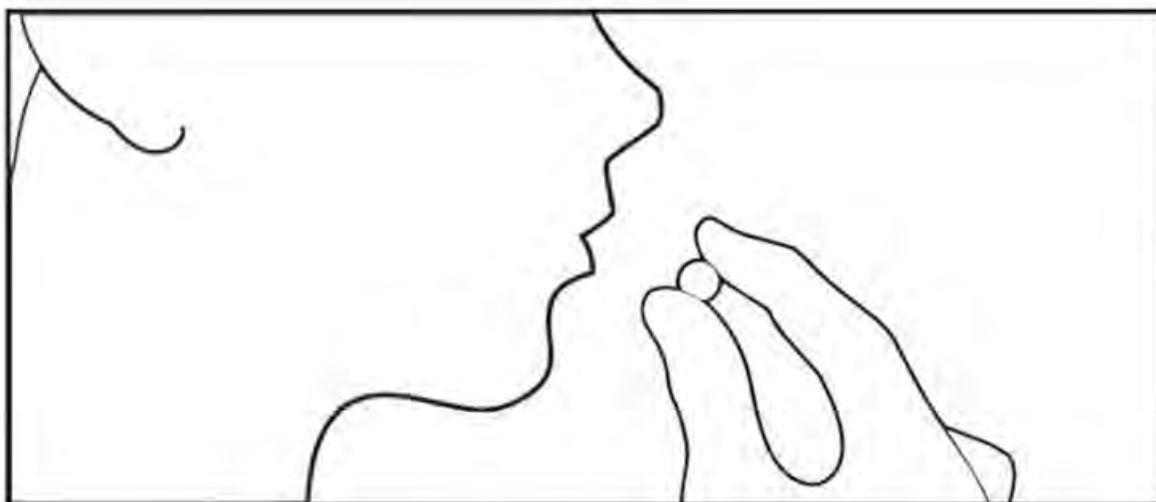
3. (1) Отворете капачето в левия край.
 (2) Натиснете навътре страничните бутончета на картонената опаковка едновременно, с палеца и показалеца, и ги задръжте натиснати.
 (3) Изтеглете табличката навън, докато спре. **Внимание:** Не изваждайте табличката от картонената опаковка.



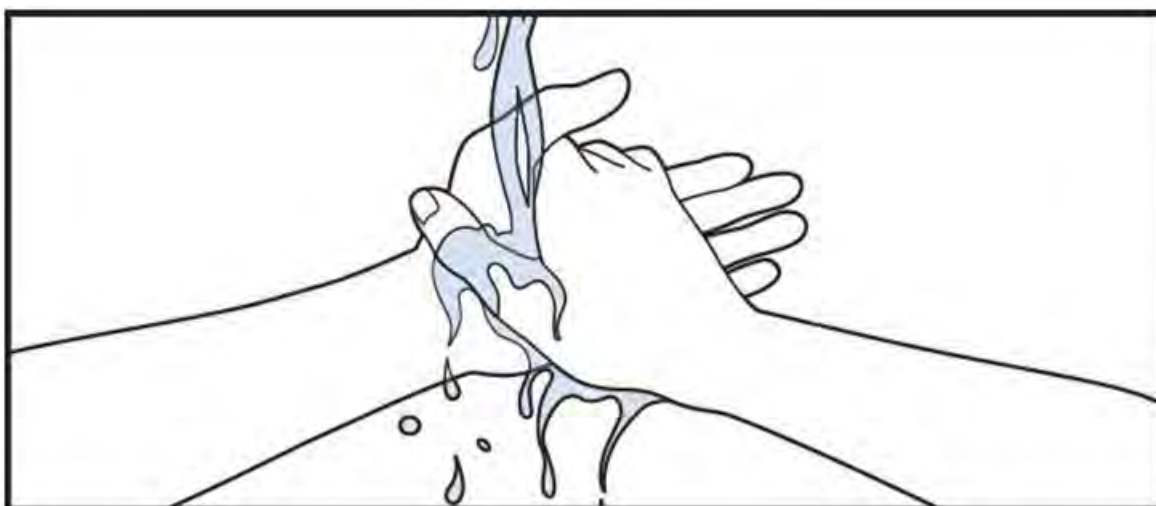
4. Вземете листовката от табличката. Трябва да сте сигурни, че сте прочели цялата листовка, включително това упътване „стъпка по стъпка”, и да я съхранявате на сигурно място.



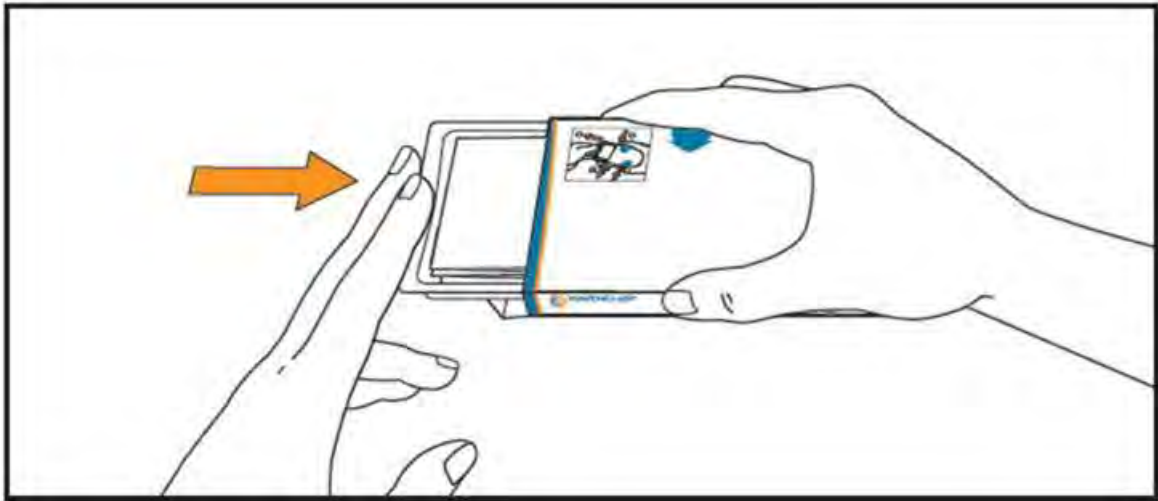
5. Повдигнете блистера, като провтрете пръста си през отвора в табличката. Поставете ръката си под блистера и избутайте 1 или 2 таблетка(и) в ръката си, според предписаната Ви доза.



6. Глътнете таблетката(ите) с вода. Таблетките трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат или оставят да се разтворят в устата. Контактът с кожата трябва да е ограничен. Избягвайте да си докосвате носа, очите и други части на тялото.



7. Измийте добре ръцете си със сапун и вода.



8. Бутнете табличката обратно в картонената опаковка. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Съхранявайте таблетките в блистера до следващата доза. Не изваждайте таблетките от блистера. Не съхранявайте таблетките в други опаковки.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за кладрибин (множествена склероза), научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за екскреция на кладрибин в кърмата от литературата, PRAC счита, че екскреция на кладрибин в кърмата най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи кладрибин (множествена склероза), трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за кладрибин (множествена склероза) CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) кладрибин (множествена склероза), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.