

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MAVENCLAD 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 10 mg cladribin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 64 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Hvid, rund, bikonveks tablet på 8,5 mm i diameter, præget med "C" på den ene side og med "10" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

MAVENCLAD er indiceret til behandling af voksne patienter med atakvis multipel sklerose (MS) med høj sygdomsaktivitet, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og superviseres af en læge med erfaring i behandling af MS.

Dosering

Den anbefalede kumulative dosis er 3,5 mg/kg legemsvægt i løbet af 2 år, administreret som 1 behandlingsforløb på 1,75 mg/kg pr. år. Hvert behandlingsforløb består af 2 behandlingsuger, én i begyndelsen af den første måned og én i begyndelsen af den anden måned i det pågældende behandlingsår. Hvis det er medicinsk nødvendigt, kan behandlingsforløbet i år 2 udsættes med op til 6 måneder (f.eks. så lymfocytallet kan normaliseres). Hver behandlingsuge består af 4 eller 5 dage, hvor en patient får 10 mg eller 20 mg (en eller to tabletter) som en enkelt daglig dosis, afhængigt af legemsvægten. For detaljer se nedenstående tabel 1 og 2.

Efter de 2 behandlingsforløb er gennemført, er der ikke behov for yderligere behandling med cladribin i år 3 og 4 (se pkt. 5.1). Genoptagelse af behandlingen efter år 4 er ikke undersøgt.

Kriterier for initiering og fortsættelse af behandlingen

Lymfocytallet skal være

- normalt, før behandling påbegyndes i år 1
- mindst 800 celler/mm³ før behandling påbegyndes i år 2.

Hvis det er nødvendigt, kan behandlingsforløbet i år 2 udsættes med op til 6 måneder, så lymfocytallet kan normaliseres. Hvis dette tager mere end 6 måneder, må patienten ikke længere få cladribin-tabletter.

Dosisfordeling

Fordelingen af den totale dosis i løbet af 2 års behandlingen kan ses i Tabel 1. For nogle vægtgrupper kan antallet af tabletter variere fra én behandlingsuge til den næste. Anvendelse af oralt cladribin til patienter, der vejer under 40 kg, er ikke undersøgt.

Tabel 1: Cladribin-dosis pr. behandlingsuge efter patientens vægt i hvert behandlingsår

Vægtgruppe kg	Dosis i mg (antal tabletter) pr. behandlingsuge	
	Behandlingsuge 1	Behandlingsuge 2
40 til < 50	40 mg (4 tabletter)	40 mg (4 tabletter)
50 til < 60	50 mg (5 tabletter)	50 mg (5 tabletter)
60 til < 70	60 mg (6 tabletter)	60 mg (6 tabletter)
70 til < 80	70 mg (7 tabletter)	70 mg (7 tabletter)
80 til < 90	80 mg (8 tabletter)	70 mg (7 tabletter)
90 til < 100	90 mg (9 tabletter)	80 mg (8 tabletter)
100 til < 110	100 mg (10 tabletter)	90 mg (9 tabletter)
110 og derover	100 mg (10 tabletter)	100 mg (10 tabletter)

Tabel 2 viser, hvordan det totale antal tabletter pr. behandlingsuge fordeles over de enkelte dage i forløbet. Det anbefales, at de daglige doser med cladribin i hver behandlingsuge tages med intervaller på 24 timer på ca. samme tidspunkt hver dag. Hvis en daglig dosis består af to tabletter, skal begge tabletter tages sammen som en enkelt dosis.

Tabel 2: Antal tabletter pr. ugedag

Totalt antal tabletter pr. uge	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 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

En glemt dosis skal tages, så snart patienten kommer i tanke om det, på den samme dag i henhold til behandlingsprogrammet.

En glemt dosis må ikke tages sammen med den næste skemalagte dosis den følgende dag. I tilfælde af en glemt dosis, skal patienten tage den glemte dosis den følgende dag, og forlænge antallet af dage i denne behandlingsuge. Hvis to på hinanden følgende doser glemmes, gælder den samme regel, og antallet af dage i behandlingsugen forlænges med to dage.

Samtidig anvendelse af andre orale lægemidler

Det anbefales, at administration af alle andre orale lægemidler adskilles fra administrationen af MAVENCLAD med mindst 3 timer i løbet af de få dage med administration af cladribin (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 60 til 89 ml/min), anses det ikke at være nødvendigt med en dosisjustering (se pkt. 5.2).

Sikkerhed og virkning hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion er ikke klarlagt. Derfor er cladribin kontraindiceret til disse patienter (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion.

Selvom vigtigheden af leverfunktionen for eliminationen af cladribin anses for at være ubetydelig (se pkt. 5.2), er det ikke nødvendigt med en dosisjustering til patienter med let nedsat leverfunktion. Cladribin bør ikke anvendes til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (*Child-Pugh-score* > 6), da der ikke foreligger nogen data.

Ældre

Det anbefales at udvise forsigtighed, når cladribin anvendes hos ældre patienter, og overveje den mulige større hyppighed af nedsat lever- eller nyrefunktion, samtidige sygdomme og andre lægemiddelbehandlinger.

Pædiatrisk population

MAVENCLADs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

MAVENCLAD er til oral anvendelse. Tabletterne skal tages sammen med vand, og sluges uden at tygge. Tabletterne kan tages uafhængigt af fødeindtagelse.

Da tabletterne ikke er filmovertrukne, skal de synkes, straks de er blevet fjernet fra blisteren, og de må ikke efterlades på overflader eller håndteres i længere perioder, end det er nødvendigt for indtagelsen. Hvis en tablet efterlades på en overflade, eller hvis en tablet, der er knækket eller i små stykker, trykkes ud af blisteren, skal området vaskes grundigt.

Patientens hænder skal være tørre, når tabletterne håndteres, og de skal vaskes grundigt bagefter.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Infektion med human immundefektvirus (hiv).

Aktiv kronisk infektion (tuberkulose eller hepatitis)

Initiering af behandling med cladribin hos immunkompromitterede patienter, herunder patienter, der aktuelt får immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling (se pkt. 4.5).

Aktiv malignitet.

Moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) (se pkt. 5.2).

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hæmatologisk monitorering

Cladribins virkningsmekanisme er tæt forbundet med en reduktion af lymfocytallet. Virkningen på lymfocytallet er dosisafhængig. Der er ligeledes observeret reduktion af neutrofil-tallet, antallet af røde blodlegemer, hæmatokrit, hæmoglobin eller antallet af blodplader sammenlignet med værdier ved *baseline* i kliniske studier, selvom disse parametre normalt forbliver inden for normalområdet.

Additive hæmatologiske bivirkninger kan forventes, hvis cladribin administreres før eller sammen med andre stoffer, der påvirker den hæmatologiske profil (se pkt. 4.5).

Lymfocytallet skal bestemmes

- før behandling påbegyndes i år 1
- før behandling påbegyndes i år 2
- 2 og 6 måneder efter behandlingsstart i hvert behandlingsår. Hvis lymfocytallet er under 500 celler/mm³, skal det aktivt overvåges, indtil værdierne igen stiger.

Se pkt. 4.2 og underpkt. 'Infektioner' nedenfor for behandlingsvalg baseret på patientens lymfocytal.

Infektioner

Cladribin kan reducere kroppens immunforsvar og øge sandsynligheden for infektioner. En hiv-infektion, aktiv tuberkulose og aktiv hepatitis skal udelukkes, før cladribin påbegyndes (se pkt. 4.3).

Latente infektioner kan blive aktiveret, herunder tuberkulose eller hepatitis. Derfor skal der udføres screening for latente infektioner, især tuberkulose og hepatitis B og C før behandlingen påbegyndes i år 1 og år 2. MAVENCLAD skal udsættes, indtil infektionen er blevet behandlet tilstrækkeligt.

En udsættelse af initiering af cladribin bør også overvejes hos patienter med en akut infektion, indtil infektionen er helt under kontrol.

Det anbefales at tage særligt hensyn til patienter, som ikke tidligere er blevet eksponeret for varicella zoster-virus. Vaccination af antistof-negative patienter anbefales før behandling med cladribin påbegyndes. Initiering af behandlingen med MAVENCLAD bør udsættes i 4 til 6 uger, så vaccinationen kan opnå sin fulde virkning.

Forekomsten af herpes zoster var forøget hos patienter, der fik cladribin. Hvis lymfocytallet falder til under 200 celler/mm³, bør der overvejes profylakse mod herpes i henhold til lokal standardpraksis i løbet af perioden med grad 4-lymfopeni (se pkt. 4.8).

Patienterne med lymfocytal under 500 celler/mm³ skal aktivt overvåges for tegn og symptomer, som kunne tyde på infektioner, især herpes zoster. Hvis der forekommer sådanne tegn og symptomer, bør behandling af infektionen påbegyndes efter klinisk indikation. Afbrydelse eller udsættelse af MAVENCLAD kan overvejes, indtil infektionen er tilstrækkeligt afhjulpel.

Tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret for parenteral cladribin hos patienter i behandling mod hårcelleleukæmi med et andet behandlingsprogram.

Selvom der ikke er rapporteret nogen tilfælde af PML med cladribin-tabletter, bør der udføres en magnetisk resonansscanning (MR-scanning) ved *baseline*, før behandling med cladribin-tabletter påbegyndes (normalt inden for 3 måneder).

Malignitet

I et klinisk studie blev tilfælde af malignitet observeret hyppigere hos patienter behandlet med cladribin, sammenlignet med patienter, der fik placebo (se pkt. 4.8).

MAVENCLAD er kontraindiceret til MS-patienter med aktiv malignitet (se pkt. 4.3). En individuel benefit/risk-evaluering skal udføres, før behandling påbegyndes hos patienter med tidligere malignitet. Patienter i behandling med cladribin skal rådes til at følge standard-retningslinjer for cancerscreening.

Leverfunktion

Der er blevet indberettet leverskade med en ikke almindelig hyppighed, herunder alvorlige tilfælde, hos patienter i behandling med MAVENCLAD.

Inden MAVENCLAD påbegyndes, skal der opnås en omfattende patientanamnese angående tidligere episoder af leverskade med andre lægemidler eller underliggende leversygdomme. Patienter skal have deres serumkoncentration af aminotransferase, basisk fosfatase og totalt bilirubin vurderet før påbegyndelse af behandlingen i år 1 og år 2. I løbet af behandlingen skal niveauet af leverenzymen og bilirubin overvåges, baseret på kliniske tegn og symptomer.

Hvis en patient udvikler kliniske tegn, uforklarlige forhøjelser af leverenzymen eller symptomer på leverdysfunktion (f.eks. uforklarlig kvalme, opkastninger, abdominalsmerter, træthed, anoreksi eller gulsot og/eller mørk urin), skal serumaminotransferaser og totalt bilirubin straks måles. Behandlingen med MAVENCLAD skal afbrydes eller seponeres efter relevans.

Kontraktion

Før behandlingen påbegyndes, både i år 1 og år 2, bør kvinder i den fertile alder og mænd, der potentielt kan blive fædre, rådgives angående muligheden for alvorlige risici for fosteret og behovet for sikker kontraktion (se pkt. 4.6).

Kvinder i den fertile alder skal undgå at blive gravide ved at bruge sikker kontraktion i behandlingen med cladribin, og i mindst 6 måneder efter den sidste dosis (se pkt. 4.5).

Mandlige patienter skal tage forholdsregler for at undgå, at deres kvindelige partner bliver gravid i løbet af behandlingen med cladribin, og i mindst 6 måneder efter den sidste dosis.

Blodtransfusioner

For patienter, som har behov for blodtransfusion, anbefales bestråling af cellulære komponenter i blodet før administration, for at forhindre transfusionsrelateret *graft-versus-host*-sygdom. Der tilrådes konsultation med en hæmatolog.

Skift til og fra cladribinbehandling

Hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med immunmodulerende eller immunsuppressive lægemidler, skal andre lægemidlers virkningsmekanisme og varighed af virkningen vurderes før behandling påbegyndes. En mulig additiv virkning på immunsystemet bør også vurderes, når sådanne lægemidler anvendes efter behandling (se pkt. 4.5).

Når der skiftes fra et andet MS-lægemiddel, bør der udføres en *baseline* MR-scanning (se underpkt. 'Infektioner' ovenfor).

Nedsat leverfunktion

Selvom vigtigheden af leverfunktionen for eliminationen af cladribin anses for at være ubetydelig (se pkt. 5.2), bør cladribin ikke anvendes til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (*Child-Pugh-score* > 6), da der ikke foreligger nogen data (se pkt. 4.2).

Sorbitol

Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning.

Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Dette lægemiddel indeholder hydroxypropylbetadex, hvilket kan være tilgængeligt for kompleksdannelse med andre lægemidler, og evt. føre til en øget biotilgængelighed for sådanne præparater (især lægemidler med lav opløselighed). Derfor anbefales det, at administration af alle andre orale lægemidler adskilles fra administrationen af MAVENCLAD med mindst 3 timer i løbet af de få dage med administration af cladribin.

Immunsuppressive lægemidler

Initiering af behandlingen med cladribin er kontraindiceret hos immunkompromitterede patienter, herunder patienter i aktuell immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling med f.eks. methotrexat, cyclophosphamid, ciclosporin eller azathioprin, eller kronisk anvendelse af kortikosteroider på grund af risikoen for additiv virkning på immunsystemet (se pkt. 4.3).

Akut kortvarig behandling med systemiske kortikosteroider kan administreres under behandling med cladribin.

Andre sygdomsmodificerende lægemidler

Anvendelsen af cladribin sammen med interferon beta fører til en øget risiko for lymfopeni. Cladribins sikkerhed og virkning i kombination med andre sygdomsmodificerende behandlinger for MS er ikke klarlagt. Samtidig behandling frarådes.

Hæmatotoksiske lægemidler

På grund af den cladribin-inducerede reduktion af lymfocytallet kan additive hæmatologiske bivirkninger forventes, hvis cladribin administreres før eller samtidig med andre stoffer, som påvirker den hæmatologiske profil (f.eks. carbamazepin). Nøje overvågning af hæmatologiske parametre anbefales i sådanne tilfælde.

Levende eller levende svækkede vacciner

Behandling bør ikke påbegyndes inden for 4 til 6 uger efter vaccination med levende eller levende svækket vacciner på grund af risikoen for infektion med aktiv vaccine. Vaccination med levende eller levende svækket vacciner bør undgås, under og efter behandling med cladribin, så længe patientens hvide blodlegemer ikke er inden for normalområdet.

Potente ENT1-, CNT3- og BCRP-transporter-hæmmere

I forhold til absorptionen af cladribin forekommer den eneste mulige interaktionsvej af klinisk betydning at være brystcancer-resistensproteinet (BCRP eller ABCG2). Hæmning af BCRP i mave-tarm-kanalen kan øge den orale biotilgængelighed og den systemiske eksponering af cladribin. Kendte BCRP-hæmmere, som kan ændre farmakokinetikken for BCRP-substrater med 20 % *in vivo*, omfatter eltrombopag.

In vitro-studier indikerer, at cladribin er et substrat for transportproteinerne for det ækvilibrerende nukleosid (ENT1) og det koncentrative nukleosid (CNT3). Således kan biotilgængeligheden, den intracellulære fordeling og den renale elimination af cladribin teoretisk ændres af potente ENT1- og

CNT3-transporter-hæmmere, såsom dilazep, nifedipin, nimodipin, cilostazol, sulindac eller reserpin. Nettovirkningen hvad angår mulige ændringer i cladribineksponeringen er svær at forudsige.

Selvom den kliniske betydning af sådanne interaktioner er ukendt, bør samtidig administration af ENT1-, CNT3- eller BCRP-hæmmere undgås i de 4 - 5 dages behandling med cladribin. Hvis dette ikke er muligt, skal det overvejes at vælge samtidigt administrerede lægemidler med ingen, eller minimale ENT1-, CNT3- eller BCRP-transporter-hæmmende egenskaber. Hvis dette ikke er muligt, anbefales dosisreduktion til den minimalt obligatoriske dosis for lægemidler, der indeholder disse stoffer, tidsmæssige intervaller mellem administrationerne og nøje overvågning af patienten.

Potente BCRP- og P-gp-transporter-induktorer

Virkningen af potente induktorer af effluxtransporterne BCRP og P-glykoprotein (P-gp) på biotilgængeligheden og dispositionen af cladribin er ikke blevet formelt undersøgt. En mulig reduktion i cladribineksponeringen bør overvejes, hvis potente BCRP- (f.eks. kortikosteroider) eller P-gp- (f.eks. rifampicin, Johannesurt/prikbladet perikon) transporter-induktorer administreres samtidigt.

Hormonel kontraception

Det er aktuelt ukendt, om cladribin kan nedsætte virkningen af systemisk virkende hormonel kontraception. Derfor bør kvinder, der anvender systemisk virkende hormonel kontraception, tilføje en barrieremetode under behandlingen med cladribin og i mindst 4 uger efter den sidste dosis i hvert behandlingsår (se pkt. 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

Før behandlingen påbegyndes, både i år 1 og år 2, bør kvinder i den fertile alder og mænd, der potentielt kan blive fædre, rådgives angående muligheden for alvorlige risici for fosteret og behovet for sikker kontraception.

Hos kvinder i den fertile alder skal graviditet udelukkes, før MAVENCLAD påbegyndes i år 1 og år 2, og forhindres ved at bruge sikker kontraception i løbet af behandlingen med cladribin, og i mindst 6 måneder efter den sidste dosis. Kvinder, der anvender systemisk virkende hormonel kontraception, bør tilføje en barrieremetode under behandlingen med cladribin og i mindst 4 uger efter den sidste dosis i hvert behandlingsår (se pkt. 4.5). Kvinder, som bliver gravide under behandlingen med MAVENCLAD, bør seponere behandlingen.

Da cladribin påvirker dna-syntesen, kan der forventes bivirkninger på den humane gametogenese (se pkt. 5.3). Derfor skal mandlige patienter tage forholdsregler for at undgå, at deres kvindelige partner bliver gravid i løbet af behandlingen med cladribin, og i mindst 6 måneder efter den sidste dosis.

Graviditet

Baseret på humane data med andre stoffer, der hæmmer dna-syntesen, kan cladribin forårsage medfødte misdannelser, når det administreres under graviditeten. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

MAVENCLAD er kontraindiceret til gravide kvinder (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om cladribin udskilles i human mælk. Da der er mulighed for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn, er amning kontraindiceret under behandling med MAVENCLAD og i 1 uge efter den sidste dosis (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Hos mus var der ingen virkning på fertilitet eller den reproduktive funktion hos afkom af mus. Der blev imidlertid observeret virkninger på testikler hos mus og aber (se pkt. 5.3).

Da cladribin påvirker dna-syntesen, kan der forventes bivirkninger på den humane gametogenese. Derfor skal mandlige patienter tage forholdsregler for at undgå, at deres partner bliver gravid under behandling med cladribin, og i mindst 6 måneder efter den sidste dosis (se ovenfor).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

MAVENCLAD påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Bivirkningerne med størst klinisk relevans er lymfopeni (25,6 %) og herpes zoster (3,0 %). Forekomsten af herpes zoster var større i perioderne med grad 3 eller 4 lymfopeni (< 500 til 200 celler/mm³ eller < 200 celler/mm³), sammenlignet med den periode, hvor patienterne ikke oplevede grad 3 eller 4 lymfopeni (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

De beskrevne bivirkninger i listen nedenfor stammer fra samlede data fra kliniske MS-studier, hvor oralt cladribin blev anvendt som monoterapi med en kumulativ dosis på 3,5 mg/kg. Sikkerhedsdatabasen fra disse studier omfatter 923 patienter. Bivirkninger identificeret ved overvågning efter markedsføring er markeret med en stjerne [*].

De følgende definitioner gælder for hyppighedsterminologien, som herefter anvendes: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Infektioner og parasitære sygdomme

Almindelig: Oral herpes, dermatomal herpes zoster.
Meget sjælden: Tuberkulose (se pkt. 4.4).

Blod og lymfesystem

Meget almindelig: Lymfopeni.
Almindelig: Reduktion af neutrofiltal.

Immunsystemet

Almindelig: Overfølsomhed* herunder pruritus, urticaria, udslæt og sjældne tilfælde af angioødem.

Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Leverskade*.

Hud og subkutane væv

Almindelig: Udslæt, alopeci.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lymfopeni

I kliniske studier udviklede 20 % til 25 % af patienterne behandlet med kumulative doser af cladribin 3,5 mg/kg over 2 år som monoterapi forbigående grad 3 eller 4 lymfopeni. Grad 4 lymfopeni blev observeret hos under 1 % af patienterne. Den største andel af patienterne med grad 3 eller 4 lymfopeni blev observeret 2 måneder efter den første dosis med cladribin i hvert år (4,0 % og 11,3 % af patienterne med grad 3 lymfopeni i år 1 og år 2, 0 % og 0,4 % af patienterne med grad 4 lymfopeni i år 1 og år 2). Det forventes, at de fleste patienter får et normalt lymfocytaltal igen eller grad 1 lymfopeni inden for 9 måneder.

For at nedsætte risikoen for svær lymfopeni skal lymfocytallet bestemmes før, under og efter behandlingen med cladribin (se pkt. 4.4), og de strenge kriterier for at påbegynde og fortsætte behandlingen med cladribin skal følges (se pkt. 4.2).

Maligniteter

I kliniske studier og ved langvarig opfølgning af patienter, der blev behandlet med en kumulativ dosis på 3,5 mg/kg oral cladribin, blev tilfælde af malignitet observeret hyppigere hos patienter behandlet med cladribin (10 hændelser i 3.414 patientår [0,29 hændelser pr. 100 patientår]), sammenlignet med patienter, der fik placebo (3 hændelser i 2.022 patientår [0,15 hændelser pr. 100 patientår]) (se pkt. 4.4).

Overfølsomhed

I kliniske studier med patienter behandlet med en kumulativ dosis på 3,5 mg/kg oral cladribin blev overfølsomheds-hændelser observeret hyppigere hos patienter behandlet med cladribin (11,8 %) sammenlignet med patienter, der fik placebo (8,4 %). Alvorlige overfølsomheds-hændelser blev observeret hos 0,3 % af patienter behandlet med cladribin og hos ingen patienter, der fik placebo. Overfølsomheds-hændelser resulterede i seponering af behandling hos 0,4 % af patienter behandlet med cladribin og hos 0,3 % af patienter, der fik placebo.

Lever-skade

Efter markedsføring er der blevet rapporteret ikke almindelige hændelser af leverskade, herunder alvorlige tilfælde og tilfælde, der førte til seponering af behandlingen, med et tidsmæssigt forhold til MAVENCLAD.

Forbigående forhøjelser af serumaminotransferaser var sædvanligvis over 5 gange den øvre normalgrænse (*upper limit of normal*, ULN). Der er blevet observeret isolerede tilfælde af forbigående serumaminotransferaseforhøjelser op til 40 gange ULN og/eller symptomatisk hepatitis med forbigående forhøjelser af bilirubin og gulsot.

Debutfidspunktet varierede, men de fleste tilfælde opstod inden for 8 uger efter den første behandlingscyklus (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med en overdosis af oralt cladribin. Det vides, at lymfopeni er dosisafhængig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Særlig nøje overvågning af hæmatologiske parametre anbefales hos patienter, som har været eksponeret for en overdosis af cladribin.

Der er ingen kendt antidot mod en overdosis af cladribin. Behandlingen består af nøje observation og påbegyndelse af passende understøttende behandling. Det kan være nødvendigt at overveje en seponering af MAVENCLAD. Grundet en hurtig og omfattende intracellulær fordeling og vævsfordeling er det ikke sandsynligt, at hæmodialyse vil eliminere cladribin signifikant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunosuppressiva, selektive immunosuppressiva,
ATC-kode: L04AA40

Virkningsmekanisme

Cladribin er en nukleosidanalogue af deoxyadenosin. En chlorsubstitution i purinringen beskytter cladribin mod at blive nedbrudt af adenosindeaminase, hvilket øger den tid, hvor cladribin prodrug er til stede intracellulært. En efterfølgende fosforylering af cladribin til den aktive trifosfat-form, 2-chlordeoxyadenosintrifosfat (Cd-ATP), opnås særligt effektivt i lymfocytter, på grund af disses grundlæggende høje niveauer af deoxycytidinkinase (DCK) og relativt lave niveauer af 5'-nukleotidase (5'-NTase). En høj DCK til 5'-NTase ratio favoriserer akkumuleringen af Cd-ATP, og gør lymfocytterne særligt udsatte for celledød. Som følge af et lavere forhold mellem DCK og 5'-Ntase, er andre celler, der stammer fra knoglemarven, mindre påvirkede end lymfocytterne. DCK er det hastighedsbegrænsende enzym for konverteringen af cladribin prodrug til den aktive trifosfat-form, hvilket fører til en selektiv reduktion af både delende og hvilende T- og B-celler.

Den primære apoptose-inducerende virkningsmekanisme af Cd-ATP har direkte og indirekte virkninger på dna-syntesen og mitokondriefunktionen. Under celledeling påvirker Cd-ATP dna-syntesen via hæmning af ribonukleotid-reduktase, og konkurrerer med deoxyadenosintrifosfat om at blive indbygget i dna'et af dna-polymeraser. I hvilende celler forårsager cladribin brud på dna-enkelstrengene, et hurtigt forbrug af nikotinamid-adenin dinukleotid, ATP-reduktion og celledød. Der er evidens for, at cladribin også kan forårsage direkte caspase-afhængig og -uafhængig apoptose via frigivelsen af cytokrom c og apoptose-inducerende faktor i cytosollet hos de hvilende celler.

MS patologien involverer en kompleks kædereaktion af hændelser, hvor forskellige typer immunceller, herunder autoreaktive T- og B-celler spiller en afgørende rolle. Mekanismen for den terapeutiske virkning af cladribin ved MS er ikke fuldt belyst, men den primære virkning på B- og T-lymfocytter formodes at afbryde en kaskade af immunologiske hændelser centralt for MS.

Variationer i ekspressionsniveauerne af DCK og 5'-Ntaser mellem forskellige undertyper af immunceller kan forklare forskellene i immuncellernes følsomhed over for cladribin. På grund af disse ekspressionsniveauer er cellerne i det innate immunsystem mindre påvirket end cellerne i det adaptive immunsystem.

Farmakodynamisk virkning

Det er påvist, at cladribin udøver en langvarig virkning ved fortrinsvis at påvirke lymfocytter og de autoimmune processer, som er involveret i patofysiologien af MS.

I alle studierne blev hovedparten af patienter med grad 3 eller 4 lymfopeni (< 500 til 200 celler/mm³ eller < 200 celler/mm³) observeret 2 måneder efter den første cladribindosis i hvert år, hvilket indikerer et tidsinterval mellem plasmakoncentrationen af cladribin og den maksimale hæmatologiske virkning.

I alle de kliniske studier viser data med den foreslåede kumulative dosis på 3,5 mg/kg legemsvægt en gradvis forbedring af de mediane lymfocytaltal tilbage mod normalområdet ved uge 84 fra den første dosis af cladribin (ca. 30 uger efter den sidste dosis af cladribin). Lymfocytaltallet for over 75 % af patienterne var igen inden for normalområdet ved uge 144 fra den første dosis af cladribin (ca. 90 uger efter den sidste dosis af cladribin).

Behandling med oralt cladribin fører til hurtige reduktioner i cirkulerende CD4+ og CD8+ T-celler. CD8+ T-cellernes reduktion er mindre markant, og antallet af dem stiger hurtigere igen end antallet af CD4+ T-cellerne, hvilket fører til en forbigående reduktion i forholdet mellem CD4 og CD8. Cladribin reducerer antallet af CD19+ B-celler og CD16+/CD56+ naturlige dræberceller, og antallet af dem stiger også hurtigere igen end antallet af CD4+ T-celler.

Klinisk virkning og sikkerhed

Attakvis MS

Sikkerhed og virkning af oralt cladribin blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie (CLARITY) hos 1.326 patienter med attakvis MS. Studiets formål var at evaluere virkningen af cladribin *versus* placebo på en reduktion af den årlige attakrate (*annual relapse rate (ARR)*) (primært endepunkt), opbremsning af sygdomsprogression og en reduktion af aktive læsioner målt ved MR-scanning.

Patienterne fik enten placebo (n = 437) eller en kumulativ dosis cladribin på 3,5 mg/kg (n = 433) eller 5,25 mg/kg legemsvægt (n = 456) i løbet af studieperioden på 96 uger (2 år) i 2 behandlingsforløb. Patienterne, som var randomiseret til 3,5 mg/kg kumulativ dosis, fik det første behandlingsforløb ved uge 1 og 5 det første år, og et andet behandlingsforløb ved uge 1 og 5 det andet år. Patienterne, der var randomiseret til 5,25 mg/kg kumulativ dosis, fik yderligere behandling ved uge 9 og 13 det første år. Hovedparten af patienterne i placebogruppen (87,0 %) og i behandlingsgrupperne med cladribin 3,5 mg/kg (91,9 %) og 5,25 mg/kg (89,0 %) gennemførte alle 96 uger i studiet.

Det var et krav, at patienterne havde haft mindst 1 *attak* i løbet af de foregående 12 måneder. I den samlede studiepopulation var medianalderen 39 år (interval 18 til 65), og forholdet mellem kvinder og mænd var ca. 2:1. Den gennemsnitlige varighed af MS før inklusion i studiet var 8,7 år, og det mediane neurologiske funktionsniveau ved *baseline* baseret på *Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)-score* i alle behandlingsgrupper var 3,0 (interval 0 til 6,0). Mere end to tredjedele af patienterne i studiet var behandlingsnaive over for sygdomsmodificerende MS-lægemidler (DMD'er). De resterende patienter var tidligere behandlet med enten interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatirameracetat eller natalizumab.

Patienter med attakvis MS, som fik cladribin 3,5 mg/kg viste statistisk signifikante forbedringer i årlig attakrate, andelen af patienter uden attak i løbet af 96 uger, andelen af patienter uden vedvarende sygdomsprogression i løbet af 96 uger og tiden til 3-måneders EDSS-progression, sammenlignet med patienter på placebo (se Tabel 3).

Tabel 3 Kliniske resultater i CLARITY-studiet (96 uger)

Parameter	Placebo (n = 437)	Cladribin kumulativ dosis	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Årlig attackrate (95 % CI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Relativ reduktion (cladribin vs. placebo)		57,6 %	54,5 %
Andelen af patienter uden attack i løbet af 96 uger	60,9 %	79,7 % *	78,9 % *
Tid til 3-måneders EDSS-progression, 10. percentil (måneder)	10,8	13,6	13,6
Hazard ratio (95 % CI)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 sammenlignet med placebo

Desuden var behandlingsgruppen med 3,5 mg/kg cladribin statistisk signifikant bedre end placebo med hensyn til antal og relativ reduktion af T1 Gd+ læsioner, aktive T2 læsioner og kombinerede unikke læsioner, som vist ved MR-scanning af hjernen i løbet af de fulde 96 uger i studiet. Patienter, der fik cladribin sammenlignet med placebogruppen havde en relativ reduktion på 86 % i det gennemsnitlige antal T1 Gd+ læsioner (det justerede gennemsnitlige antal for cladribin 3,5 mg/kg og placebo grupperne var hhv. 0,12 og 0,91), en relativ reduktion på 73 % i det gennemsnitlige antal aktive T2 læsioner (det justerede gennemsnitlige antal for cladribin 3,5 mg/kg og placebo grupperne var hhv. 0,38 og 1,43) og en relativ reduktion på 74 % i det gennemsnitlige antal kombinerede unikke læsioner pr. patient pr. scanning (det justerede gennemsnitlige antal for cladribin 3,5 mg/kg og placebo grupperne var hhv. 0,43 og 1,72) (p < 0,001 over alle 3 MR-scannings-udfald).

Post-hoc-analyser af tiden til 6-måneder bekræftet EDSS-progression førte til en 47 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression i gruppen med cladribin 3,5 mg/kg, sammenlignet med placebo (hazard ratio = 0,53, 95 % CI [0,36; 0,79], p < 0,05). I placebo gruppen blev det 10. percentil nået efter 245 dage, og det blev slet ikke nået i løbet af studieperioden i gruppen med 3,5 mg/kg cladribin.

Som vist i Tabel 3 ovenfor tilføjede højere kumulative doser ingen klinisk meningsfyldt fordel, men de blev forbundet med en større forekomst af \geq grad 3 lymfopeni (44,9 % i gruppen med 5,25 mg/kg vs. 25,6 % i gruppen med 3,5 mg/kg).

Patienter, der gennemførte CLARITY-studiet, kunne indgå i CLARITY—EXT-studiet. I dette extension-studie fik 806 patienter enten placebo eller en kumulativ dosis af cladribin på 3,5 mg/kg (i et program, der svarede til det, der blev brugt i CLARITY) i løbet af studieperioden på 96 uger. Det primære formål med dette studie var sikkerhed, mens endepunkter for virkning var eksplorative.

Størrelsesordenen af virkningen på reduktion af attackraten og forsinkelse af sygdomsprogression hos patienter, der fik dosen på 3,5 mg/kg i løbet af de første 2 år, blev opretholdt i år 3 og 4 (se pkt. 4.2).

Virkning hos patienter med høj sygdomsaktivitet

Post-hoc-analyser af virkningen hos undergrupper er blevet udført hos patienter med en høj sygdomsaktivitet, behandlet med oralt cladribin ved den anbefalede kumulative dosis på 3,5 mg/kg. Disse omfattede

- patienter med 1 attack i året forinden, og mindst 1 T1 Gd+-læsion eller 9 eller flere T2 læsioner, mens de fik behandling med andre DMD'er
- patienter med 2 eller flere angreb i det foregående år, uanset om de var i behandling med DMD eller ej.

Ved analyser af CLARITY-data blev der observeret en vedvarende virkning af behandlingen på angreb, med den årlige attackrate fra 0,16 til 0,18 i cladribingrupperne, og fra 0,47 til 0,50 i placebo gruppen (p < 0,0001). Sammenlignet med den samlede population blev der observeret en

større virkning i tiden til 6-måneder for vedvarende sygdomsprogression, hvor cladribin reducerede risikoen for sygdomsprogression med 82 % (hazard ratio = 0,18, 95 % CI [0,07; 0,47]). For placebo blev det 10. percentil for sygdomsprogression nået mellem 16 og 23 uger, mens det ikke blev nået i hele studiet for cladribingrupperne.

Sekundær progressiv MS med attakker

Et støttende studie hos patienter i behandling med cladribin som tillægsbehandling til interferon beta *versus* placebo + interferon beta omfattede også et begrænset antal patienter med sekundær progressiv MS (26 patienter). Hos disse patienter førte behandlingen med cladribin 3,5 mg/kg til en reduktion i den årlige attackrate, sammenlignet med placebo (0,03 *versus* 0,30, risikoratio: 0,11, $p < 0,05$). Der var ingen forskel i den årlige attackrate mellem patienter med attackvis MS og patienter med sekundær progressiv MS med attakker. Der kunne ikke vises en virkning på sygdomsprogressionen i nogen af undergrupperne.

Patienter med sekundær progressiv MS blev ekskluderet i CLARITY-studiet. En post-hoc-analyse af en blandet kohorte, der omfattede patienter fra CLARITY og ONWARD, defineret ved en *baseline* EDSS-score på $\geq 3,5$ som en proxy for sekundær progressiv MS, viste imidlertid en tilsvarende reduktion i årlig attackrate, sammenlignet med patienter med en EDSS-score under 3.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med MAVENCLAD i alle undergrupper af den pædiatriske population ved multipel sklerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Cladribin er et prodrug, der skal fosforyles intracellulært for at blive biologisk aktivt. Farmakokinetikken for cladribin er undersøgt efter oral og intravenøs administration til patienter med MS og til patienter med cancersygdom samt i *in vitro*-systemer.

Absorption

Efter oral administration absorberes cladribin hurtigt. Administration af 10 mg cladribin resulterede i en gennemsnitlig C_{max} for cladribin inden for intervallet 22 til 29 ng/ml, og korresponderende gennemsnitlig AUC inden for intervallet 80 til 101 ng•t/ml (beregnet gennemsnit fra forskellige studier).

Når oralt cladribin blev givet til fastende, var median T_{max} 0,5 t (interval 0,5 til 1,5 t). Når cladribin blev administreret sammen med et måltid med højt fedtindhold, var absorptionen forsinket (median T_{max} 1,5 t, interval 1 til 3 t) og C_{max} blev reduceret med 29 % (baseret på et geometrisk gennemsnit), mens AUC forblev uændret. Biotilgængeligheden af 10 mg oralt cladribin var ca. 40 %.

Fordeling

Fordelingsvolumenet er stort, hvilket indikerer en udbredt vævsfordeling og intracellulær optagelse. Studier viser et gennemsnitligt fordelingsvolumen for cladribin i området fra 480 til 490 l. Plasmaproteinbindingen for cladribin er 20 %, og er uafhængig af plasmakoncentrationen.

Fordelingen af cladribin gennem biologiske membraner er faciliteret af forskellige transportproteiner, herunder ENT1, CNT3 og BCRP.

In vitro-studier indikerer, at cladribin efflux kun er minimalt P-gp-forbundet. Der forventes ikke kliniske relevante interaktioner med P-gp hæmmere. De mulige konsekvenser af P-gp-induktion på biotilgængeligheden af cladribin er ikke formelt undersøgt.

In vitro-studier viste en ubetydelig transportermedieret optagelse af cladribin i humane hepatocytter.

Cladribin har potentialet til at passere blod-hjerne-barrieren. Et lille studie med cancerpatienter har vist et forhold mellem cerebrospinalvæske/plasmakoncentration på ca. 0,25.

Cladribin og/eller dets fosforylerede metabolitter akkumuleres betydeligt, og ophobes i humane lymfocytter. *In vitro* blev det vist, at forholdet mellem intra- *versus* ekstracellulære ophobninger var omkring 30 til 40 allerede 1 time efter cladribineksponeringen.

Biotransformation

Cladribins metabolisme blev undersøgt hos patienter med MS efter administration af en enkelt 10 mg tablet og en enkelt 3 mg intravenøs dosis. Efter både oral og intravenøs administration var udgangsstoffet cladribin hovedkomponenten, som var til stede i plasma og urin. Metabolitten 2-chloradenin var en mindre metabolit i både plasma og urin, og udgør f.eks. kun $\leq 3\%$ af udgangslægemidlet i plasma efter oral administration. Der fandtes kun spor af andre metabolitter i plasma og urin.

I hepatiske *in vitro*-systemer blev en ubetydelig metabolisme af cladribin observeret (mindst 90 % var uomodnet cladribin).

Cladribin er ikke et relevant substrat for cytokrom P450-enzymen, og viser ikke signifikant potentiale til at virke som en hæmmer af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. Hæmningen af disse enzymer eller genetiske polymorfismer (f.eks. CYP2D6, CYP2C9 eller CYP2C19) forventes ikke at resultere i kliniske signifikante virkninger på farmakokinetikken eller eksponeringen af cladribin. Cladribin har ingen klinisk meningsfyldt induktiv virkning på CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4-enzymen.

Når cladribin er kommet ind i målcellerne, fosforyleres det til cladribinmonofosfat (Cd-AMP) af DCK (samt af deoxyguanosinkinase i mitokondrierne). Cd-AMP fosforyleres yderligere til cladribindifosfat (Cd-ADP) og cladribintrifosfat (Cd-ATP). Defosforyleringen og deaktivering af Cd-AMP katalyseres af cytoplasmisk 5'-NTase. I et studie af den intracellulære farmakokinetik af Cd-AMP og Cd-ATP hos patienter med kronisk myelogen leukæmi, var niveauerne af Cd-ATP ca. halvdelen af Cd-AMP-niveauerne.

Intracellulær halveringstid for Cd-AMP var 15 t. Intracellulær halveringstid for Cd-ATP var 10 t.

Elimination

Baseret på samlede populationsfarmakokinetiske data fra forskellige studier var medianværdierne for elimination 22,2 l/t for clearance og 23,4 l/t for non-renal clearance. Renal clearance overskred den glomerulære filtrationshastighed, hvilket indikerer en aktiv tubulær secerner af cladribin.

Den non-renale del af eliminationen af cladribin (ca. 50 %) består af en ubetydelig levermetabolisme og af en omfattende intracellulær fordeling og indfangning af det aktive, primære cladribinformat (Cd-ATP) i det målrettede intracellulære rum (dvs. i lymfocytterne), og efterfølgende elimination af intracellulært Cd-ATP i henhold til livscyklussen og eliminationsvejene for disse celler.

Den estimerede terminale halveringstid for en typisk patient fra den populationsfarmakokinetiske analyse er ca. 1 dag. Dette fører imidlertid ikke til nogen lægemiddelakkumulationer efter dosering én gang dagligt, da denne halveringstid kun udgør en lille del af AUC.

Dosis og tidsafhængighed

Efter oral indgivelse af cladribin over et dosisinterval fra 3 til 20 mg var C_{max} og AUC forhøjet på en dosis-proportional facon, hvilket antyder, at absorptionen ikke er påvirket af hastigheds- eller kapacitetsbegrænsende processer op til en 20 mg oral dosis.

Der er ikke observeret nogen signifikant akkumulation af cladribinkoncentration i plasma efter gentagen dosering. Der er ingen indikation for, at farmakokinetikken for cladribin kan ændre sig på en tidsafhængig facon efter gentagen administration.

Særlige populationer

Der er ikke udført studier for at evaluere cladribins farmakokinetik hos ældre eller hos pædiatriske patienter med MS, eller hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

En populationskinetisk analyse viste ikke nogen virkning af alder (interval fra 18 til 65 år) eller køn på farmakokinetikken af cladribin.

Nedsat nyrefunktion

Det er blevet vist, at nyrenes cladribinclearance er afhængig af kreatininclearance. Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse, som omfattede patienter med normal nyrefunktion og med let nedsat nyrefunktion, forventes den totale clearance hos patienter med let nedsat nyrefunktion ($CL_{CR} = 60$ ml/min) at falde moderat og føre til en øget eksponering på 25 %.

Nedsat leverfunktion

Leverfunktionens rolle i udskillelse af cladribin anses for at være ubetydelig.

Farmakokinetiske interaktioner

Et interaktionsstudie hos MS-patienter viste, at biotilgængeligheden af 10 mg cladribin ikke var ændret ved samtidig administration af pantoprazol.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

En non-klinisk sikkerhedsfarmakologisk og toksikologisk vurdering af cladribin i relevante dyremodeller for vurdering af cladribins sikkerhed førte ikke til andre signifikante fund end dem, der kunne forudsiges af cladribins farmakologiske mekanisme. De primære målorganer identificeret i toksikologistudier med gentagne doser via parenteral administration (intravenøs eller subkutan) af op til 1-års varighed hos mus og aber var det lymfoide og hæmatopoietiske system. Andre målorganer efter længere administration (14 cyklusser) af cladribin til aber via subkutan administration var nyrene (karyomegali af det renale, tubulære epitel), binyrerne (cortex-atrofi og nedsat vakuolation), mave-tarm-kanalen (mukosa-atrofi) og testiklerne. Der blev også observeret virkninger på nyrene hos mus.

Mutagenicitet

Cladribin indbygges i dna-strengene, og hæmmer dna-syntese og -reparation. Cladribin inducerede ikke genmutation i bakterie- eller pattedyrsceller, men det var klastogent, og forårsagede kromosomskade på pattedyrsceller *in vitro* ved en koncentration, som var 17 gange over den forventede kliniske C_{max} . *In vivo* klastogenicitet hos mus blev detekteret ved 10 mg/kg, som var den laveste undersøgte dosis.

Carcinogenicitet

Det carcinogene potentiale af cladribin blev vurderet i et langvarigt 22-måneders studie med subkutan administration hos mus, og i et kortvarigt 26-ugers studie med oral administration hos transgene mus.

- I det langvarige carcinogenicitetsstudie hos mus var den højeste anvendte dosis 10 mg/kg, hvor der blev observeret en genotoksisk virkning i mikronukleusstudiet hos mus (svarende til ca. 16 gange den forventede humane eksponering i AUC hos patienter, der tager den maksimale

daglige dosis på 20 mg cladribin). Der blev ikke observeret en øget forekomst af lymfoproliferative sygdomme eller andre tumortyper (udover tumorer i Harders kirtler, hovedsageligt adenomer) hos mus. Tumorer i Harders kirtler anses ikke for at være af klinisk relevans, da mennesker ikke har sammenlignelige anatomiske strukturer.

- I det kortvarige carcinogenicitetsstudie med Tg rasH2-mus blev der ikke observeret nogen cladribin-relateret forhøjelse i forekomsten af lymfoproliferative sygdomme eller andre tumortyper ved nogen af de undersøgte doser op til 30 mg/kg dagligt (svarende til ca. 25 gange den forventede humane eksponering i AUC hos patienter, der tager den maksimale daglige dosis på 20 mg cladribin).

Cladribin blev også vurderet i et etårigt studie hos aber med subkutan administration. Der blev ikke observeret nogen øget forekomst af lymfoproliferative sygdomme, og ingen tumorer i dette studie.

Selvom cladribin kan have et genotoksisk potentiale, gav langvarige data fra mus og aber ikke nogen evidens for en relevant øget carcinogen risiko hos mennesker.

Reproduktionstoksitet

Selvom der ikke var nogen virkning på fertilitet af hunmus, reproduktiv funktion og afkommets generelle formåen, viste cladribin sig at være embryoletalt, når det blev administreret til drægtige mus, og stoffet var teratogent hos mus (også når kun hanner blev behandlet) og kaniner. De observerede embryoletale og teratogene virkninger er i overensstemmelse med den farmakologiske mekanisme for cladribin. I et fertilitetsstudie med hanmus blev der set misdannede fostre med agenese af dele af udvækst(er) distalt for humerus og/eller femur. Forekomsten af påvirkede musefostre i dette studie var i det samme interval som for spontan forekomst af ameli og fokomeli hos denne museart. Der kan imidlertid ikke udelukkes en virkning medieret fra hannen relateret til en mulig genetisk ændring af differentierende sædceller, når genotoksiciteten af cladribin tages i betragtning.

Cladribin påvirkede ikke fertiliteten af hanmus, men en observeret virkning på testiklerne var reduceret testikelvægt og et forhøjet antal ikke-bevægelige sædceller. Testikulær degeneration og reversibel reduktion af sædceller med hurtig progressiv bevægelighed blev også observeret hos aber. Histologisk blev testikulær degeneration kun observeret hos en hanabe i et 1-års subkutan toksicitetsstudie.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hydroxypropylbetadex (2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin)

Sorbitol

Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Orienteret polyamid (OPA)/aluminium (Al)/polyvinylchlorid (PVC) – aluminium (Al blisterforseglet i en æske af pap, og fikseret i en børnesikret yderkarton.

Pakningsstørrelser på 1, 4, 5, 6, 7 eller 8 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2017

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før Mavenclad (cladribin) markedsføres i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen nå til enighed med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesmateriale, herunder kommunikationsmedier, udleveringskanaler samt alle andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringsstilladelsen skal sikre, at alle ordinerende læger, som forventes at ordinere Mavenclad / patienter, der forventes at bruge Mavenclad, forsynes med:

- Ordinationsguiden
- Patientguiden

Ordinationsguiden skal indeholde:

- En introduktion til Mavenclad, der påminder den ordinerende læge om at tage Patientguiden i betragtning, når de diskuterer behandlingen med Mavenclad med patienten, for at støtte den tidlige identifikation af tegn og symptomer på bivirkninger og deres rettidige behandling,
- Behandlingsprogrammerne,
- En påmindelse om at nøje overveje data fra overvågning af blodtal, og screening af latente infektioner, før behandlingen startes,
- En påmindelse om at måle levertal og overveje patientens anamnese vedrørende leverskade, før behandlingen startes,
- Vejledning for patientens overvågning under behandlingen,
- Information om at undgå graviditet.

Patientguiden skal omfatte en introduktion til behandlingen med Mavenclad, bivirkninger, mulige risici og information om at undgå graviditet.

Ordinations- / patientguiden skal omfatte oplysninger om de følgende sikkerhedsovervejelser:

- Vigtige identificerede risici
 1. Svær (grad ≥ 3) lymfopeni, for at sikre en overholdelse af hæmatologiske tests og behandlingsbehov,
 2. Herpes zoster-infektioner, for at sikre et kendskab på tegn og symptomer, der tyder på disse infektioner,
 3. Tuberkulose, for at gøre opmærksom på denne risiko,
 4. Leverskade, for at overveje patientens anamnese vedrørende leverskade, for at måle levertal før behandling og for at sikre opmærksomhed på kliniske tegn og symptomer, der indikerer en risiko.
- Vigtige mulige risici
 1. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), opportunistiske infektioner (andre end PML og tuberkulose) og svære infektioner, for at sikre et kendskab til tegn og symptomer, der tyder på disse risici,
 2. Maligniteter, for at gøre opmærksom på denne risiko, da:
 - a. Patienter med aktuelle, aktive maligniteter ikke må få behandling med Mavenclad,
 - b. Patienterne skal rådes til at følge standard retningslinjer cancerscreening efter behandling med Mavenclad,

3. Teratogenicitet/uønskede graviditetsudfald, for at sikre, at kvindelige patienter i den fertile alder / partnere af mandlige patienter, der får Mavenclad:
 - a. Får rådgivning, inden de starter behandlingen (der består af to behandlingsforløb, som administreres i begyndelsen af to på hinanden følgende år), både i år 1 og år 2,
 - b. Bruger sikker kontraception under behandlingen, og i mindst 6 måneder efter den sidste dosis.

Det er aktuelt ukendt, om Mavenclad kan nedsætte virkningen af systemisk virkende hormonal kontraception. Derfor bør kvinder i den fertile alder, der anvender systemisk virkende hormonal kontraception, tilføje en barrieremetode under behandlingen med cladribin, og i op til 4 uger efter den sidste dosis.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MAVENCLAD 10 mg tabletter
cladribin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver tablet indeholder 10 mg cladribin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

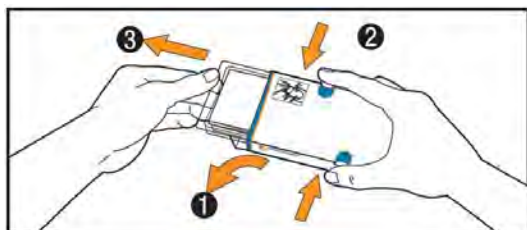
Indeholder sorbitol. Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 tablet
4 tabletter
5 tabletter
6 tabletter
7 tabletter
8 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Børnesikret pakning.



- 1 Åbn flig
- 2 Tryk og hold hægterne nede
- 3 Træk bakken ud, indtil den ikke kan trækkes længere ud

Tryk (tekst for at indikere de to hægter, der skal trykkes ned for at åbne)

QR-kode, der skal indsættes www.mavenclad-instructions.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUEL ANDEN SÆRLIG ADVARSEL

Cytotoksisk: håndteres varsomt.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

mavenclad

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER

ÆSKE AF PAP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MAVENCLAD 10 mg tabletter
cladribin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cladribine 10 mg

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

MAVENCLAD 10 mg tabletter cladribin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage MAVENCLAD
3. Sådan skal du tage MAVENCLAD
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

MAVENCLAD indeholder det aktive stof cladribin, et cytotoxisk (celledræbende) stof, der hovedsageligt virker på lymfocytterne, celler i immunsystemet, der er involveret i betændelse.

MAVENCLAD er et lægemiddel, anvendes til at behandle **multipel sklerose (MS)** hos **voksne**. MS er en sygdom, der ødelægger beskyttelseslaget rundt om nerverne.

Behandling med MAVENCLAD er påvist at nedsætte opblussen af symptomer og forsinke forværringen af sygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage MAVENCLAD

Tag ikke MAVENCLAD

- hvis du er **allergisk** over for **cladribin** eller et af de **øvrige indholdsstoffer** i MAVENCLAD (angivet i punkt 6).
- hvis du er **hiv-positiv**, hvilket betyder, at du er inficeret med human immunodefektvirus (hiv).
- hvis du har aktiv tuberkulose eller leverbetændelse (hepatitis).
- hvis du har et **svækket immunsystem** pga. medicinske tilstande eller fordi du **tager anden medicin, som svækker dit immunsystem eller** nedsætter produktionen af blodlegemer i din **knoglemarv**. Disse omfatter:
 - ciclosporin, cyclophosphamid og azathioprin (anvendes til at undertrykke immunsystemet, for eksempel efter organtransplantation).
 - methotrexat (anvendes til at behandle sygdomme som psoriasis eller kronisk leddegigt).
 - langvarige kortikosteroider (anvendes til at reducere betændelse, f.eks. ved astma).Se også "Brug af anden medicin sammen med MAVENCLAD".

- hvis du har aktiv kræft.
- hvis du har **moderate eller svære nyreproblemer**.
- hvis du er **gravid** eller **ammer** (se også “Graviditet og amning”).

Tag **ikke** MAVENCLAD og kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om, at noget af det ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager MAVENCLAD.

Blodprøver

Du vil få taget blodprøver, før du begynder med behandlingen, for at kontrollere, at du kan tage MAVENCLAD. Lægen vil også tage blodprøver under og efter behandlingen for at kontrollere, at du kan fortsætte med at tage MAVENCLAD, og at du ikke udvikler komplikationer fra behandlingen.

Infektioner

Du vil blive testet for at se, om du har nogle infektioner, før du starter behandlingen med MAVENCLAD. Det er vigtigt at kontakte lægen, hvis du mener, at du har en infektion. Symptomer på infektioner kan omfatte: feber, ømhed, smertende muskler, hovedpine, generel utilpashed og gulfarvning af øjnene. Lægen kan udsætte behandlingen eller afbryde den, indtil infektionen går væk.

Helvedesild

Hvis det er nødvendigt, vil du blive vaccineret mod helvedesild, før du starter behandlingen. Du skal vente i 4 til 6 uger, før vaccinationen virker. **Fortæl det straks til lægen, hvis du får symptomer på helvedesild**, en almindelig komplikation ved MAVENCLAD (se punkt 4), hvor der kan være behov for specifik behandling.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Hvis du mener, at din **MS bliver værre**, eller hvis du **bemærker nye symptomer**, for eksempel humørsvingninger eller ændret adfærd, hukommelsessvigt, problemer med at tale eller kommunikere, **skal du kontakte lægen snarest muligt**. Det kan være symptomer på en sjælden hjernesygdom, der forårsages af en infektion og kaldes progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML er en alvorlig sygdom, der kan føre til svært handicap eller døden.

Selvom PML ikke er blevet observeret med MAVENCLAD, kan det som en forsigtighedsregel være nødvendigt, **at du får udført en MR-scanning** (en magnetisk resonansscanning) **af hjernen**, før du starter behandlingen.

Kræft

Der er set enkelte tilfælde af kræft hos patienter, der havde fået cladribin i kliniske studier. Kontakt lægen, hvis du tidligere har haft kræft. Lægen vil bestemme, hvilke behandlingsmuligheder er de bedste for dig. Som en forsigtighedsregel bør du følge standardanbefalinger for kræftscreening, efter rådgivning med lægen.

Leverproblemer

MAVENCLAD kan give leverproblemer. **Kontakt lægen, før du tager MAVENCLAD, hvis du har eller nogensinde har haft leverproblemer. Fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler en eller flere af de følgende symptomer:** kvalme, opkastning, mavesmerter, træthed, appetitløshed, gul hud eller øjne (gulsot) eller mørk urin. De kunne være symptomer på alvorlige leverproblemer.

Prævention

Mænd og kvinder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 6 måneder efter den sidste dosis. Det er vigtigt, da MAVENCLAD kan skade dit barn alvorligt.

Se også 'Graviditet og amning'.

Blodtransfusioner

Hvis du har behov for blodtransfusioner, skal du fortælle lægen, at du tager MAVENCLAD. Det kan være nødvendigt at bestråle blodet for at undgå komplikationer.

Skift af behandlinger

Hvis du skifter fra andre behandlinger mod MS til MAVENCLAD, vil lægen kontrollere, at dit antal af blodlegemer (lymfocytter) er normalt, før du starter behandlingen.

Hvis du skifter fra MAVENCLAD til andre behandlinger mod MS, skal du kontakte lægen. Der kan være overlappende virkninger på dit immunsystem.

Børn og unge

MAVENCLAD bør ikke anvendes til patienter under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med MAVENCLAD

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Start ikke MAVENCLAD sammen med medicin, der svækker dit immunsystem eller nedsætter din knoglemarvs produktion af blodlegemer. Disse omfatter:

- ciclosporin, cyclophosphamid og azathioprin (anvendes til at undertrykke immunsystemet, for eksempel efter organtransplantation)
- methotrexat (anvendes til at behandle sygdomme som psoriasis eller kronisk leddegigt)
- langvarige kortikosteroider (anvendes til at reducere betændelse, f.eks. ved astma). Kortvarige kortikosteroider kan anvendes efter din læges anvisning.

Brug ikke MAVENCLAD sammen med andre lægemidler mod MS, medmindre lægen specifikt har rådet dig til det.

Tag ikke MAVENCLAD på samme tid som anden medicin. Der skal være **mindst 3 timer** mellem indtagelse af MAVENCLAD og anden medicin, der tages gennem munden. MAVENCLAD indeholder hydroxypropylbetadex, der kan påvirke andre lægemidler i maven.

Kontakt lægen, hvis du tidligere er blevet eller aktuelt bliver behandlet med:

- medicin, som kan påvirke dine blodlegemer (f.eks. carbamazepin, som anvendes til at behandle epilepsi). Det kan være nødvendigt for din læge at overvåge dig nøjere.
- visse vaccintyper (levende og levende svækkede vacciner). Hvis du er blevet vaccineret i løbet af de sidste 4 til 6 uger, skal behandling med MAVENCLAD udskydes. Du må ikke få sådanne vaccinationer under behandling med MAVENCLAD. Dit immunsystem skal have kommet sig, før du kan blive vaccineret, og blodprøver vil kontrollere dette.
- dilazep, nifedipin, nimodipin, reserpin, cilostazol eller sulindac (anvendes til at behandle hjerte, forhøjet blodtryk, karsygdomme eller betændelse) eller eltrombopag (anvendes til at behandle tilstande forbundet med blødning). Din læge vil fortælle dig, hvad du skal gøre, hvis du skal tage den slags medicin.
- rifampicin (anvendes til at behandle visse former for infektion), Johannesurt/prikbladet perikon (anvendes til at behandle depression) eller kortikosteroider (anvendes til at undertrykke betændelse). Lægen vil fortælle dig, hvad du skal gøre, hvis det er nødvendigt, at du tager disse lægemidler.

Kontakt lægen, hvis du tager hormonel prævention (f.eks. p-piller). Du skal bruge endnu en præventionsmetode under behandlingen med MAVENCLAD, og i mindst 4 uger efter den sidste dosis.

Graviditet og amning

Tag ikke MAVENCLAD, hvis du er gravid eller prøver på at blive gravid. Det er vigtigt, da MAVENCLAD kan skade dit barn alvorligt.

Du skal bruge **sikker prævention** for at undgå at blive gravid under behandlingen med MAVENCLAD, og i mindst 6 måneder efter, du har taget den sidste dosis. **Kontakt lægen**, hvis du tager hormonel prævention (f.eks. p-piller). Du skal bruge endnu en præventionsmetode under behandlingen med MAVENCLAD, og i mindst 4 uger efter den sidste dosis. Hvis du bliver gravid mere end 6 måneder efter den sidste dosis i år 1, forventes der ingen sikkerhedsrisiko, men det vil betyde, at du ikke kan blive behandlet med MAVENCLAD, mens du er gravid.

Mænd skal bruge sikre præventionsmetoder for at undgå, at din partner bliver gravid, mens du behandles med MAVENCLAD, og i 6 måneder efter den sidste dosis.

Lægen vil give dig vejledning i passende præventionsmetoder.

Tag ikke MAVENCLAD, hvis du ammer. Hvis din læge mener, at MAVENCLAD er nødvendigt for dig, vil lægen råde dig til at stoppe med at amme under behandlingen og i mindst én uge efter den sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

MAVENCLAD forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

MAVENCLAD indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 64 mg sorbitol pr. tablet.

3. Sådan skal du tage MAVENCLAD

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Behandlingsforløb

Du vil få MAVENCLAD som **to behandlingsforløb** i løbet af **2 år**.

Hvert behandlingsforløb består af **2 behandlingsuger**, som er med en måneds mellemrum i begyndelsen af hvert behandlingsår.

En **behandlingsuge** består af **4 eller 5 dage, hvor du vil få 1 eller 2 tabletter dagligt (se Tabel 1)**.

Eksempel: hvis du starter din behandling i midten af april måned, skal du tage tabletterne som vist.

Tabel 1

År 1		År 2	
1. behandlingsuge	1 eller 2 tabletter dagligt i 4 eller 5 dage, midten af april	1. behandlingsuge	1 eller 2 tabletter dagligt i 4 eller 5 dage, midten af april
2. behandlingsuge	1 eller 2 tabletter dagligt i 4 eller 5 dage, midten af maj	2. behandlingsuge	1 eller 2 tabletter dagligt i 4 eller 5 dage, midten af maj

Din læge vil tage en blodprøve, før du kan begynde et behandlingsforløb for at kontrollere, at dit niveau af lymfocytter (en type hvide blodlegemer) er inden for et acceptabelt område. Hvis dette ikke er tilfældet, vil din behandling blive udskudt.

Når du har gennemført de 2 behandlingsforløb i løbet af 2 år, vil lægen fortsætte med at overvåge dit helbred i endnu 2 år, hvor du ikke behøver at tage lægemidlet.

Dosis

1. Du vil få ordineret det korrekte antal tabletter til hver behandlingsuge, baseret på din legemsvægt, som vist i Tabel 2.
2. Du har brug for en eller flere pakninger for at få det korrekte antal tabletter.
3. Når du får din lægemiddelforsyning, skal du kontrollere, at du har det korrekte antal tabletter.
4. I den venstre søjle i tabellen nedenfor finder du den række, der passer til din legemsvægt (i kg), og så kontrollerer du antallet af tabletter, der skal være i pakningen/pakningerne til den behandlingsuge, du starter.
5. Hvis antallet af tabletter i din/dine pakning(er) er forskelligt fra antallet vist for din vægt i tabellen nedenfor, skal du tale med lægen.
6. Bemærk, at for nogle vægtkategorier kan antallet af tabletter variere fra en behandlingsuge til den næste.

Eksempel: hvis du vejer 85 kg og skal til at starte behandlingsuge 1, vil du få 8 tabletter.

Tabel 2

Din vægt	Antal tabletter, du skal tage			
	År 1 behandlingsforløb		År 2 behandlingsforløb	
	Behandlingsuge 1	Behandlingsuge 2	Behandlingsuge 1	Behandlingsuge 2
Under 40 kg	Lægen vil fortælle dig, hvor mange tabletter du skal tage			
40 til under 50 kg	4	4	4	4
50 til under 60 kg	5	5	5	5
60 til under 70 kg	6	6	6	6
70 til under 80 kg	7	7	7	7
80 til under 90 kg	8	7	8	7
90 til under 100 kg	9	8	9	8
100 til under 110 kg	10	9	10	9
110 kg og derover	10	10	10	10

Sådan skal du tage lægemidlet

Tag tabletten/tabletterne på ca. samme tidspunkt hver dag. Synk dem med vand og uden at tygge dem. Du behøver ikke at tage tabletterne sammen med måltider. Du kan tage dem sammen med måltider eller mellem måltider.

Læs 'Trinvis Vejledning' til sidst i denne indlægsseddel for information om at håndtere den børnesikrede pakning, og hvordan du skal tage de tabletter, der findes i pakningen.

Vigtigt

- Sørg for, at dine hænder er tørre, før du håndterer tabletten/tabletterne.
- Tryk din tablet (dine tabletter) gennem blisteren og slug dem straks.
- Efterlad ikke din tablet (dine tabletter) på overflader, f.eks. på et bord. Du må ikke håndtere tabletten længere end det er nødvendigt.
- Hvis en tablet efterlades på en overflade, eller hvis den knækker, og der falder stykker ud af blisteren, skal området vaskes grundigt.
- Vask dine hænder grundigt, efter du har håndteret tabletterne.
- Hvis du mister en tablet, skal du kontakte din læge for rådgivning.

Varigheden af en behandlingsuge

Afhængigt af det totale antal tabletter, du har fået ordineret, skal du tage dem i løbet af 4 eller 5 dage, i hver behandlingsuge.

Tabel 3 viser hvor mange tabletter (1 eller 2 tabletter), du skal tage hver dag. Hvis din daglige dosis er 2 tabletter, skal du tage dem på samme tidspunkt:

Eksempel: hvis du skal tage 8 tabletter, vil du tage **2 tabletter** på Dag 1, Dag 2, Dag 3, og dernæst **1 tablet** på Dag 4 og Dag 5.

Tabel 3

Totale antal tabletter pr. behandlingsuge	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 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

Hvis du har taget for meget MAVENCLAD

Hvis du har taget for mange MAVENCLAD-tabletter, skal du straks kontakte din læge. Lægen vil beslutte, om du skal stoppe behandlingen eller ej.

Der er begrænset erfaring med en overdosis MAVENCLAD. Det er kendt, at jo mere medicin, du tager, jo færre lymfocytter kan være til stede i kroppen, hvilket kan føre til lymfopeni (se pkt. 4).

Hvis du har glemt at tage MAVENCLAD

Hvis du glemmer en dosis, og du kommer i tanke om det den samme dag, som du skulle have taget den	Hvis du glemmer en dosis, og ikke husker det før den følgende dag
Tag den glemte dosis den dag.	Tag ikke den glemte dosis sammen med den næste skemalagte dosis. Tag den glemte dosis den næste dag, og forlæng antallet af dage i behandlingsugen.

Eksempel: Hvis du glemmer at tage dosen for Dag 3 og ikke husker det før Dag 4, skal du tage dosen for Dag 3 på Dag 4, og forlænge antallet af dage i behandlingsugen med 1 dag. Hvis du glemmer 2 på hinanden følgende doser (f.eks. både doserne for Dag 3 og Dag 4), skal du tage de glemte doser de næste 2 dage, og derved forlænge behandlingsugen med 2 dage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være eller kan blive alvorlige

Lymfopeni og helvedesild (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

Den vigtigste bivirkning er en reduktion af antallet af hvide blodlegemer, der kaldes lymfocytter (**lymfopeni**), hvilket kan forekomme meget almindeligt og kan være alvorligt. Lymfopeni kan forøge risikoen for at få en infektion. En almindelig infektion med MAVENCLAD er **helvedesild**.

Fortæl det straks til lægen, hvis du har symptomer på helvedesild, såsom et 'bånd' med svære smerter og udslæt med blærer, typisk på den ene side af overkroppen eller i ansigtet. Andre symptomer kan være hovedpine, brændende fornemmelse, prikkende fornemmelse, følelseløshed eller kløe på det påvirkede hudområde, en følelse af generel utilpashed eller at have feber i de tidlige infektionsstadier.

Det er nødvendigt at behandle helvedesild, og det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med MAVENCLAD, indtil infektionen er væk.

Leverproblemer (ikke almindelige – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Fortæl det straks til lægen, hvis du har symptomer, såsom kvalme, opkastning, mavesmerter, træthed, appetitløshed, gul hud eller øjne (gulsot) eller mørk urin. Det kan være nødvendigt at stoppe eller afbryde behandlingen med MAVENCLAD.

Andre bivirkninger

Almindelige– (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- forkølelsessår (oral herpes)
- udslæt
- hårtab
- nedsat antal af visse hvide blodlegemer (neutrofiler)
- allergiske reaktioner, herunder kløe, nældefeber, udslæt og hævelse af læber, tunge eller ansigt

Meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- tuberkulose

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken af pap og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

MAVENCLAD indeholder:

- Aktivt stof: cladribin. Hver tablet indeholder 10 mg cladribin.
- Øvrige indholdsstoffer: hydroxypropylbetadex, sorbitol og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

MAVENCLAD tabletter er hvide, runde, bikonvekse tabletter præget med "C" på den ene side og med "10" på den anden side. Hver pakning indeholder 1, 4, 5, 6, 7 eller 8 tabletter i en blister, forseglet i en æske af pap og fikseret i en børnesikret karton. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

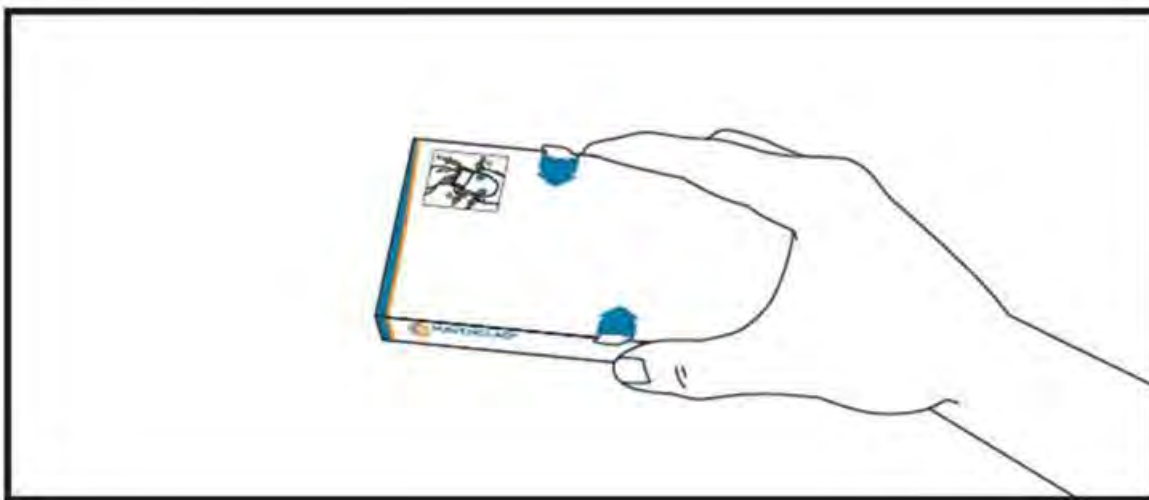
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Trinvis vejledning til at tage dine MAVENCLAD 10 mg tabletter

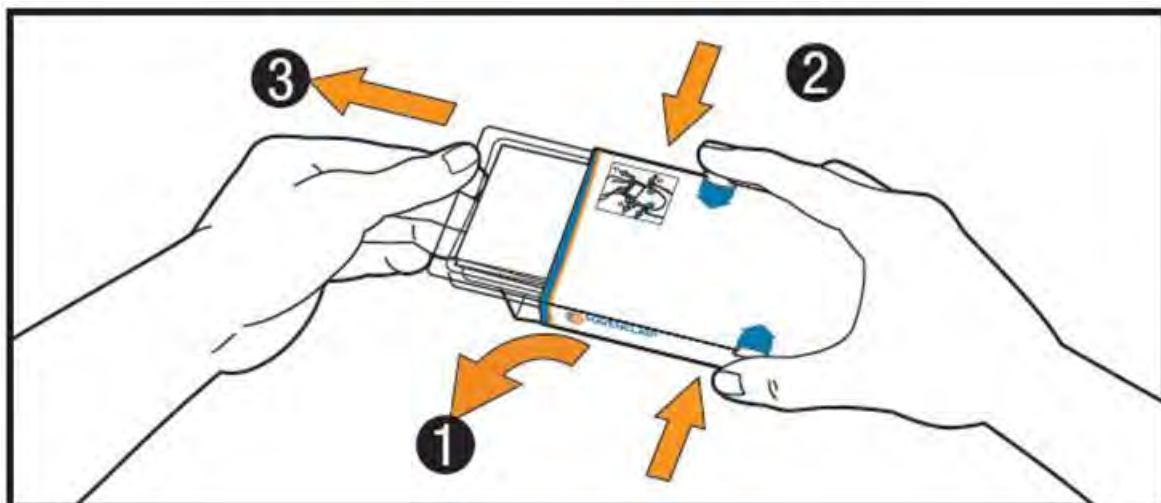
MAVENCLAD er pakket i en genlukkelig, børnesikret karton, og skal opbevares utilgængeligt for børn. Se nedenfor for en trinvis vejledning i hvordan pakningen skal håndteres, og hvordan MAVENCLAD-tabletterne skal tages. Sørg for at du ved, hvor mange tabletter, der er i pakningen. Læs indlægssedlen for retningslinjer.



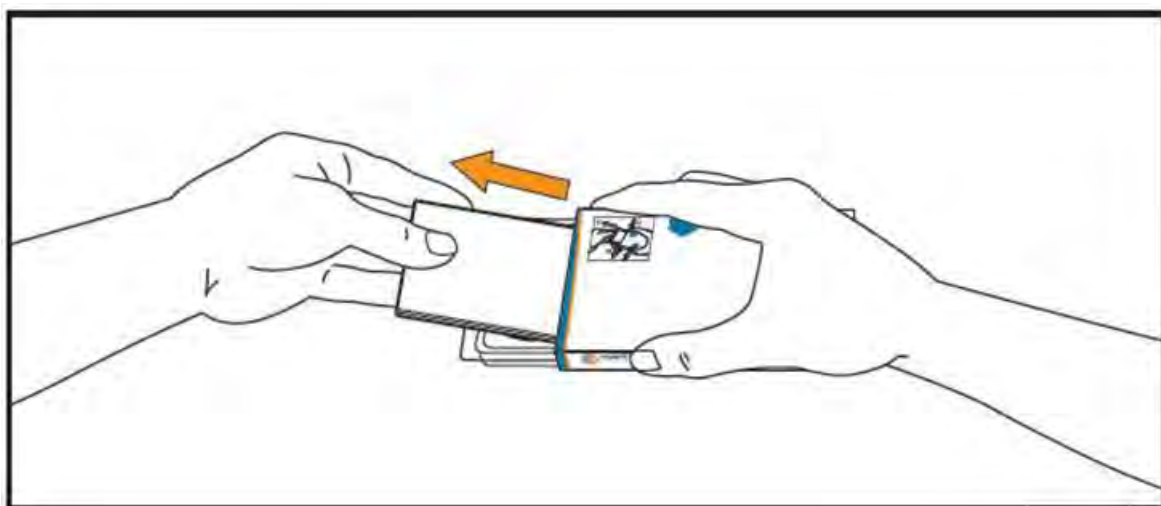
1. Sørg for at have et glas vand parat og at dine hænder er rene og tørre, før du tager tabletten (tabletterne).



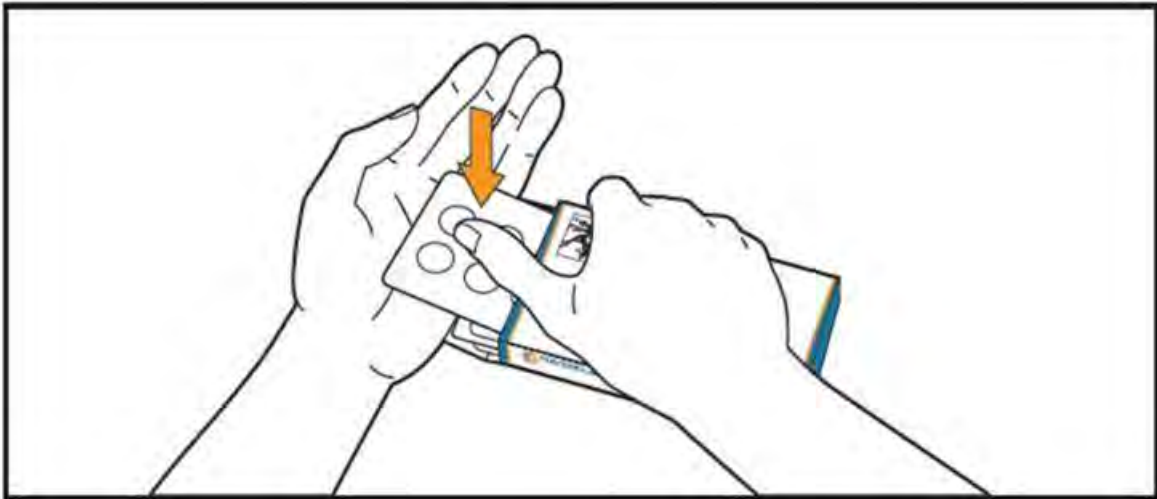
2. Tag fat i kartonen med anvisningerne i at åbne den vendt opad.



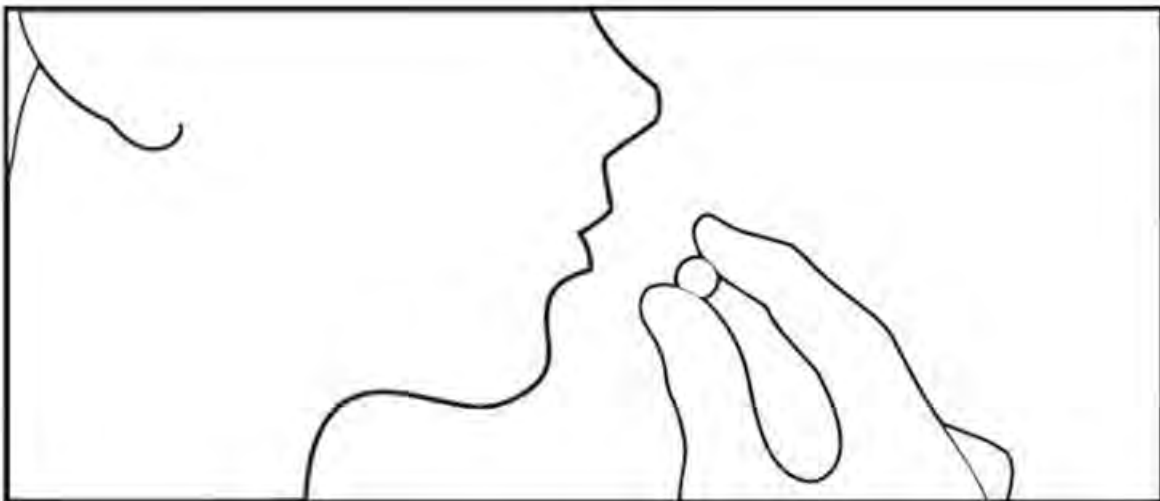
3. (1) Åbn fligen på venstre side.
(2) Tryk hæfterne på siderne af kartonen ned samtidigt med tommel- og pegefinger, og bliv ved med at trykke dem ned.
(3) Træk bakken ud, indtil den ikke kan trækkes længere ud. **Forsigtig:** Bakken må ikke fjernes fra kartonen.



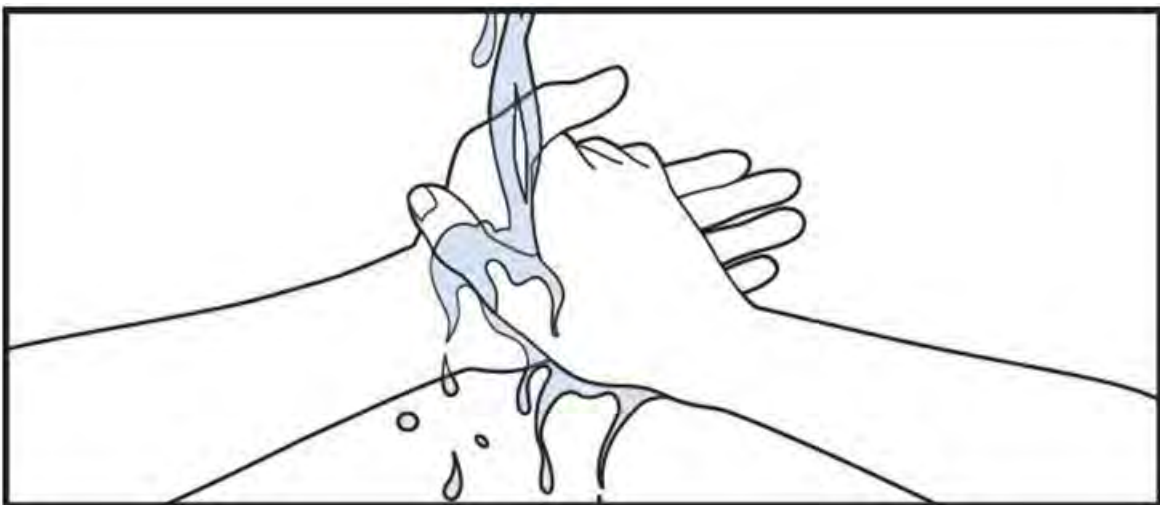
4. Tag indlægssedlen fra bakken. Sørg for, at du har læst hele indlægssedlen, herunder denne trinvis vejledning, og opbevar den på et sikkert sted.



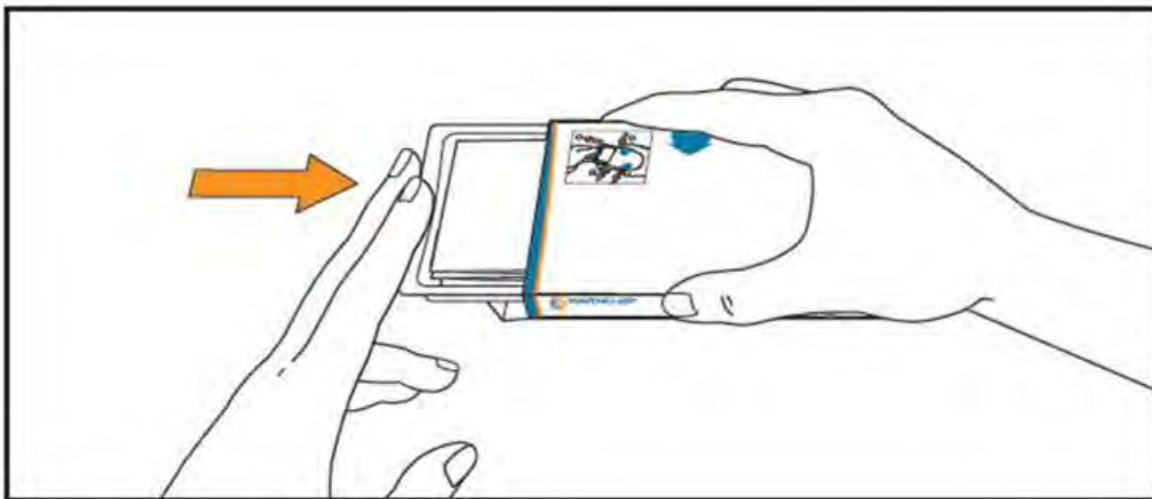
5. Løft blisterpakningen ved at trykke fingeren gennem hullet i bakken. Placer din hånd under blisterpakningen, og tryk 1 eller 2 tabletter ud i hånden, i henhold til din ordinerede dosis.



6. Synk tabletten/tabletterne med vand. Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges eller opløses i din mund. Hudkontakt bør begrænses. Undgå at berøre din næse, øjne og andre kropsdele.



7. Vask dine hænder grundigt med sæbe og vand.



8. Skub bakken tilbage i kartonen. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Opbevar tabletterne i blisteren indtil din næste dosis. Tryk ikke tabletterne ud af blisteren. Opbevar ikke tabletterne i en anden beholder.