

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MAVENCLAD 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 mg kladribiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab 64 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Valged ümmargused kaksikkumerad 8,5 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on graveering „C” ja teisel küljel „10”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MAVENCLAD on näidustatud kliiniliselt või pildidiagnostika abil määratletud äärmiselt aktiivse retsidiividega kulgeva hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex*, SM) raviks täiskasvanutel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja selle kulgu jälgima ainult SM-i ravikogemusega arst.

Annustamine

Soovitav kumulatiivne annus on 3,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta 2 aasta jooksul manustatuna ühe 1,75 mg/kg ravikuurina aastas. Üks ravikuur hõlmab 2 ravinädalat, üks vastava ravიაasta esimese kuu alguses ja üks teise kuu alguses. Meditsiinilise vajaduse korral (nt lümfotsüütide arvu taastamiseks) võib 2. aasta ravikuuri kuni 6 kuud edasi lükata. Üks ravinädal hõlmab 4 või 5 päeva, mil patsient saab kehakaalust olenevalt kas 10 mg või 20 mg (üks või kaks tabletti) ravimit ühekordse ööpäevase annusena. Täpsed andmed vt tabelid 1 ja 2 allpool.

Pärast 2 ravikuuri lõpetamist ei ole vaja 3. ja 4. aastal täiendavat ravi kladribiiniga (vt lõik 5.1). Ravi taasalustamist pärast 4. aastat ei ole uuritud.

Ravi alustamise ja jätkamise kriteeriumid

Lümfotsüütide arv peab olema

- normaalne enne ravi alustamist 1. aastal,
- vähemalt 800 rakku/mm³ enne ravi alustamist 2. aastal.

Lümfotsüütide arvu taastamiseks võib 2. aasta ravikuuri vajaduse korral kuni 6 kuud edasi lükata. Kui taastamiseks kulub üle 6 kuu, ei tohi patsiendile kladribiini tablette enam anda.

Annuse jaotamine

Tabelis 1 on esitatud koguannuse jaotamine kaheaastase raviperioodi jooksul. Mõnede kaaluvahemike korral võib tablettide arv erinevatel ravinädalatel olla erinev. Suukaudse kladribiini kasutamist vähem kui 40 kg kaaluvatel patsientidel ei ole uuritud.

Tabel 1 Kladribiini annus ravinädala kohta patsiendi kehakaalu järgi igal ravialastal

Kaaluvahemik kg	Annus mg (tablettide arv) ravinädala kohta	
	1. ravinädal	2. ravinädal
40...< 50	40 mg (4 tabletti)	40 mg (4 tabletti)
50...< 60	50 mg (5 tabletti)	50 mg (5 tabletti)
60...< 70	60 mg (6 tabletti)	60 mg (6 tabletti)
70...< 80	70 mg (7 tabletti)	70 mg (7 tabletti)
80...< 90	80 mg (8 tabletti)	70 mg (7 tabletti)
90...< 100	90 mg (9 tabletti)	80 mg (8 tabletti)
100...< 110	100 mg (10 tabletti)	90 mg (9 tabletti)
110 ja rohkem	100 mg (10 tabletti)	100 mg (10 tabletti)

Tabelis 2 on esitatud tablettide koguarv ühe ravinädala kohta, jaotatuna eraldi päevadele. Ööpäevased kladribiiniannused on soovitatav võtta igal ravinädalal iga 24 tunni tagant ligikaudu samal ajal. Kui ööpäevane annus koosneb kahest tablettist, tuleb mõlemad tabletid võtta koos ühe annusena.

Tabel 2 Tablettide arv nädalapäeva kohta

Tablettide koguarv nädalas	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev	5. päev
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

Ununenud annus tuleb võtta samal päeval niipea, kui see meenub vastavalt raviskeemile.

Ununenud annust ei tohi võtta järgmisel päeval koos järgmise plaanilise annusega. Kui annus jäi vahele, peab patsient võtma ununenud annuse järgmisel päeval ja pikendama selle ravinädala kestust ühe päeva võrra. Kahe järjestikuse annuse võtmata jätmisel kehtib sama reegel ja ravinädalat tuleb pikendada kahe päeva võrra.

Muude suukaudsete ravimite samaaegne kasutamine

Kladribiini manustamise päevadel on soovitatav jätta muude suukaudsete ravimite ja MAVENCLAD'i manustamise vahele vähemalt 3 tundi (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud.

Kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 60...89 ml/min) ei peeta annuse kohandamist vajalikuks (vt lõik 5.2).

Ohutus ja efektiivsus mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu on kladribiiniga ravi nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud.

Kuigi maksafunktsiooni tähtsust peetakse kladribiini eritumisel ebaoluliseks (vt lõik 5.2), ei ole andmete puudumise tõttu vaja kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel annust kohandada. Kladribiini kasutamine mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh'i skoor > 6) ei ole soovitatav.

Eakad

Kladribiini kasutamisel eakatel patsientidel on soovitatav olla ettevaatlik ja võtta arvesse maksa- või neerufunktsiooni aeglustumise võimalikku sagenemist, kaasuvaid haigusi ja muud ravi.

Lapsed

MAVENCLAD'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

MAVENCLAD on suukaudne. Tablette tuleb võtta koos veega ja neelata alla ilma närimata. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Kuna tabletid on katteta, tuleb need pärast blistrist välja võtmist otsekohe alla neelata ja mitte jätta millegi peale ega hoida käes kauem kui annustamiseks vajalik. Kui tablett pannakse millegi peale või blistrist eraldub katkine või murdunud tablett, tuleb antud piirkond hoolikalt puhtaks pesta.

Patsiendi käed peavad olema tablettide võtmise ajal kuivad. Pärast manustamist tuleb käed hoolikalt puhtaks pesta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Nakatamine inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV).

Aktiivne krooniline infektsioon (tuberkuloos või hepatiit).

Kladribiiniga ravi alustamine immuunsüsteemi puudulikkusega patsientidel, sh neil, kes saavad juba immunosupressiivset või müelosupressiivset ravi (vt lõik 4.5).

Aktiivne pahaloomuline kasvaja.

Mõõdukas või raske neerufunktsiooni kahjustus (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) (vt lõik 5.2).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogiline jälgimine

Kladribiini toimemehhanism on tihedalt seotud lümfotsüütide arvu vähenemisega. Toime lümfotsüütide arvule sõltub ravimi annusest. Kliinilistes uuringutes on täheldatud ka neutrofiilide arvu, vere punaliblede arvu, hematokriti väärtuse, hemoglobiininäidu ja trombotsüütide arvu vähenemist võrreldes algnäitajatega, kuid need näitajad jäävad tavaliselt normivahemikku.

Lisaks võib eeldada ka muid hematoloogilisi kõrvaltoimeid, kui kladribiini manustatakse enne hematoloogilisi näitajaid mõjutavaid ravimeid või nendega samaaegselt (vt lõik 4.5).

Lümfotsüütide arv tuleb määrata

- enne ravi alustamist 1. aastal,
- enne ravi alustamist 2. aastal,
- 2 ja 6 kuud pärast ravi alustamist igal raviaastal. Kui lümfotsüütide arv on alla 500 raku/mm³, tuleb seda aktiivselt jälgida, kuni väärtused jälle tõusevad.

Teavet ravi puudutavate otsuste tegemise kohta patsiendi lümfotsüütide arvu alusel vt lõik 4.2 ja järgnevat alamlõiku „Infektsioonid“.

Infektsioonid

Kladribiin võib vähendada organismi kaitsevõimet ja suurendada infektsioonide tekke tõenäosust. Enne ravi alustamist kladribiiniga tuleb välistada HIV-infektsioon, aktiivne tuberkuloos ja aktiivne hepatiit (vt lõik 4.3).

Latentsed infektsioonid, k.a tuberkuloos või hepatiit, võivad muutuda aktiivseks. Seetõttu tuleb 1. ja 2. aastal enne ravi alustamist teha uuringud latentsete infektsioonide, eriti tuberkuloosi, B- ja C-hepatiidi tuvastamiseks. MAVENCLAD-ravi alustamine tuleb edasi lükata kuni infektsiooni taandumiseni.

Kladribiiniga ravi edasilükkamist tuleb kaaluda ka ägeda infektsiooniga patsientidel ning alustada raviga alles siis, kui infektsioon on täielikult taandunud.

Erilist tähelepanu on soovitatav pöörata patsientidele, kes ei ole varem vöötohatise viirusega kokku puutunud. Vöötohatisevastaste antikehadeta patsiente on soovitatav enne kladribiiniga ravi alustamist vaksineerida. Vaksineerimise täieliku toime avaldumiseks tuleb MAVENCLAD-ravi alustamine 4...6 nädalat edasi lükata.

Kladribiiniga ravi saavatel patsientidel suurenes vöötohatise esinemissagedus. Kui lümfotsüütide arv langeb alla 200 raku/mm³, tuleb 4. astme lümfoopenia ajal kaaluda herpesevastast profülaktilist ravi, lähtudes kohalikest ravijuhenditest (vt lõik 4.8).

Patsiente, kelle lümfotsüütide arv on alla 500 raku/mm³, tuleb aktiivselt jälgida infektsioonidele, eriti vöötohatisele, viitavate nähtude ja sümptomite suhtes. Selliste nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb alustada infektsioonivastast ravi kliinilise näidustuse kohaselt. Võib kaaluda MAVENCLAD'iga ravi katkestamist või edasilükkamist kuni infektsiooni lõpliku taandumiseni.

Parenteraalse kladribiini kasutamisel on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtudest patsientidel, kelle karvrakkleukeemiat raviti mõne muu raviskeemiga.

Kuigi kladribiini tablettide manustamisega seoses ei ole ühestki PML-i juhist teatatud, tuleb enne ravi alustamist kladribiini tablettidega (tavaliselt 3 kuu jooksul) teha ravieelne magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring.

Pahaloomulised kasvaja

Kliinilistes uuringutes täheldati pahaloomuliste kasvaja juhte sagedamini kladribiiniga ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (vt lõik 4.8).

MAVENCLAD on vastunäidustatud SM-i põdevatele patsientidele, kellel on aktiivsed pahaloomulised kasvaja (vt lõik 4.3). Enne ravi alustamist tuleb varasema pahaloomulise kasvajaga patsientidel hinnata kasu/riski suhet individuaalselt. Kladribiiniga ravi saavatele patsientidele tuleb soovitada järgida standardseid vähktõve sõeluuringute alaseid juhiseid.

Maksafunktsioon

MAVENCLAD'iga ravi saavatel patsientidel on aeg-ajalt teatatud maksakahjustusest, sh tõsisest juhtudest.

Enne ravi alustamist MAVENCLAD'iga tuleb patsiendi kohta koguda põhjalik anamnees varasemate, muudest ravimitest põhjustatud maksakahjustuse episoodide ning olemasolevate maksahaiguste kohta. Patsientidel tuleb enne ravi alustamist 1. ja 2. aastal hinnata aminotransferaasi ja aluselise fosfataasi aktiivsust ning üldbilirubiini sisaldust seerumis. Ravi ajal tuleb tagada maksaensüümide ja bilirubiini jälgimine kliiniliste nähtude ja sümptomite põhjal.

Kui patsiendil tekivad kliinilised nähud, maksaensüümide aktiivsuse põhjendamatu suurenemine või sümptomid, mis viitavad maksafunktsiooni häirele (nt põhjendamatu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kurnatus, isutus või ikterus ja/või tume uriin), tuleb kohe määrata transaminaaside aktiivsus ja üldbilirubiini sisaldus seerumis. Ravi MAVENCLAD'iga tuleb vastavalt kas katkestada või lõpetada.

Rasestumisvastased vahendid

Nii 1. aastal kui 2. aastal tuleb fertiilses eas naisi ja mehi, kes võivad lapsi eostada, enne ravi alustamist teavitada võimalikust tõsisest riskist lootele ja efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadusest (vt lõik 4.6).

Fertiilses eas naised peavad kladribiiniga ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimase annuse võtmist vältima rasestumist efektiivsete rasestumisvastaste vahendite abil (vt lõik 4.5).

Meessoost patsiendid peavad kladribiiniga ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimase annuse võtmist kasutama ettevaatusabinõusid oma naissoost partneri rasestumise vältimiseks.

Vereülekanded

Vereülekannet vajavatele patsientidele on soovitatav eelnevalt manustada kiiritatud rakulisi verekomponente, et hoida ära ülekandega seotud siiriku hülgamisreaktsiooni. Soovitatav on pidada nõu hematoloogiga.

Üleminek muult ravilt kladribiiniga ravile ja vastupidi

Patsientidel, keda on varem ravitud immunomoduleerivate või immunosupressiivsete ravimitega, tuleb enne ravi alustamist arvestada eelmise ravimi toimemehhanismi ja toime kestust. Immuunsüsteemile avalduda võiva lisatoimega tuleb arvestada ka siis, kui neid ravimeid kasutatakse pärast ravi (vt lõik 4.5).

Üleminekul mõnelt muult SM-ravimilt tuleb teha ravieelne MRT-uuring (vt eespool alamlõik „Infektsioonid“).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kuigi maksafunktsiooni tähtsust peetakse kladribiini eritumisel ebaoluliseks (vt lõik 5.2), ei ole kladribiini kasutamine mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh'i skoor > 6) soovitatav andmete puudumise tõttu (vt lõik 4.2).

Sorbitool

Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimpreparaat sisaldab hüdroksüpropüülbetadeksi, mis võib moodustada ühendeid muude ainetega, mis omakorda võib suurendada vastava ravimi biosaadavust (eriti vähese lahustuvusega ravimite korral). Seetõttu soovatakse kladribiini kasutamise päevadel jätta muude suukaudsete ravimite ja MAVENCLAD'i manustamise vahele vähemalt 3 tundi.

Immunosupressiivsed ravimid

Nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel, sh patsientidel, kes saavad samal ajal immunosupressiivset või müelosupressiivset ravi näiteks metotreksaadi, tsüklofosfamiidi, tsüklosporiini või asatiopriiniga, või neil, kes kasutavad pidevalt kortikosteroide, on kladribiiniga ravi alustamine vastunäidustatud immuunsüsteemi ohustava kumulatiivse toime tõttu (vt lõik 4.3).

Kladribiiniga ravi ajal võib määrata tugevatoimelist lühiajalist süsteemset kortikosteroidravi.

Muud haigust modifitseerivad ravimid

Kladribiini kasutamine koos beeta-interferooniga suurendab lümfopeeniariski. Kladribiini ohutus ja efektiivsus kombinatsioonis muude haigust modifitseerivate SM-i ravimitega ei ole tõestatud. Samaaegne ravi ei ole soovitatav.

Hematotoksilised ravimid

Kladribiini poolt indutseeritud lümfotsüütide arvu vähenemise tõttu võivad tekkida ka aditiivsed hematoloogilised kõrvaltoimed, kui kladribiini manustatakse enne hematoloogilisi näitajaid mõjutavaid ravimeid või nendega samaaegselt (nt karbamasepiin). Sellistel juhtudel on soovitatav hoolikalt jälgida hematoloogilisi näitajaid.

Elusvaktsiinid või nõrgestatud elusvaktsiinid

Aktiivse vaktsiiniinfektsiooni ohu tõttu ei tohi ravi alustada 4...6 nädala vältel pärast elusvaktsiinidega või nõrgestatud elusvaktsiinidega vaksineerimist. Nii kaua kui patsiendi vere valgeliblede arv ei ole normivahemikus, tuleb kladribiiniga ravi ajal ja pärast seda vältida vaksineerimist elusvaktsiinidega või nõrgestatud elusvaktsiinidega.

Tugevad ENT1, CNT3 ja BCRP transporterite inhibiitorid

Ainus mõeldav tee kliiniliselt oluliseks koostoimeks kladribiini imendumise tasandil näib olevat rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP või ABCG2) vahendusel. BCRP pärssimine seedetraktis võib suurendada kladribiini suukaudset biosaadavust ja süsteemset ekspositsiooni. Teadaolevate BCRP inhibiitorite hulka, mis võivad *in vivo* muuta BCRP substraatide farmakokineetikat 20% võrra, kuulub ka eltrombopaag.

In vitro uuringud on näidanud, et kladribiin on tasakaalustavate nukleosiidide (ENT1) ja kontsentratiivsete nukleosiidide (CNT3) transportvalkude substraat. Järelikult võivad kladribiini biosaadavust, intratsellulaarset jaotumist ja renaalset eritumist teoreetiliselt muuta ka tugevad ENT1 ja CNT3 transporterite inhibiitorid nagu dilaseep, nifedipiin, nimodipiin, tsilostasool, sulindak või reserpiin. Siiski on kladribiini ekspositsiooni võimaliku muutumise tagajärgi raske ette ennustada.

Kuigi nende koostoimete kliiniline olulisus ei ole teada, soovitatakse tugevate ENT1, CNT3 ja BCRP inhibiitorite manustamist 4...5-päevase kladribiiniga ravi ajal vältida. Kui see ei ole võimalik, tuleb samaaegselt kasutamiseks valida sellised ravimid, millel ENT1, CNT3 või BCRP transporterid inhibeeriv toime puudub või on minimaalne. Kui see ei ole võimalik, on soovitatav neid aineid sisaldavate ravimite annust vähendada minimaalse nõutava annuseni, jätta vahe manustamisaegade vahele ja patsienti hoolikalt jälgida.

Tugevad BCRP and P-gp transporterite indutseerijad

Väljavoolu transporterite BCRP ja P-glükoproteiini (P-gp) tugevate indutseerijate toimet kladribiini biosaadavusele ja jaotumisele ei ole vormikohaselt uuritud. Tuleb arvestada kladribiini ekspositsiooni võimaliku vähenemisega samaaegsel manustamisel tugevate BCRP (nt kortikosteroidid) või P-gp (nt rifampitsiin, naistepuna) transporterite indutseerijatega.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Praegu ei ole teada, kas kladribiin võib vähendada süsteemse toimega hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu peavad süsteemse toimega hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised igal raviaastal kasutama kladribiiniga ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast viimast annust lisaks mõnda barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Nii 1. aastal kui 2. aastal tuleb fertiilses eas naisi ja mehi, kes võivad lapsi eostada, enne ravi alustamist teavitada võimalikust tõsisest riskist lootele ja efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadusest.

Enne MAVENCLAD'iga ravi alustamist 1. aastal ja 2. aastal tuleb fertiilses eas naistel rasedus vältida ning vältida rasestumist kladribiiniga ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimase annuse võtmist efektiivsete rasestumisvastaste vahendite abil. Kladribiiniga ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast viimast annust peavad süsteemse toimega hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised igal raviaastal kasutama lisaks mõnda barjäärimeetodit (vt lõik 4.5). MAVENCLAD-ravi ajal rasestunud naised peavad ravi katkestama.

Kuna kladribiin sekkub DNA sünteesi, võib eeldada kõrvaltoimeid inimese gametogeneesile (vt lõik 5.3). Seetõttu peavad meessoost patsiendid kladribiiniga ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimase annuse võtmist kasutama ettevaatusabinõusid oma partneri rasestumise vältimiseks.

Rasedus

Muude DNA sünteesi pärssivate ainetega tehtud inimuuringute põhjal võib raseduse ajal manustatav kladribiin põhjustada kaasasündinud väärarenguid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

MAVENCLAD on rasedatele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas kladribiin eritub rinnapiima. Kuna rinnaga toidetavatel imikutel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed, on imetamine vastunäidustatud MAVENCLAD'iga ravi ajal ja 1 nädal pärast viimase annuse võtmist (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Hiirtel ei ilmnenud toimeid fertiilsusele ega järglaste reproduktiivsusele. Siiski täheldati hiirtel ja ahvidel toimeid munanditele (vt lõik 5.3).

Kuna kladribiin sekkub DNA sünteesi, võib eeldada kõrvaltoimeid inimese gametogeneesile. Seetõttu peavad meessoost patsiendid oma partneri rasestumise ärahoidmiseks kasutama ettevaatusabinõusid kladribiiniga ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimase annuse võtmist (vt eespool).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MAVENCLAD ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliiniliselt kõige olulisemad kõrvaltoimed on lümfopeenia (25,6%) ja vöötohatis (3,0%). 3. ja 4. astme lümfopeenia ajal ($< 500 \dots 200$ rakku/mm³ või < 200 rakku/mm³) oli vöötohatis esinemissagedus suurem kui ajal, mil 3. või 4. astme lümfopeeniat ei esinenud (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend tabelis

Allolevas loendis toodud kõrvaltoimed põhinevad SM-i kliiniliste uuringute koondandmetel, kus suukaudset kladribiini kasutati monoterapiana kumulatiivses annuses 3,5 mg/kg. Nendest uuringutest saadud ohutusala andmebaas on koostatud 923 patsiendi andmetel. Turuletulekujärgse järelevalve kestel tuvastatud kõrvaltoimed on tähistatud tärniga [*].

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: huuleohatis, naha vöötohatis
Väga harv: tuberkuloos (vt lõik 4.4)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: lümfopeenia
Sage: neutrofiilide arvu vähenemine

Immuunsüsteemi häired

Sage: ülitundlikkus*, sh kihelus, urtikaaria, lööve ja harvadel juhtudel angioödeem

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksakahjustus*

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, alopeetsia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lümfopeenia

Kliinilistes uuringutes tekkis 20...25% patsientidest, kes said 2 aasta jooksul kladribiini monoterapiat kumulatiivses annuses 3,5 mg/kg, mööduv 3. või 4. astme lümfopeenia. 4. astme lümfopeenia ilmnes vähem kui 1% patsientidest. Kõige rohkem esines 3. või 4. astme lümfopeeniat igal aastal 2 kuud pärast esimest kladribiini annust (3. astme lümfopeenia tekkis 1. aastal ja 2. aastal 4,0% ja 11,3% patsientidest, 4. astme lümfopeenia tekkis 1. aastal ja 2. aastal 0% ja 0,4% patsientidest). Eeldatakse, et 9 kuu jooksul taastub enamikul patsientidel kas normaalne lümfotsüütide arv või taandub lümfopeenia 1. astmele.

Raske lümfopeenia tekkeriski vähendamiseks tuleb lümfotsüütide arv määrata enne ja pärast ravi kladribiiniga ja selle ajal (vt lõik 4.4) ning järgida kladribiiniga ravi alustamise ja jätkamise rangeid kriteeriume (vt lõik 4.2).

Pahaloomulised kasvaja

Kumulatiivses annuses 3,5 mg/kg suukaudset kladribiini saanud patsientidel täheldati kliiniliste uuringute käigus ja pikaajalisel järelkontrollil pahaloomuliste kasvajate esinemise sagenemist (10 juhtu 3414 patsientaasta jooksul [0,29 juhtu 100 patsientaasta kohta]) võrreldes platseebot saanud patsientidega (3 juhtu 2022 patsientaasta jooksul [0,15 juhtu 100 patsientaasta kohta]) (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Kumulatiivses annuses 3,5 mg/kg suukaudset kladribiiniga ravi saanud patsientidel täheldati kliiniliste uuringute käigus ülitundlikkusjuhtude esinemise sagenemist kladribiiniga ravitud patsientidel (11,8%) võrreldes platseebot saanud patsientidega (8,4%). Tõsiseid ülitundlikkusjuhte täheldati 0,3% kladribiiniga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil. Ülitundlikkusjuhtude tõttu katkestas ravi 0,4% kladribiiniga ravitud patsientidest ja 0,3% platseebot saanud patsientidest.

Maksakahjustus

Turuletulekujärgselt on teatatud aeg-ajalt MAVENCLAD'iga ajaliselt seotud maksakahjustuse juhtudest, sh tõsistest juhtudest ja ravi katkestamiseni viinud juhtudest. Mööduv seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine oli tavaliselt > 5 korda üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN). Üksikjuhtudel täheldati seerumi transaminaaside aktiivsuse mööduvat suurenemist kuni 40 korda üle ULN-i ja/või sümptomaatilist hepatiiti koos bilirubiinisalduse mööduva suurenemise ja ikterusega. Aeg kahjustuste avaldumiseni varieerus; enamikul juhtudel avaldusid need kuni 8 nädala jooksul pärast esimest ravikuuri (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused kladribiini tablettide üleannustamisega on piiratud. Lümfopeenia on teadaolevalt annusest sõltuv (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Eriti hoolikalt on hematoloogilisi näitajaid soovitatav jälgida nendel patsientidel, kes on kladribiini üleannustanud.

Kladribiini üleannustamisele puudub spetsiifiline antidoot. Ravi seisneb hoolikas jälgimises ja asjakohaste toetavate meetmete kasutuselevõtus. Võimalik, et tuleb kaaluda MAVENCLAD'iga ravi katkestamist. Kiire ja ulatusliku intratsellulaarse ja kudedesise jaotumise tõttu ei ole hemodialüüsist kladribiini eritumisel tõenäoliselt piisavalt kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid,
ATC-kood: L04AA40

Toimemehhanism

Kladribiin on deoksüadenosiini nukleosiidanaloo. Puriini tuumas asuv klooriasendaja kaitseb kladribiini adeniindeaminaasi lagundava toime eest, suurendades kladribiini eelravimi intratsellulaarset viibeaga. Kladribiini järgnev fosforüülumine aktiivseks trifosfaadiks (2-kloordeoksüadenosiintrifosfaat – Cd-ATP) toimub eriti efektiivselt lümfotsüütides neile olemuslikult kõrge deoksütsütidüinkinaasi (DCK) ja suhteliselt madala 5'-nukleotidaasi (5'-NTaas) sisalduse tõttu. Suur DCK ja 5'-nukleotidaasi suhe soodustab Cd-ATP akumuleerumist, muutes lümfotsüüdid rakusurmale eriti vastuvõtlikuks. Väiksema DCK/5'-nukleotidaasi suhte tagajärjel on toime muudele lümfotsüütidele nõrgem kui lümfotsüütidele. DCK on ensüüm, mis aeglustab kladribiini eelravimi konversiooni selle trifosfaatvormiks, tuues kaasa jagunevate ja mittejagunevate T- ja B-rakkude selektiivse vähenemise.

Cd-ATP esmasel, apoptoosi esile kutsuval toimemehhanismil on otsene ja kaudne toime DNA sünteesile ja mitokondriaalsele funktsioonile. Jagunevates rakkudes sekkub Cd-ATP DNA sünteesi ribonukleotiidi reduktaasi inhibeerimise teel ja konkureerib deoksüadenosiintrifosfaadiga DNA-polümeraaside poolse DNA-sse inkorporeerimise pärast. Puhkavates rakkudes põhjustab kladribiin DNA üksikahelate katkemist, nikotiinamiidadeniindinukleotiidi kiiret tarbimist, ATP ammendumist ja rakusurma. Tõendeid on ka selle kohta, et kladribiin võib põhjustada kaspaasist otseselt sõltuvat või sõltumatut apoptoosi tsütokroom C ja apoptoosi indutseeriva faktori vabastamise teel mittejagunevate rakkude tsütosooli.

SM-i patoloogia hõlmab keerulist sündmuste jada, milles on võtmeroll erinevat tüüpi immuunrakkudel, sh autoreaktiivsetel T- ja B-rakkudel. Kladribiini ravitoime mehhanism SM-i ravis ei ole lõplikult selge, kuid arvatakse, et selle ülekaalukas toime B- ja T-lümfotsüütidele katkestab SM-ile kesksete immuunsüsteemiga seotud juhtude kaskaadi.

DCK ja 5'-nukleotidaaside ekspresioonitasemete variatsioonid immuunrakkude alamtüüpide lõikes võivad selgitada immuunrakkude erinevat tundlikkust kladribiini suhtes. Nimetatud ekspresioonitasemete tõttu on kaasasündinud immuunsüsteemi rakud vähem kahjustatud kui adaptiivse immuunsüsteemi rakud.

Farmakodünaamilised toimed

Kladribiini toime on pikaajaline ning suunatud eelkõige SM-i patofüsioloogiaga seotud lümfotsüütidele ja autoimmuunprotsessidele.

Uuringute lõikes oli 3. või 4. astme lümfopeniaga ($< 500 \dots 200$ rakku/mm³ või < 200 rakku/mm³) patsientide osakaal suurim igal aastal 2 kuud pärast kladribiini esimest annust, mis viitab ajavahele kladribiini plasmakontsentratsioonide ja maksimaalse hematoloogilise toime vahel.

Kliiniliste uuringute lõikes täheldati soovitusliku kumulatiivse annuse (3,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta) kasutamisel lümfotsüütide mediaanarvu järkjärgulist paranemist kuni normivahemikku naasmiseni 84 nädala möödumisel kladribiini esimesest annusest (ligikaudu 30 nädalat pärast kladribiini viimase annuse võtmist). Üle 75% patsientidest tõusis lümfotsüütide arv normivahemikku 144 nädalat pärast kladribiini esimest annust (ligikaudu 90 nädalat pärast kladribiini viimase annuse võtmist).

Ravi suukaudse kladribiiniga toob kaasa kiire languse tsirkuleerivate CD4+ ja CD8+ T-rakkude arvus. CD8+ T-rakkude vähenemine ei ole nii ulatuslik ja need taastuvad kiiremini kui CD4+ T-rakud, kuid selle erinevuse tulemusel väheneb ajutiselt CD4/CD8 suhe. Kladribiin vähendab CD19+ B-rakkude ja CD16+/CD56+ loomulike tapjarakkude arvu, mis taastuvad samuti kiiremini kui CD4+ T-rakud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ägenemiste ja retsidiividega kulgev SM

Suukaudse kladribiini efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus (CLARITY), kus osales 1326 ägenemiste ja retsidiividega kulgeva SM-iga patsienti. Uuringu eesmärgid olid hinnata kladribiini efektiivsust võrreldes platseeboga retsidiivide aastapõhisel vähendamisel (esmane tulemusnäitaja), puude süvenemise pidurdamisel ja MRT-uuringuga tuvastatavate aktiivsete haiguskollete vähendamisel.

Patsiendid said kas platseebot (n = 437) või kladribiini kumulatiivses annuses 3,5 mg (n = 433) või 5,25 mg (n = 456) kehakaalu kilogrammi kohta 2 ravikuurina 96-nädalase (2-aastase) uuringuperioodi jooksul. Kumulatiivse annuse 3,5 mg/kg rühma randomiseeritud patsiendid said esimese ravikuuri esimese aasta 1. ja 5. nädalal ja teise ravikuuri teise aasta 1. ja 5. nädalal. Kumulatiivse annuse 5,25 mg/kg rühma randomiseeritud patsiendid said esimese aasta 9. ja 13. nädalal lisaravi. Enamik platseebo (87,0%) ja kladribiini 3,5 mg/kg annuse (91,9%) ning 5,25 mg/kg annuse (89,0%) ravirühmadesse kuulunud patsiente viisid 96-nädalase uuringu lõpule.

Patsientidel pidi olema eelnenud 12 kuu jooksul vähemalt üks retsidiiv. Kogu uuringupopulatsiooni mediaanvanus oli 39 eluaastat (vahemikus 18...65 eluaastat) ning naiste ja meeste suhe oli ligikaudu 2:1. SM-i keskmine kestus enne uuringuga liitumist oli 8,7 aastat ja ravieelse neuroloogilise puude mediaanväärtus oli kõikides ravirühmades Kurtzke puude raskusastme laiendatud skaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skoori alusel 3,0 (vahemikus 0...6,0). Rohkem kui 2/3 uuringus osalenud patsientidest ei olnud varem SM-i modifitseerivate ravimitega ravi saanud. Ülejäänud patsiendid olid saanud eelravi kas beeta-1a-interferooni, beeta-1b-interferooni, glatirameeratsetaadi või natalizumabiga.

Võrreldes platseebot saanud patsientidega paranesid kladribiini 3,5 mg/kg saavatel, ägenemiste ja retsidiividega kulgeva SM-iga patsientidel statistiliselt oluliselt järgmised näitajad: retsidiivide esinemissagedus aastas, retsidiivideta patsientide osakaal 96 nädala jooksul, püsiva puudeta patsientide osakaal 96 nädala jooksul ja EDSS-skoori kolmanda kuu progressiooni ilmnemiseks kulunud aeg (vt tabel 3).

Tabel 3. Uuringu CLARITY kliinilised tulemused (96 nädalat)

Parameeter	Platseebo (n = 437)	Kladriibiini kumulatiivne annus	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Retsidiivide esinemissagedus aastas (95% usaldusvahemik)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Suhteline vähenemine (kladriibiin vs. platseebo)		57,6	54,5%
Retsidiivideta patsientide osakaal 96 nädala jooksul	60,9	79,7%	78,9%
EDSS-skoori kolmanda kuu progressiooni ilmnemiseks kulunud aeg, 10. protsentiil (kuud)	10,8	13,6	13,6
Riskimäär (95% usaldusvahemik)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 võrreldes platseeboga

Lisaks olid kladriibiini 3,5 mg/kg rühma statistilised näitajad T1 Gd+ haiguskollete arvu ja suhtelise vähenemise, aktiivsete T2 haiguskollete ja kombineeritud unikaalsete haiguskollete osas märkimisväärselt paremad kui platseeborühmas, mida kinnitasid kogu 96-nädalase uuringu vältel tehtud aju MRT-uuringud. Kladriibiini saavatel patsientidel oli võrreldes platseeborühmaga T1 Gd+ kollete keskmise arvu suhteline vähenemine 86% (korrigeeritud keskmised väärtused kladriibiini 3,5 mg/kg rühmas ja platseeborühmas olid vastavalt 0,12 ja 0,91), aktiivsete T2 haiguskollete keskmise arvu suhteline vähenemine 73% (korrigeeritud keskmised väärtused kladriibiini 3,5 mg/kg rühmas ja platseeborühmas olid vastavalt 0,38 ja 1,43) ning unikaalsete kombineeritud haiguskollete keskmise arvu suhteline vähenemine ühe patsiendi ühe skaneeringu kohta 74% (korrigeeritud keskmised väärtused kladriibiini 3,5 mg/kg rühmas ja platseeborühmas olid vastavalt 0,43 ja 1,72) (p < 0,001 kõigi kolme MRT-uuringu tulemuste lõikes).

Post-hoc analüüsis, kus hinnati EDSS-i kuuenda kuu kinnitatud progressiooni ilmnemiseni kulunud aega, täheldati kladriibiini 3,5 mg/kg rühmas võrreldes platseeborühmaga (riskimäär = 0,53, 95% usaldusvahemik [0,36; 0,79], p < 0,05) puude progresseerumise riski vähenemist 47% võrra. Platseeborühmas saavutati 10. protsentiil 245 päevaga, kladriibiini 3,5 mg/kg annuserühmas seda uuringu jooksul ei saavutatud.

Nagu näidatud tabelis 3 (vt ülal), ei andud suuremad kumulatiivsed annused kliiniliselt olulist lisaku, kuid neid seostati ≥ 3. astme lümfopenia suurema esinemissagedusega (44,9% 5,25 mg/kg rühmas vs. 25,6% 3,5 mg/kg rühmas).

CLARITY-uuringu lõpetanud patsiendid võisid registreeruda CLARITY jätku-uuringusse. Jätku-uuringus said 806 patsienti 96-nädalase uuringuperioodi jooksul kas platseebot või kladriibiini kumulatiivses annuses 3,5 mg/kg (raviskeem sarnanes CLARITY-uuringu raviskeemile). Selle uuringu esmane tulemusnäitaja oli ohutus, efektiivsuse tulemusnäitajad olid uurimuslikud.

Patsientidel, kes said 2 aasta jooksul ravimit annuses 3,5 mg/kg, püsis retsidiivide esinemissageduse vähenemisele ja puude progresseerumise aeglustumisele avaldunud toime ulatus ka 3. ja 4. aastal (vt lõik 4.2).

Efektiivsus eriti aktiivse haigusega patsientidel

Soovitavas kumulatiivses annuses 3,5 mg/kg suukaudset kladriibiini saanud, eriti aktiivse haigusega patsientidel viidi läbi alamrühma *post-hoc* efektiivsusanalüüsid. Need hõlmasid:

- patsiente, kellel oli eelnenud aastal ravi ajal teiste haigust modifitseerivate ravimitega 1 retsidiiv ja vähemalt 1 T1 Gd+ haiguskolle või 9 või rohkem T2 haiguskollet;
- patsiente, kellel oli eelnenud aastal 2 või rohkem retsidiivi, olenemata sellest, kas neid raviti haigust modifitseerivate ravimitega või mitte.

CLARITY-uuringu andmete analüüsimisel täheldati järjepidevat ravitoimet retsidiividele, kusjuures retsidiivide esinemissagedus aastas jäi kladriibiini rühmas vahemikku 0,16...0,18 ja platseeborühmas vahemikku 0,47...0,50 ($p < 0,0001$). Võrreldes üldpopulatsiooniga täheldati suuremat toimet puude kuuenda kuu progressiooni ilmnemiseni kulunud ajas, kus kladriibiin vähendas puude progresseerumise riski 82% võrra (riskimäär = 0,18; 95% usaldusvahemik [0,07; 0,47]). Platseeborühmas saavutati puude progresseerumise 10. protsentiil 16...23 nädala jooksul, kladriibiini annuserühmades ei saavutatud seda kogu uuringu jooksul.

Sekundaarne progressiivne, retsidiividega kulgev SM

Täiendavas uuringus oli beetainterferoonile lisatud kladriibiini vs. beetainterferoonile lisatud platseebot saanud patsientide hulgas ka piiratud arv sekundaarse progressiivse SM-iga patsiente (26 patsienti). Neil patsientidel andis ravi kladriibiiniga annuses 3,5 mg/kg tulemuseks retsidiivide aastase esinemissageduse vähenemise võrreldes platseeboga (0,03 vs. 0,30; riskisuhe: 0,11; $p < 0,05$). Ägenemiste ja retsidiividega kulgeva SM-i ning sekundaarse progressiivse retsidiividega kulgeva SM-iga patsientide retsidiivide aastases esinemissageduses erinevusi ei olnud. Toimet puude progresseerumisele ei olnud võimalik näidata kummaski alarühmas.

Uuringusse CLARITY sekundaarse progressiivse SM-iga patsiente ei kaasatud. Siiski oli uuringutes CLARITY ja ONWARD osalenud patsientide ühisvalimi (määratletud ravieelse EDSS skoori $\geq 3,5$ põhjal sekundaarse progressiivse SM-i asendusnäitajana) *post-hoc* analüüsiga määratud retsidiivide esinemissagedus aastas sarnane patsientidega, kelle EDSS skoor oli < 3 .

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama MAVENCLAD'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulgiskleroosi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kladriibiin on eelravim, mis muutub bioloogiliselt aktiivseks intratsellulaarse fosforüülimise teel. Kladriibiini farmakokineetilisi omadusi uuriti ravimi suukaudsel ja intravenoosel manustamisel SM-ga patsientidele, pahaloomuliste kasvajatega patsientidele ning *in vitro* süsteemides.

Imendumine

Kladriibiin imendub kiiresti pärast suukaudset manustamist. 10 mg kladriibiini manustamisel oli kladriibiini keskmine maksimaalne ravimikontsentratsioon (C_{max}) vahemikus 22...29 ng/ml ja vastav keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) vahemikus 80...101 ng•h/ml (mitmete uuringute aritmeetiline keskmine).

Suukaudse kladriibiini manustamisel tühja kõhuga oli maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni kuluva aja (T_{max}) mediaan 0,5 h (vahemikus 0,5...1,5 h). Manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga lükkus kladriibiini imendumine edasi (T_{max} -i mediaan 1,5 h, vahemikus 1...3 h) ja C_{max} vähenes 29% võrra (geomeetrilise keskmise alusel), kuid AUC jäi muutumatuks. 10 mg suukaudse kladriibiini biosaadavus oli ligikaudu 40%.

Jaotumine

Jaotusruumala on suur, mis viitab ulatuslikule jaotumisele kudedes ja intratsellulaarsele omandumisele. Uuringute kohaselt jäi kladriibiini keskmine jaotusruumala vahemikku 480...490 l. Kladriibiini seonduvus plasmavalkudega on 20% ja see ei sõltu plasmakontsentratsioonist.

Kladriibiini jaotumisele läbi bioloogiliste membraanide aitavad kaasa erinevad transportvalgud, sh ENT1, CNT3 ja BCRP.

In vitro uuringud on näidanud, et kladribiini väljavool on vaid minimaalselt P-gp-ga seotud. Kliiniliselt olulisi koostoimeid P-gp inhibiitoritega ei ole oodata. P-gp indutseerimise võimaliku toime kohta kladribiini biosaadavusele ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud.

In vitro uuringud näitasid, et transporterite vahendusel omandasid inimese hepatotsüüdid kladribiini vaid ebaolulisel määral.

Kladribiin võib läbida hematoentsefaalbarjääri. Vähipatsientidel läbi viidud väiksemahulises uuringus oli tserebrospinaalvedeliku/plasma kontsentratsioonide suhe ligikaudu 0,25.

Kladribiin ja/või selle fosforüülitud metaboliidid akumulereuvad ja peetuvad peamiselt inimese lümfotsüütides. *In vitro* andmeil oli intra- vs. ekstratsellulaarse akumulereumise suhe juba 1 tund pärast kladribiini ekspositsiooni ligikaudu 30...40.

Biotransformatsioon

Kladribiini metabolismi uuriti SM-ga patsientidel pärast ühekordse suukaudse 10 mg annuse ja ühekordse intravenoosse 3 mg annuse manustamist. Nii suukaudse kui intravenoosse manustamise järgselt oli lähteravim kladribiin peamine koostisosa nii plasmas kui uriinis. Metaboliit 2-klooradeniin oli nii plasmas kui uriinis vähemtähtis metaboliit, moodustades pärast suukaudset manustamist ainult $\leq 3\%$ lähteravimi plasmakontsentratsioonist. Teisi metaboliite leiti plasmas ja uriinis ainult jälgedena.

Hepaatilistes *in vitro* süsteemides täheldati kladribiini metaboliseerumist vaid ebaolulisel määral (vähemalt 90% kladribiinist jäi muutumatuks).

Kladribiin ei ole tsütokroom P450 ensüümide oluline substraat ja sel puudub märkimisväärne potentsiaal toimimaks CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4 inhibiitorina. Nende ensüümide või geneetiliste polümorfismide (nt CYP2D6, CYP2C9 või CYP2C19) pärssimise tagajärjel ei ole oodata kliiniliselt olulisi toimeid kladribiini farmakokineetikale või ekspositsioonile. Kladribiin ei indutseeri ensüüme CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 kliiniliselt olulisel määral.

Pärast sihtrakkudesse sisenemist fosforüülid DCK kladribiini kladribiinmonofosfaadiks (Cd-AMP) (mitokondrites toimub see deoksüguanosiinkinaasi vahendusel). Edasi fosforüülitakse Cd-AMP kladribiindifosfaadiks (Cd-ADP) ja kladribiintrifosfaadiks (Cd-ATP). Cd-AMP-i defosforüülimist ja desaktiveerimist katalüüsib tsütoplasma 5'-NTaas. Kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel läbi viidud Cd-AMP ja Cd-ATP intratsellulaarse farmakokineetika uuringus oli Cd-ATP sisaldus ligikaudu pool Cd-AMP sisaldusest.

Cd-AMP intratsellulaarne poolväärtusaeg oli 15 h. Cd-ATP intratsellulaarne poolväärtusaeg oli 10 h.

Eritumine

Erinevatest uuringutest saadud populatsiooni farmakokineetika koondandmetel oli eritumise mediaanväärtus renaalse kliirensi korral 22,2 l/h ja mitterenaalse kliirensi korral 23,4 l/h. Renaalne kliirens oli kiirem kui glomerulaarfiltratsioon, mis viitab kladribiini aktiivsele renaalsele tubulaarsekretsioonile.

Kladribiini mitterenaalne eritumine (ligikaudu 50%) toimub vähesel määral hepaatilise metabolismi vahendusel ja ulatusliku intratsellulaarse jaotumise ning kladribiini aktiivse metaboliidi (Cd-ATP) isoleerimisega intratsellulaarsetesse sihtkambritesse (st lümfotsüütidesse) ning sellele järgneva intratsellulaarse Cd-ATP eritumisega vastavate rakkude elutsükli ja eritumisteede kohaselt.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis osaleva tüüpilise patsiendi hinnanguline lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev. See ei põhjusta siiski ravimi akumulereumist pärast ühe ööpäevase annuse manustamist, sest nimetatud poolväärtusaeg moodustab ainult väikese osa AUC-st.

Sõltuvus annusest ja ajast

Pärast kladribiini suukaudset manustamist annusevahemikus 3...20 mg suurenesid C_{max} ja AUC annusega proportsionaalselt, mis lubab eeldada, et kuni 20 mg suukaudsete annuste korral ei mõjuta piiratud kiiruse või kapatsiteediga protsessid imendumist.

Korduva manustamise järgselt ei ole täheldatud kladribiini plasmakontsentratsiooni olulist akumulereerumist. Ei ole alust arvata, et kladribiini farmakokineetika võib korduva manustamise järgselt ajast sõltuvalt muutuda.

Patsientide erirühmad

Kladribiini farmakokineetika hindamiseks SM-i põdevatel eakatel, lastel või neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud.

Populatsiooni kineetika analüüsi andmetel ei mõjutanud vanus (vahemikus 18...65 eluaastat) ega sugu kladribiini farmakokineetikat.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kladribiini renaalne kliirens sõltub kreatiini kliirensist. Normaalse neerufunktsiooniga ja kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel läbi viidud farmakokineetika analüüsi kohaselt võib eeldada, et kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ($CL_{CR} = 60$ ml/min) väheneb kogukliirens mõõdukalt, põhjustades ekspositsiooni suurenemist 25% võrra.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni rolli kladribiini eritumisel peetakse ebaoluliseks.

Farmakokineetilised koostoimed

SM-i põdevatel patsientidel läbi viidud koostoimeuuringu andmetel ei muutunud 10 mg suukaudse kladribiini biosaadavus samaaegsel manustamisel pantoprasooliga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kladribiini ohutuse mittekliinilise farmakoloogilise ja toksikoloogilise hindamise käigus selleks asjakohastel loomudelitel ei tuvastatud olulisi leide peale nende, mida teati prognoosida kladribiini farmakoloogilise mehhanismi põhjal. Hiirtel ja ahvidel läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes (ravimit manustati parenteraalselt – intravenoosselt või subkutaanselt – kuni 1 aasta jooksul) tuvastatud peamised sihtorganid olid lümfaatilise ja vereloomesüsteem. Kladribiini pikaajalise subkutaanse manustamise järgselt (14 tsüklit) tuvastati ahvidel lisaks veel järgmised sihtorganid: neerud (neerutuubulite epiteeli karüomegalia), neerupealised (koore atroofia ja vakuoliseerumise aeglustumine), seedetrakt (limaskesta atroofia) ja munandid. Ka hiirtel täheldati toimet neerudele.

Mutageensus

Kladribiin, mis inkorporeeritakse DNA-ahelatesse, inhibeerib DNA sünteesi ja parandusprotsesse. Kladribiin ei indutseerinud geenimutatsioone bakterites ega imetajate rakkudes, kuid oli klastogeenne, põhjustades kromosoomikahjustusi imetajate rakkudes *in vitro* kontsentratsioonis, mis ületas eeldatavat kliinilist C_{max} -i 17 korda. Hiirtel tuvastati *in vivo* klastogeenne annusega 10 mg/kg, mis oli madalaim katsetatud annus.

Kartsinogeensus

Kladribiini kartsinogeenset potentsiaali hinnati pikaajalises 22-kuulises uuringus, kus ravimit manustati subkutaanselt (hiirtele) ja lühiajalises 26-nädalases uuringus, kus ravimit manustati suukaudselt (transgeensetele hiirtele).

- Hiirtel läbi viidud pikaajalises kartsinogeensusuuringus oli suurim kasutatud annus 10 mg/kg, mille puhul ilmnes hiirte pisituuma uuringus genotoksiline toime (võrdväärne ligikaudu 16-kordse eeldatava ekspositsiooniga (AUC) inimestel, kes võtavad kladribiini maksimaalses ööpäevases annuses 20 mg). Lümfoproliferatiivsete kahjustuste ega muud tüüpi tuumorite (peale Harderi näärme tuumorite, peamiselt adenoomide) esinemissageduse suurenemist hiirtel ei täheldatud. Harderi näärme kasvaja ei peeta kliiniliselt oluliseks, kuna inimestel ei ole sellelaadseid anatoomilisi struktuure.
- Tg rasH2 hiirtel läbi viidud lühiajalises kartsinogeensusuuringus ei täheldatud ühegi analüüsitud annuse korral (kuni 30 mg/kg ööpäevas) kladribiiniga seotud lümfoproliferatiivsete häirete ega muud tüüpi tuumorite esinemissageduse suurenemist (võrdväärne ligikaudu 25-kordse eeldatava ekspositsiooniga (AUC) inimestel, kes võtavad kladribiini maksimaalses ööpäevases annuses 20 mg).

Subkutaanselt manustatavat kladribiini hinnati ka ahvidel läbi viidud üheaastases uuringus. Selles uuringus ei täheldatud lümfoproliferatiivsete häirete esinemissageduse suurenemist ega tuumoreid.

Kuigi kladribiin võib olla genotoksiline, ei leitud hiirte ja ahvide pikaajaliste uuringute andmete põhjal mingeid tõendeid kartsinogeensusrisi olulise suurenemise kohta inimestel.

Reproduktsoonitoksilisus

Toimet emasloomade fertiilsusele, järglaste reproduktiivsusele ja üldisele elujõulisusele ei täheldatud, kuid kladribiin osutus embrüoletaalseks juhtudel, kui seda manustati tiinetele hiirtele, ning oli teratogeenne hiirtele (ka ainult isasloomade ravi järgselt) ja küülikutele. Täheldatud embrüoletaalsed ja teratogeensed toimed on kooskõlas kladribiini farmakoloogiliste mehhanismidega. Isashiirte fertiilsusuuringus täheldati loodete väärarenguid, nt õlavarreluu ja/või reieluu distaalse(te) jätke(te) ageneesi. Nimetatud uuringus oli lootekahjustuste ning spontaanse ameelia/fokomeelia juhtude esinemissagedus sellel hiireliigil sarnane. Kladribiini genotoksilisust arvesse võttes ei saa siiski välistada isasloomade poolt vahendatud toimeid seoses võimalike geneetiliste muutustega diferentseerunud spermarakkudes.

Kladribiin ei kahjustanud isashiirte fertiilsust, kuid avaldas toimet munanditele, mis väljendus munandite kaalulanguse ja liikumatute spermatoosoidide hulga suurenemisena. Ahvidel täheldati samuti munandite degeneratsiooni ja pöörduvat spermatoosoidide arvu vähenemist, mille taastumisega kaasnes kiiresti progresseeruv mootorika. 1-aastases subkutaanse toksilisuse uuringus täheldati histoloogiliselt kinnitatud munandite degeneratsiooni ainult ühel isasahvil.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüdroksüpropüülbetadeks (2-hüdroksüpropüül-β-tsüklodekstriin)
Sorbitool
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Orienteeritud polüamiid (OPA)/alumiinium (Al)/polüvinüülkloriid (PVC)/alumiiniumblister (Al), mis on suletud papptaskusse ja lastekindlasse väliskarpi.

Pakendi suurused: 1, 4, 5, 6, 7 või 8 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne MAVENCLAD'i (kladribiin) turuletulekut igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama riikliku pädeva asutusega koolitusmaterjalide sisu ja vormingu, sh teabeedastusvahendid, jaotuskorra ning muud programmi aspektid.

Müügiloa hoidja tagab, et igas MAVENCLAD'i turule toovas liikmesriigis saavad kõik MAVENCLAD'i määrata/kasutada võivad tervishoiutöötajad/patsiendid järgmised koolitusmaterjalid.

- Väljakirjutamise juhend
- Patsiendi teabeleht

Väljakirjutamise juhend peab hõlmama järgmist:

- MAVENCLAD'i tutvustus, mis tuletab ravimi väljakirjutajale meelde kasutada patsiendiga MAVENCLAD-ravi teemal arutlemise ajal patsiendi teabelehel olevat materjali, mis aitab kõrvaltoimete nähte ja sümptomeid varakult tuvastada ning neid õigeaegselt ravida;
- raviskeemid;
- meeldetuletus enne ravi alustamist hoolikalt arvestada verepildi jälgimise ja latentsete infektsioonide sõeluuringute andmetega;
- meeldetuletus teha enne ravi alustamist maksafunktsiooni analüüsid ja võtta arvesse patsiendi maksakahjustuse anamneesi;
- nõuanded patsiendi raviaegse jälgimise kohta;
- raseduse ärahoidmist puudutav teave.

Patsiendi teabelehel peab olema toodud MAVENCLAD-ravi tutvustus, selle kõrvaltoimed, võimalikud riskid ja raseduse ärahoidmist puudutav teave.

Väljakirjutamise juhend / patsiendi teabeleht peab sisaldama alljärgnevat olulist ohutusteavet.

- Olulised tuvastatud riskid
 1. Raske (≥ 3 . aste) lümfopeenia, vastavuse tagamiseks hematoloogiliste analüüside ja ravinõuetega.
 2. Võõrkehade infektsioonid, teadlikkuse tagamiseks neile infektsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite osas.
 3. Tuberkuloos, teadlikkuse tõstmiseks selle riski osas.
 4. Maksakahjustus, võtta arvesse patsiendi maksakahjustuse anamneesi, teha enne ravi alustamist maksafunktsiooni analüüsid ja tagada teadlikkus riskile viitavatest kliinilistest nähtudest ja sümptomitest.
- Olulised võimalikud riskid
 1. Progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML), oportunistlikud infektsioonid (peale PML-i ja tuberkuloosi) ja rasked infektsioonid, teadlikkuse tagamiseks neile riskidele viitavate nähtude ja sümptomite osas.
 2. Pahaloomulised kasvaja, teadlikkuse tõstmiseks selle riski osas, kuna:
 - a. hetkel aktiivsete pahaloomuliste kasvajatega patsiendid ei tohi MAVENCLAD-ravi saada;
 - b. patsientidele tuleb soovitada läbida MAVENCLAD-ravi järgselt standardne vähi sõeluuring.

3. Teratogeensus / kõrvalekalletega raseduse tulemid tagamaks, et MAVENCLAD-ravi saavad fertiilses eas naissoost patsiendid / meessoost patsientide partnerid:
- a. saavad nii 1. kui 2. aastal enne ravi alustamist (koosneb kahest ravikuurist, mida manustatakse kahe järjestikuse aasta alguses) nõu ja abi;
 - b. kasutavad tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimase annuse saamist.

Hetkel ei ole teada, kas MAVENCLAD võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu peavad süsteemselt toimivaid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad fertiilses eas naised kasutama kladribiiniga ravi ajal ja kuni 4 nädalat pärast viimase annuse saamist lisaks ka barjäärimeetodit.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MAVENCLAD 10 mg tabletid
kladriiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg kladriiini.

3. ABIAINED

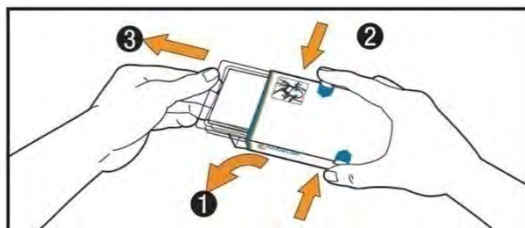
Sisaldab sorbitooli. Täiendava teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 tablett
4 tabletti
5 tabletti
6 tabletti
7 tabletti
8 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Lastekindel pakend.



- 1 Avage kari.
- 2 Vajutage ja hoidke haakidest kinni.
- 3 Tõmmake alus nii kaugele välja kui võimalik.

Vajutage (tekst, mis osutab kahele konksule, mida on vaja avamiseks vajutada).

Lisatakse QR-kood www.mavenclad-instructions.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline, käsitseda ettevaatusega!

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

mavenclad

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

PAPPTASKU

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MAVENCLAD 10 mg tabletid
kladribiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Merck Europe B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ADMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cladribine 10 mg

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

MAVENCLAD 10 mg tabletid kladribiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MAVENCLAD ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MAVENCLAD'i võtmist
3. Kuidas MAVENCLAD'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MAVENCLAD'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MAVENCLAD ja milleks seda kasutatakse

MAVENCLAD sisaldab toimeainena tsütotoksilist (rakke surmavat) ainet kladribiini, mis toimib peamiselt lümfotsüütidele – põletikulistes protsessides osalevatele immuunsüsteemi rakkudele.

MAVENCLAD on ravim, mida kasutatakse **hulgiskleroosi** (*sclerosis multiplex*, SM) raviks **täiskasvanutel**. SM on haigus, mille korral põletik hävitab närve ümbritseva kaitsekesta.

MAVENCLAD'iga ravi tulemusel on vähenenud sümptomite ägenemised ja aeglustunud puude süvenemine.

2. Mida on vaja teada enne MAVENCLAD'i võtmist

MAVENCLAD'i ei tohi võtta

- kui olete **kladribiini** või selle ravimi **mis tahes koostisosade** (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
 - kui olete **HIV-positiivne**, st teil on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon;
 - kui teil on aktiivne tuberkuloos või maksapõletik (hepatiit);
 - kui teie **immuunsüsteem** on **nõrgenenud** haigusseisundite tõttu **või kuna muud ravimid, mida võtate, nõrgestavad teie immuunsüsteemi või** vähendavad vererakkude loomet **luuüdis**. Nende hulka kuuluvad:
 - tsüklosporiin, tsüklofosfamiid ja asatiopriin (kasutatakse immuunsüsteemi mahasurumiseks, nt organi siirdamise järgselt);
 - metotreksaat (kasutatakse nt psoriaasi või reumatoidartriidi raviks);
 - pikaajaliselt tarvitatavad kortikosteroidid (kasutatakse põletiku vähendamiseks nt astma korral).
- Vt ka „Muud ravimid ja MAVENCLAD”;

- kui teil on aktiivne vähk;
- kui teil on **mõõdukad või rasked neeruprobleemid**;
- kui olete **rased** või **imetate** (vt ka „Rasedus ja imetamine”).

Ärge võtke MAVENCLAD'i ja pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui te ei ole kindel, kas mõni eespool nimetatutest kehtib teie kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne MAVENCLAD'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Vereanalüüsid

Enne ravi alustamist tehakse teile vereanalüüse kontrollimaks, kas võite MAVENCLAD'i võtta. Arst teeb vereanalüüse ka ravi ajal ja pärast selle lõppu kontrollimaks, et võite jätkata MAVENCLAD'i võtmist ja et teil ei ole tekkinud ravi tagajärjel mingeid tüsistusi.

Infektsioonid

Enne kui te alustate ravi MAVENCLAD'iga, tehakse teile analüüse kontrollimaks, kas teil on infektsioone. Kui arvate, et teil on infektsioon, peate kindlasti oma arstiga nõu pidama. Infektsioonide sümptomid võivad olla muu hulgas palavik, valulikkus, valutavad lihased, peavalu, üldine halb enesetunne või silmavalgete kollaseks värvumine. Arst võib kuni infektsiooni taandumiseni ravi edasi lükata või katkestada.

Vöötohatis

Enne kui te alustate ravi, vaksineeritakse teid vajaduse korral vöötohatise vastu. Vaktsiini toimimiseks peate ootama 4...6 nädalat. **Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad vöötohatise sümptomid.** Vöötohatis on MAVENCLAD'i sage tüsistus (vt lõik 4), mis võib vajada eriravi.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Kui arvate, et teie **hulgiskleroos süveneb** või kui **märkate mõnda uut sümptomit**, nt muutusi meeleolus või käitumises, mälulünki, raskusi rääkimisel ja suhtlemisel, **pidage esimesel võimalusel nõu oma arstiga.** Need sümptomid võivad viidata haruldasele põletikust tingitud ajuhaigusele, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiks (PML). PML on tõsine haigus, mis võib lõppeda raskekujulise puude või surmaga.

Kuigi MAVENCLAD'i kasutamisel ei ole PML-i täheldatud, võidakse teile enne, kui alustate ravi, **teha** ettevaatusabinõuna **pea MRT-uuring** (magnetresonantstomograafia).

Vähk

Kliinilistes uuringutes kladribiini saanud patsientidel on täheldatud üksikuid vähijuhte. Kui teil on eelnevalt olnud vähk, pidage nõu oma arstiga. Arst otsustab, millised on teile sobivaimad raviviisid. Ettevaatusabinõuna peate järgima arsti antud standardseid vähktõve sõeluuringute alaseid soovitusi.

Maksaga seotud probleemid

MAVENCLAD võib põhjustada probleeme maksaga. **Kui teil on või on kunagi olnud probleeme maksaga, pidage enne MAVENCLAD'i võtmist nõu oma arstiga. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib üks või mitu järgmist sümptomit:** iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus (kurnatus), söögiisu kadumine, naha või silmade kollasus (kollatõbi) või tume uriin. Need võivad olla tõsiste maksaprobleemide sümptomid.

Rasestumisvastased vahendid

Mehed ja naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimase annuse võtmist. See on oluline, kuna MAVENCLAD kahjustab teie last tõsiselt.

Vt ka lõik „Rasedus ja imetamine“.

Vereülekanded

Kui vajate vereülekannet, teatage oma arstile, et võtate MAVENCLAD'i. Tüsistuste vältimiseks võidakse verd kiiritada.

Üleminek ühelt ravilt teisele

Kui lähete mõnelt muult hulgiskleroosi ravimilt üle MAVENCLAD-ravile, kontrollib arst enne, kui te alustate ravi, kas teie vererakkude (lümfotsüüdid) arv on normivahemikus.

Pidage nõu oma arstiga, kui lähete MAVENCLAD-ravilt üle mõnele muule hulgiskleroosi ravile. Toimed teie immuunsüsteemile võivad kattuda.

Lapsed ja noorukid

MAVENCLAD'i kasutamine alla 18 aasta vanustel patsientidel ei ole soovitatav, kuna selles vanuserühmas ei ole ravimit uuritud.

Muud ravimid ja MAVENCLAD

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ärge alustage MAVENCLAD'i võtmist koos ravimitega, mis nõrgestavad teie immuunsüsteemi või vähendavad vererakkude loomet luuüdis. Nende hulka kuuluvad:

- tsüklosporiin, tsüklofosfamiid ja asatiopriin (kasutatakse immuunsüsteemi mahasurumiseks, nt organi siirdamise järgselt);
- metotreksaat (kasutatakse nt psoriaasi või reumatoidartriidi raviks);
- pikaajaliselt tarvitavad kortikosteroidid (kasutatakse põletiku vähendamiseks nt astma korral). Lühiajaliselt tarvitavaid kortikosteroide võib kasutada, kui teie arst seda soovitab.

Ärge kasutage MAVENCLAD'i koos teiste hulgiskleroosi ravimitega, välja arvatud juhul, kui arst on neid konkreetselt soovitanud.

Ärge võtke MAVENCLAD'i samaaegselt ühegi muu ravimiga. Jätke MAVENCLAD'i ja muude suukaudselt võetavate ravimite võtmise vahele **vähemalt 3 tundi**. MAVENCLAD sisaldab hüdroksüpropüülbetadeksi, millel võivad tekkida maos koostoimed muude ravimitega.

Pidage nõu oma arstiga, kui teid ravitakse või on ravitud:

- ravimitega, mis võivad mõjutada teie vererakke (nt karbamasepiin, mida kasutatakse epilepsia ravimiseks). Arst võib pidada vajalikuks teid tihedamini jälgida;

- teatud tüüpi vaktsiinidega (elusvaktsiinid ja nõrgestatud elusvaktsiinid). Kui teid vaktsineeriti viimase 4...6 nädala jooksul, tuleb MAVENCLAD-ravi edasi lükata. MAVENCLAD-ravi ajal ei tohi neid vaktsiine kasutada. Enne vaktsineerimist peab teie immuunsüsteem olema taastunud ja selle kontrollimiseks tehakse teile vereanalüüse;
- dilaseebi, nifedipiini, nimodipiini, reserpiini, tsilostasooli või sulindakiga (kasutatakse südame, kõrge vererõhu, veresoonehaiguste ja põletike ravimiseks) või eltrombopaagiga (kasutatakse veritsusega seotud seisundite ravimiseks). Arst ütleb teile, mida teha, kui peate neid ravimeid kasutama;
- rifampitsiini (kasutatakse teatud tüüpi infektsioonide ravimiseks), naistepuna ürdi (kasutatakse depressiooni ravimiseks) või kortikosteroididega (kasutatakse põletiku allasurumiseks). Arst ütleb teile, mida teha, kui peate neid ravimeid kasutama.

Pidage nõu oma arstiga, kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (nt pille). Te peate MAVENCLAD-ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast viimast annust kasutama lisaks mõnda teist rasestumisvastast meetodit.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke MAVENCLAD'i, kui te olete rase või kavatsete rasestuda. See on oluline, sest MAVENCLAD võib teie last tõsiselt kahjustada.

Rasestumise vältimiseks peate kasutama **efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid** MAVENCLAD-ravi ajal ja 6 kuud pärast MAVENCLAD'i viimase annuse võtmist. **Pidage nõu oma arstiga**, kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (nt pille). Te peate MAVENCLAD-ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast viimast annust kasutama lisaks mõnda teist rasestumisvastast meetodit. Kui te rasestute rohkem kui 6 kuud pärast esimese aasta viimast annust, ei ole ohutusriske oodata, kuid see tähendab, et raseduse ajal ei tohi te MAVENCLAD-ravi saada.

Mehed peavad partneri rasestumise vältimiseks kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid MAVENCLAD'iga ravi ajal ja 6 kuud pärast viimase annuse võtmist.

Arst annab teile nõu sobivate rasestumisvastaste vahendite kohta.

Ärge võtke imetamise ajal MAVENCLAD'i. Kui teie arst otsustab, et MAVENCLAD'i kasutamine on teie jaoks hädavajalik, soovib arst teil ravi ajaks ja vähemalt 1 nädal pärast viimase annuse võtmist imetamise lõpetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

MAVENCLAD ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ega masinate käsitsemise võimet.

MAVENCLAD sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 64 mg sorbitooli ühes tablettis.

3. Kuidas MAVENCLAD'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravikuurid

MAVENCLAD'iga ravi hõlmab **kahte ravikuuri 2 aasta** jooksul. Üks ravikuur hõlmab **2 ravinäädalat** iga raviaasta alguses, mille vahele jääb üks kuu.

Ravinädalal saate te 4 või 5 päeva jooksul 1 või 2 tabletti ööpäevas (vt tabel 1).

Näide. Kui alustate ravi aprilli keskel, võtate tablette järgmiselt.

Tabel 1

1. aasta		2. aasta	
1. ravinädal	1 või 2 tabletti ööpäevas 4 või 5 päeva jooksul aprilli keskel	1. ravinädal	1 või 2 tabletti ööpäevas 4 või 5 päeva jooksul aprilli keskel
2. ravinädal	1 või 2 tabletti ööpäevas 4 või 5 päeva jooksul mai keskel	2. ravinädal	1 või 2 tabletti ööpäevas 4 või 5 päeva jooksul mai keskel

Enne ravikuuri alustamist teeb arst teile vereanalüüsi kontrollimaks, kas teie lümfotsüütide (teatud tüüpi valged vererakud) sisaldus on normivahemikus. Vastasel juhul lükatakse teie ravi edasi.

Kui olete 2 aasta jooksul 2 ravikuuri lõpetanud, jätkab arst teie tervise jälgimist veel 2 aasta jooksul, mil te ei pea ravimit võtma.

Annus

1. Teile määratakse kehakaalu alusel igaks ravinädalaks õige arv tablette, nagu näidatud tabelis 2.
2. Õige arvu tablettide saamiseks vajate ühte või mitut pakendit.
3. Ravimivaru kättesaamisel kontrollige, kas olete saanud vajalikul arvul tablette.
4. Leidke alloleva tabeli vasakust veerust rida, kuhu on märgitud teie kehakaal (kg) ja veenduge, et pakendi(te)s on algavaks ravinädalaks vajalik arv tablette.
5. Kui pakendi(te)s olevate tablettide arv erineb arvust, mis on märgitud teie kehakaalu juurde allolevas tabelis, teatage sellest oma arstile.
6. Pange tähele, et mõne kehakaaluvahemiku puhul võib tablettide arv nädalati erineda.

Näide. Kui te kaalute 85 kg ja alustate esimest ravinädalat, antakse teile 8 tabletti.

Tabel 2

Kehakaal	Võetavate tablettide arv			
	1. aasta ravikuur		2. aasta ravikuur	
	1. ravinädal	2. ravinädal	1. ravinädal	2. ravinädal
Alla 40 kg	Arst määrab võetavate tablettide arvu			
40 kuni alla 50 kg	4	4	4	4
50 kuni alla 60 kg	5	5	5	5
60 kuni alla 70 kg	6	6	6	6
70 kuni alla 80 kg	7	7	7	7
80 kuni alla 90 kg	8	7	8	7
90 kuni alla 100 kg	9	8	9	8
100 kuni alla 110 kg	10	9	10	9
110 kg ja rohkem	10	10	10	10

Kuidas ravimit võtta

Võtke tablett (tabletid) iga päev ligikaudu samal kellaajal. Neelake need alla koos veega ja ilma närimata. Te ei pea võtma tablette söögiaegadel. Te võite võtta neid nii toidukordade ajal kui ka nende vahel.

Lugege selle pakendi infolehe lõpus olevaid üksikasjalikke juhiseid lastekindla pakendi käsitlemise ja pakendis olevate tablettide võtmise kohta.

Oluline

- Enne tableti (tablettide) käsitlemist veenduge, et teie käed on kuivad.
- Lükake tablett (tabletid) läbi blistri ja neelake viivitamatult alla.
- Ärge jätke tabletti (tablette) lahtiselt millegi peale, nt lauale, ega hoidke neid käes kauem kui ravimi võtmiseks vajalik.
- Kui tablett pannakse millegi peale või kui see läheb katki ning selle tükid kukuvad blistrist välja, tuleb antud piirkond hoolikalt puhtaks pesta.
- Pärast tablettide käsitlemist tuleb käed hoolikalt puhtaks pesta.
- Kui kaotate mõne tableti, küsige nõu oma arstilt.

Ravinädala kestus

Olenevalt määratud tablettide koguarvust, peate neid võtma igal ravinädalal 4 või 5 päeva jooksul. Tabelis 3 on näidatud, kui palju tablette (1 või 2 tabletti) te peate iga päev võtma. Kui teie ööpäevane annus on 2 tabletti, peate need võtma korraga.

Näide. Kui peate võtma 8 tabletti, siis võtate 1. päeval, 2. päeval ja 3. päeval **2 tabletti** ning 4. päeval ja 5. päeval **1 tabletti**.

Tabel 3

Tablettide koguarv ühe ravinädala kohta	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev	5. päev
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

Kui te võtate MAVENCLAD'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud tablette rohkem, kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti poole. Arst otsustab, kas peate ravi lõpetama või mitte.

MAVENCLAD'i üleannustamise kohta on andmed piiratud. On teada, et mida rohkem te ravimit võtate, seda madalamale võib langeda lümfotsüütide hulk teie organismis. Selle tagajärjel võib tekkida lümfopenia (vt lõik 4).

Kui te unustate MAVENCLAD'i võtta

Kui annus jääb võtmata ja see meenub võtmise päeval	Kui annus jääb võtmata ja see meenub alles järgmisel päeval
Võtke ununenud annus samal päeval.	Ununenud annust ei tohi võtta koos järgmise plaanilise annusega. Võtke ununenud annus järgmisel päeval ja pikendage ravinädala kestust vastava arvu päevade võrra.

Näide. Kui 3. päeva annus jääb võtmata ja see meenub teile 4. päeval, võtke 3. päeva annus 4. päeval ja pikendage ravinädala kestust ühe päeva võrra. Kui teil jääb võtmata kaks järjestikust annust (nt 3. ja 4. päeva annused), võtke ununenud annused järgmisel kahel päeval (üks annus päevas) ja pikendage ravinädalat kahe päeva võrra.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised või muutuda tõsisteks

Lümfopeenia ja vöötohatis (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Kõige olulisem kõrvaltoime on vere valgeliblede, mida nimetatakse lümfotsüütideks, arvu vähenemine (**lümfopeenia**), mida esineb väga sageli ning mis võib olla raskekujuline. Lümfopeenia võib suurendada nakkushaiguste tekkeriski. MAVENCLAD'i kasutamisel sageli esinev nakkus on **vöötohatis**.

Teatage kohe oma arstile, kui teil on vöötohatise sümptomid, nt terava valu vööndid ja villiline lööve, tüüpiliselt ülakeha või näo ühel küljel. Muud sümptomid võivad olla peavalu, põletustunne, kihelus, naha tuimus või sügelus kahjustunud piirkonnas, üldine halb enesetunne või palavikutunne nakkuse varajases staadiumis.

Vöötohatist tuleb ravida ja vajalikuks võib osutada MAVENCLAD-ravi peatamine kuni infektsiooni taandumiseni.

Maksaga seotud probleemid (aeg-ajalt, võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Teatage kohe oma arstile, kui teil esinevad sellised sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus (kurnatus), söögiisu kadumine, naha või silmade kollasus (kollatõbi) või tume uriin. Võimalik, et ravi MAVENCLAD'iga tuleb lõpetada või katkestada.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage – võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- külmavillid (huuleherpes)
- lööve
- juuste väljalangemine
- teatud vere valgeliblede (neutrofiilid) arvu vähenemine
- allergilised reaktsioonid, sh sügelus, nõgestõbi, lööve ja huulte, keele- või näoturset

Väga harv – võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st

- tuberkuloos

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MAVENCLAD'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud papptaskule ja karbile pärast „EXP/Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MAVENCLAD sisaldab

- Toimeaine on kladribiin. Üks tablett sisaldab 10 mg kladribiini.
- Teised koostisosad on hüdroksüpropüülbetadeks, sorbitool ja magneesiumstearaat.

Kuidas MAVENCLAD välja näeb ja pakendi sisu

MAVENCLAD'i tabletid on valged ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „C” ja teisel küljel „10”. Iga pakend sisaldab 1, 4, 5, 6, 7 või 8 tabletti blistris, mis on suletud papptaskusse ja fikseeritud lastekindlasse karpi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud .

Muud teabeallikad

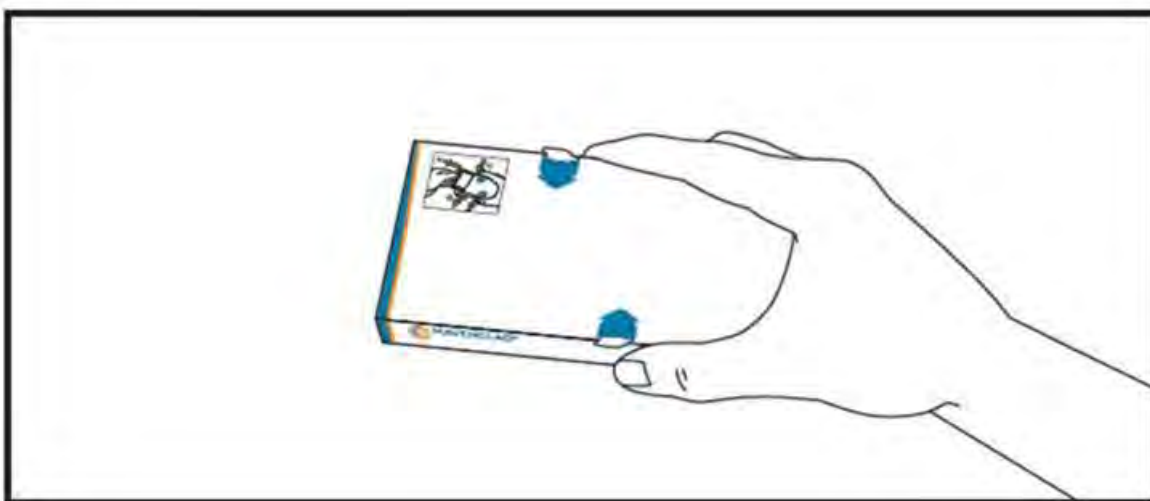
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Üksikasjalik juhend MAVENCLAD'i 10 mg tablettide võtmiseks

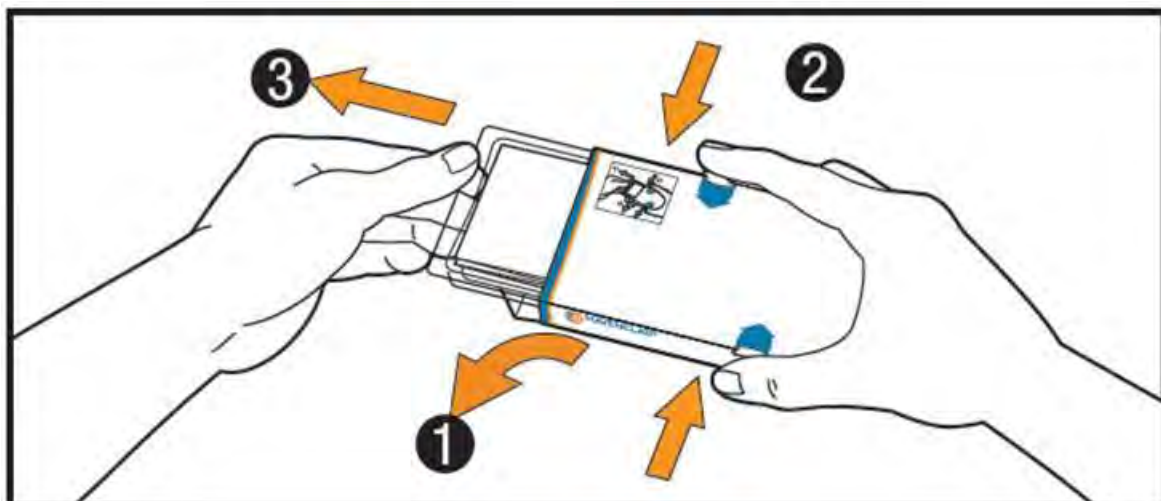
MAVENCLAD on pakitud taassuletavasse lastekindlasse karp, mida tuleb hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Järgnevalt on antud üksikasjalikud juhised pakendi käsitlemiseks ja MAVENCLAD'i tablettide võtmiseks. Veenduge, et teaksite, mitu tabletti pakendis on. Täiendavad juhised leiate pakendi infolehest.



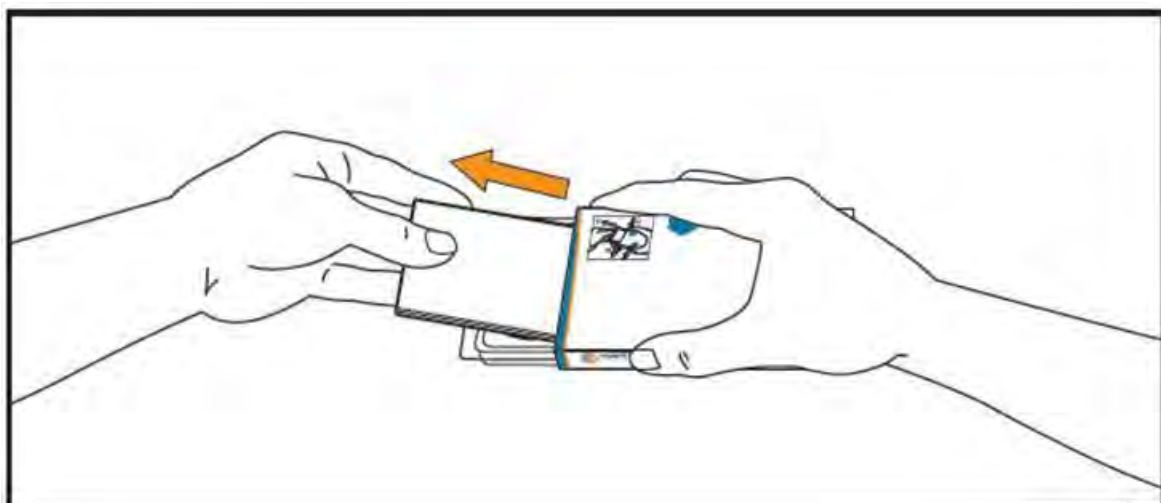
1. Enne tableti (tablettide) võtmist veenduge, et teie käed on puhtad ja kuivad ning pange valmis klaas vett.



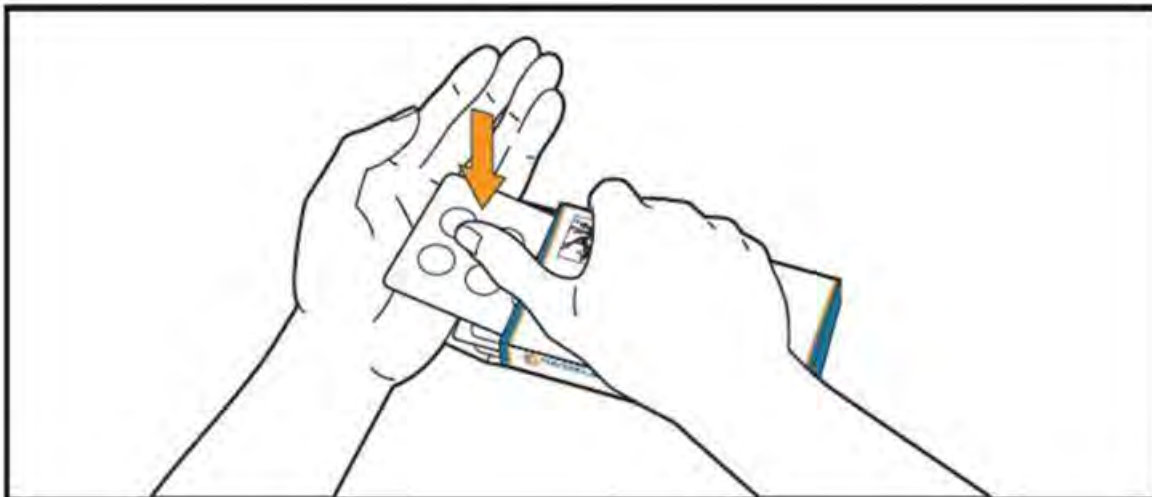
2. Võtke karp kätte, nii et avamisjuhised on ülevalpool.



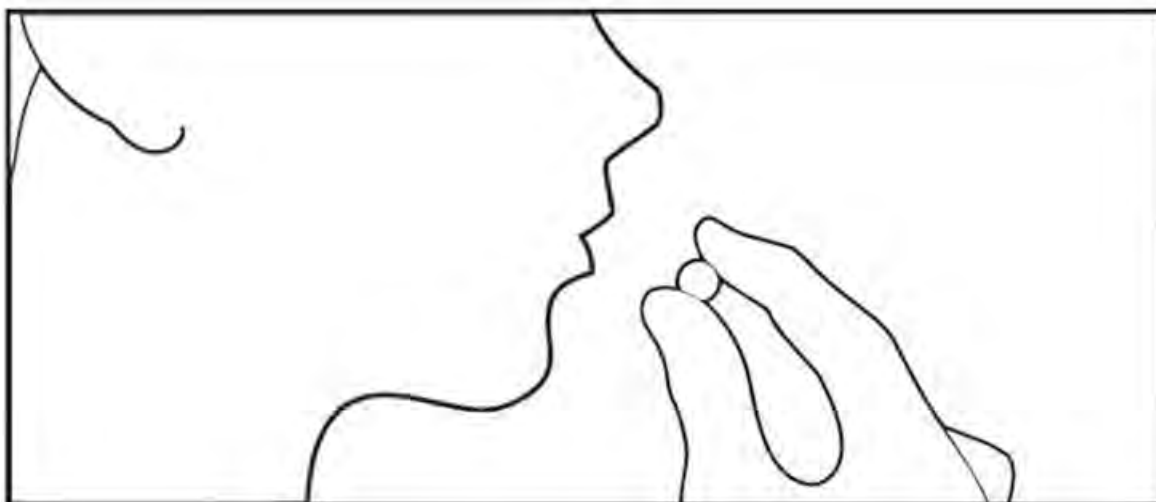
3. (1) Avage karp vasakust otsast.
(2) Vajutage nimetissõrme ja pöidlaga karbi küljel olevad haagid korraga sissepoole ja hoidke neist kinni.
(3) Tõmmake alus nii kaugele välja kui võimalik. **Ettevaatust!** Ärge tõmmake alust karbist välja.



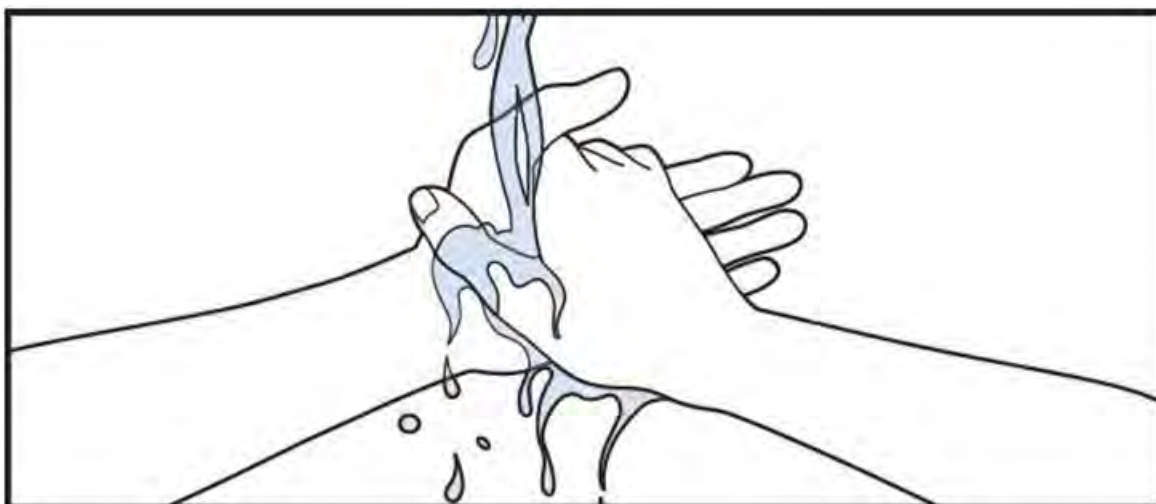
4. Võtke pakendi infoleht karbist välja. Lugege kindlasti kogu pakendi infoleht, sh käesolevad üksikasjalikud juhised, otsast lõpuni läbi ja pange see kindlasse kohta.



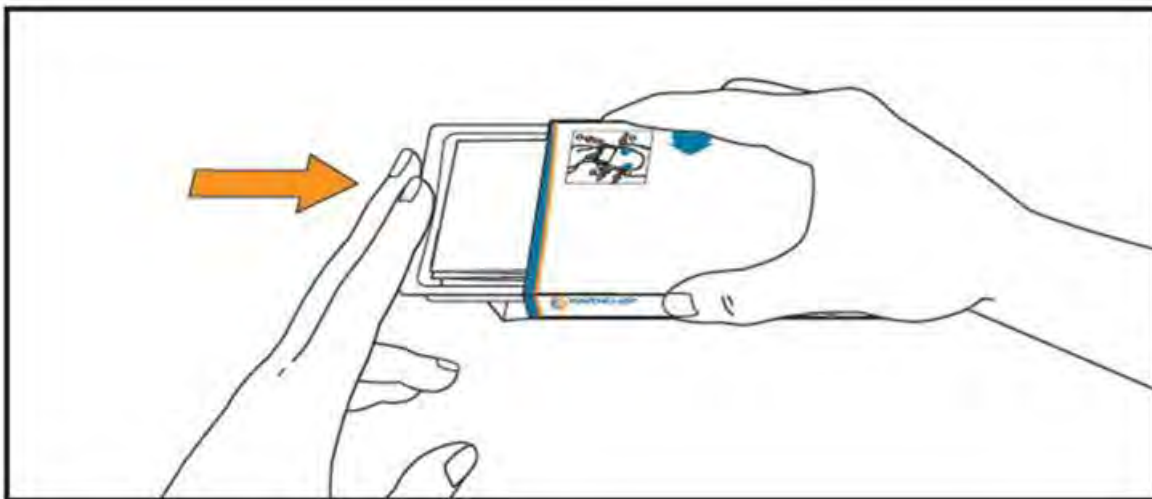
5. Tõstke blister üles, lükates seda sõrmega läbi alusel oleva ava. Pange oma käsi blistri alla ja suruge määratud annuse kohaselt 1 või 2 tabletti oma peopessa.



6. Neelake tablett (tabletid) koos veega alla. Tabletid tuleb alla neelata tervelt ja ilma närimata ning neil ei tohi lasta suus sulada. Kokkupuude nahaga peab olema võimalikult lühike. Vältige oma nina, silmade ja muude kehaosade puudutamist.



7. Peske käed hoolikalt seebi ja veega.



8. Lükake alus tagasi karpi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Hoidke tabletid blistris kuni järgmise annuse võtmiseni. Ärge suruge tablette blistrist välja. Ärge hoidke tablette muus pakendis.