

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

MAVENCLAD 10 mg tableta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg kladribint tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

64 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Fehér, kerek, mindkét oldalán domború, 8,5 mm átmérőjű tableta, egyik oldalán „C”, másik oldalán „10” bevéséssel ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A MAVENCLAD olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik meghatározott klinikai, illetve radiológiai jellemzők alapján magas aktivitású relapszáló sclerosis multiplex-ben (SM) szenvednek (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a SM kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

#### Adagolás

Az ajánlott kumulatív dózis 3,5 mg/ttkg 2 éven át, amit évente egy kezelési periódusban kell alkalmazni, 1,75 mg/ttkg dózissal. Minden kezelési periódus 2 kezelési hétből áll, az egyik az adott kezelési év első hónapjának kezdetére, a másik pedig az adott kezelési év második hónapjának kezdetére esik. Ha orvosilag szükséges (pl. hogy a limfocitaszám rendeződhessen), a kezelési periódus a 2. évben legfeljebb 6 hónappal elhalasztható. Mindegyik kezelési hét 4 vagy 5 napból áll, melyeken a beteg, testtömegétől függően, 10 mg-ot vagy 20 mg-ot (egy vagy két tableta) kap a készítményből napi egyszeri adag formájában. A részleteket illetően lásd alább az 1. és 2. táblázatot.

A 2 kezelési periódus befejezése után további kladribin-kezelés nem szükséges a 3. és a 4. évben (lásd 5.1 pont). A terápia 4 év eltelte utáni újratekintését nem vizsgálták.

#### A kezelés megkezdésének és folytatásának feltételei

A limfocitaszámnak

- a kezelés 1. évben történő megkezdése előtt normálisnak kell lennie,
- a kezelés 2. évben történő megkezdése előtt legalább 800 sejt/mm<sup>3</sup>-nek kell lennie.

Szükség esetén a 2. évben legfeljebb 6 hónapra elhalasztható a kezelési periódus, hogy a limfocitaszám rendeződhessen. Ha a limfocitaszám rendeződése 6 hónapnál hosszabb időt vesz igénybe, a beteg nem kaphat többé kladribin-tablettát.

#### A dózis elosztása

Az összdózisnak a kezelés 2 éve alatti elosztása az 1. táblázatban látható. Az egyes testtömegtartományok esetén a tabletták darabszáma változhat egyik kezelési hétről a másikra. A 40 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében az orális kladribin alkalmazását nem vizsgálták.

#### **1. táblázat A kladribin adagja kezelési hetenként és a beteg testtömege szerint az egyes kezelési éveken**

Testtömegtartomány kg	Adag mg-ban (a tabletták száma) kezelési hetenként	
	1. kezelési hét	2. kezelési hét
40 – < 50	40 mg (4 tabletta)	40 mg (4 tabletta)
50 – < 60	50 mg (5 tabletta)	50 mg (5 tabletta)
60 – < 70	60 mg (6 tabletta)	60 mg (6 tabletta)
70 – < 80	70 mg (7 tabletta)	70 mg (7 tabletta)
80 – < 90	80 mg (8 tabletta)	70 mg (7 tabletta)
90 – < 100	90 mg (9 tabletta)	80 mg (8 tabletta)
100 – < 110	100 mg (10 tabletta)	90 mg (9 tabletta)
110 és felette	100 mg (10 tabletta)	100 mg (10 tabletta)

A 2. táblázat azt mutatja, hogy a kezelési hetenként alkalmazandó tabletták összesített száma hogyan oszlik el az egyes napok között. A napi kladribin-adagokat minden kezelési héten 24 órás időközönként ajánlott bevenni, minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban. Ha a napi adag két tablettából áll, akkor a két tablettát egyszerre, egy adagként kell bevenni.

#### **2. táblázat A hét egyes napjain alkalmazandó tabletták száma**

A tabletták összesített száma hetenként	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap
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

A kihagyott adagot be kell venni, amint a betegnek eszébe jut, még aznap, a kezelési ütemterv szerint.

A kihagyott adagot tilos a soron következő adaggal együtt bevenni a következő napon. Egy adag kihagyása esetén a betegnek másnap kell bevennie a kihagyott adagot, és az aktuális kezelési hetet egy nappal meg kell hosszabbítani. Ha két egymást követő adag marad ki, akkor ugyanez a szabály érvényes, és a kezelési hét két nappal lesz hosszabb.

#### Egyéb orális gyógyszerek egyidejű alkalmazása

Azon a néhány napon, amikor a kladribint be kell venni, minden egyéb szájon át alkalmazott gyógyszert legalább 3 órás különbséggel ajánlott bevenni a MAVENCLAD-hoz képest (lásd 4.5 pont).

## Különleges betegcsoportok

### Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegekkel nem végeztek célzott vizsgálatokat.

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance: 60-89 ml/perc) nem tartják szükségesnek a dózis módosítását (lásd 5.2 pont).

A biztonságosságot és a hatásosságot középsúlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem igazolták. Ezért a kladribin ezeknél a betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

### Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekkel nem végeztek vizsgálatokat.

Bár a kladribin eliminációja tekintetében a májfunkció jelentősége elhanyagolhatónak tekinthető (lásd 5.2 pont), adatok hiányában az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. A kladribin alkalmazása középsúlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh-pontszám > 6) betegeknél nem javasolt.

### Idősek

A kladribin időskorú betegeknél történő alkalmazásakor óvatosság ajánlott, mivel figyelembe kell venni a csökkent máj- vagy veseműködés, a kísérőbetegségek és más gyógyszeres kezelések potenciálisan nagyobb gyakoriságát.

### Gyermekek és serdülők

A MAVENCLAD biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A MAVENCLAD szájon át történő alkalmazásra szolgál. A tablettát vízzel kell bevenni, és szétrágás nélkül kell lenyelni. A tablettát táplálékbeviteltől függetlenül bevehető.

Mivel a tablettát nem rendelkezik bevonattal, ezért a buboréksomagolásból történő eltávolítás után azonnal le kell nyelni, és nem szabad különböző felületeken állni hagyni, vagy az adagoláshoz szükséges időnél hosszabban a tablettával érintkezni. Ha a tablettát valamilyen felületen marad, illetve ha törött vagy darabos tablettát kerül ki a buboréksomagolásból, akkor az adott felületet alaposan le kell mosni.

A beteg csak száraz kézzel nyúlhat a tablettához, és utána alaposan kezét kell mosnia.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzés.

Aktív krónikus fertőzés (tuberculosis vagy hepatitis).

A kladribin alkalmazásának megkezdése immunkompromittált betegeknél, beleértve azokat a betegeket is, akik aktuálisan immunszuppresszív vagy myeloszuppresszív kezelésben részesülnek (lásd 4.5 pont).

Aktív rosszindulatú daganatos betegség.

Közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 60 ml/perc) (lásd 5.2 pont).

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Hematológiai monitorozás

A kladribin hatásmechanizmusához szorosan kapcsolódik a limfocitaszám csökkenése. A limfocitaszámra gyakorolt hatás dóziszfüggő. A klinikai vizsgálatok során megfigyelték még a kiindulási értékhez képest a neutrofilszám, a vörösvértestszám, a hematokrit érték, a hemoglobinszint, illetve a vérlemezkeszám csökkenését is, bár ezek a paraméterek általában a normális értékhatárokon belül maradtak.

Additív hematológiai mellékhatásokra lehet számítani akkor, ha a kladribint a hematológiai profilt befolyásoló egyéb hatóanyagok előtt vagy azokkal egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

A limfocitaszámot meg kell határozni

- a kezelés 1. évben történő megkezdése előtt,
- a kezelés 2. évben történő megkezdése előtt,
- minden kezelési évben a kezelés megkezdése után 2 és 6 hónappal. Ha a limfocitaszám 500 sejt/mm<sup>3</sup> alatt van, aktívan ellenőrizni kell azt, amíg az értékek újra meg nem emelkednek.

A beteg limfocitaszámán alapuló terápiás döntésekkel kapcsolatban lásd a 4.2 pontot, valamint alább a „Fertőzések” alpontot.

##### Fertőzések

A kladribin csökkentheti a szervezet immunvédekezését, és növelheti a fertőzések valószínűségét. A kladribin-kezelés megkezdése előtt a HIV-fertőzés, az aktív tuberculosis és az aktív hepatitis lehetőségét ki kell zárni (lásd 4.3 pont).

A látens fertőzések, mint például a tuberculosis vagy a hepatitis aktiválódhatnak. Ezért a terápia 1. évben és 2. évben történő megkezdése előtt szűrővizsgálatot kell végezni a látens fertőzések, különösen a tuberculosis, valamint a hepatitis B és C kizárására. A MAVENCLAD-kezelés megkezdését el kell halasztani, amíg a fertőzés megfelelő kezelése meg nem történt.

A kladribin-kezelés elhalasztása akut fertőzés fennállása esetén is megfontolandó a fertőzés teljes megfékezéséig.

Különös figyelmet kell fordítani azokra a betegekre, akiknek a kórelőzményében nem szerepel *Varicella zoster* vírus expozíció. Az antitest-negatív betegeket a kladribin-terápia megkezdése előtt ajánlott beoltani. A MAVENCLAD-kezelés megkezdését 4-6 héttel el kell halasztani, hogy a védőoltás teljes mértékben kifejthesse hatását.

A kladribin-kezelésben részesülő betegeknél magasabb volt a *Herpes zoster* előfordulási gyakorisága. Ha a limfocitaszám 200 sejt/mm<sup>3</sup> alá esik, a 4. súlyossági fokú lymphopenia időtartama alatt megfontolandó herpes elleni prophylaxis alkalmazása a szokásos helyi gyakorlatnak megfelelően (lásd 4.8 pont).

Az 500 sejt/mm<sup>3</sup> alatti limfocitaszámú betegeknél aktívan ellenőrizni kell a fertőzésekre, különösen a *Herpes zoster*re utaló panaszok és tünetek előfordulását. Ha ilyen panaszok és tünetek lépnek fel, fertőzés elleni kezelést kell megkezdni a klinikai helyzetnek megfelelően. A fertőzés megfelelő rendeződéséig megfontolható a MAVENCLAD-kezelés megszakítása vagy elhalasztása.

Hajas sejtes leukaemia miatt más kezelési rend szerint parenteralis kladribinnel kezelt betegeknél progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML) eseteiről számoltak be.

Noha a kladribin-tablettával egyetlen PML esetet sem jelentettek, a kladribin-tablettával való kezelés megkezdése előtt kiindulási mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálatot (MR) kell végezni (általában 3 hónapon belül).

### Rosszindulatú daganatos betegségek

Klinikai vizsgálatokban nagyobb gyakorisággal figyelték meg rosszindulatú daganatos betegségek előfordulását a kladribinnel kezelt betegeknél, mint azoknál a betegeknél, akik placebót kaptak (lásd 4.8 pont).

A MAVENCLAD aktív rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő SM-es betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A kezelés megkezdése előtt egyéni előny-kockázat értékelést kell végezni azoknál a betegeknél, akiknél korábban rosszindulatú daganatos betegség fordult elő. A kladribinnel kezelt betegek számára javasolt a rákszűrésekre vonatkozó szokásos irányelvek követése.

### Májfunkció

Májkárosodást (súlyos eseteket is beleértve) jelentettek nem gyakori előfordulással a MAVENCLAD-dal kezelt betegeknél.

A MAVENCLAD-dal való kezelés megkezdése előtt fel kell venni a beteg átfogó kórtörténetét a korábbi, egyéb gyógyszerek okozta májkárosodással, valamint a fennálló májbetegségekkel kapcsolatban. Meg kell vizsgálni a betegek szérum aminoszén-aminotranszferáz, alkalikus foszfatáz és összbilirubin-szintjét a kezelés elindítása előtt az 1. és 2. évben. A kezelés alatt a májenzimek és a bilirubin szintjét ellenőrizni kell a klinikai jelek és tünetek alapján.

Ha a betegnél klinikai jelek alakulnak ki, beleértve a magyarázat nélküli májenzimszint-emelkedéseket vagy a májelégtelenségre utaló tüneteket (pl. magyarázat nélküli hányinger, hányás, gyomortáji fájdalom, fáradtság, anorexia vagy sárgaság és/vagy sötét vizelet), akkor sürgősen meg kell mérni a szérum transzamináz-, valamint bilirubin szinteket. Szükség esetén fel kell függeszteni vagy le kell állítani a MAVENCLAD-kezelést.

### Fogamzásgátlás

A kezelés 1. évben és 2. évben történő megkezdése előtt egyaránt tanácsadás szükséges a fogamzóképes korú nők és nemzöképes férfiak számára a magzatra nézve fennálló súlyos kockázat lehetőségét és a hatékony fogamzásgátlás szükségességét illetően (lásd 4.6 pont).

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlás alkalmazásával védekezniük kell a teherbeesés ellen a kladribin-kezelés alatt, valamint az utolsó dózis után még legalább 6 hónapig (lásd 4.5 pont).

A férfi betegeknél a kladribin-kúra alatt, valamint az utolsó dózis után még legalább 6 hónapig óvintézkedéseket kell tenniük női partnerük teherbe esésének megelőzése érdekében.

### Vértranszfúzió

Vértranszfúzióra szoruló betegeknél a beadás előtt javasolt a sejtes elemek besugárzása a transzfúzió kapcsán fellépő graft-versus-host betegség megelőzése érdekében. Hematológiai konzílium javasolt.

## Váltás kladribin-kezelésre, illetve kladribin-kezelésről

Azoknál a betegeknél, akiket korábban immunmoduláns vagy immunszuppresszív gyógyszerekkel kezeltek, a kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni a másik gyógyszer hatásmechanizmusát és hatástartamát. Az immunrendszerre gyakorolt potenciálisan additív hatást akkor is figyelembe kell venni, amikor ilyen gyógyszereket a kezelés után alkalmaznak (lásd 4.5 pont).

Másik SM-gyógyszerről történő váltás esetén kiindulási MR-vizsgálatot kell végezni (lásd fent a „Fertőzések” című alpontot).

## Májkárosodás

Bár a kladribin eliminációja tekintetében a májfunkció jelentősége elhanyagolhatónak tekinthető (lásd 5.2 pont), adatok hiányában a kladribin alkalmazása közepesúlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh-pontszám > 6) betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont).

## Szorbit

Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni.

A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Ez a gyógyszer hidroxipropilbetadexet tartalmaz, amely más gyógyszerekkel komplexet képezhet, esetlegesen megnövelve ezáltal az adott készítmény biohasznosulását (különösen alacsony oldékonyságú gyógyszerek esetében). Ezért azon a néhány napon, amikor a kladribint be kell venni, minden egyéb szájon át alkalmazott gyógyszert legalább 3 órával különbséggel ajánlott bevenni a MAVENCLAD-hoz képest.

## Immunszuppresszív gyógyszerek

A kladribin-kezelés megkezdése az immunrendszerre kifejtett additív hatások kockázata miatt ellenjavallt immunkompromittált betegeknél, beleértve azokat a betegeket is, akik aktuálisan például metotrexáttal, ciklofoszfamiddal, ciklosporinnal vagy azatioprinnel végzett immunszuppresszív vagy myeloszuppresszív kezelésben részesülnek, vagy hosszú távon kortikoszteroidokat alkalmaznak (lásd 4.3 pont).

Szisztémás kortikoszteroidokkal végzett akut, rövid távú kezelés alkalmazható a kladribin-kezelés ideje alatt.

## Egyéb betegségmódosító gyógyszerek

A kladribin együttes alkalmazása béta-interferonnal a lymphopenia fokozott kockázatához vezet. A kladribin biztonságosságát és hatásosságát az SM kezelésére szolgáló egyéb betegségmódosító gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva nem igazolták. Az egyidejű kezelés nem javasolt.

## Hematotoxikus gyógyszerek

A kladribin okozta limfocitaszám-csökkenés miatt additív hematológiai mellékhatások várhatóak, ha a kladribint a hematológiai profilt befolyásoló egyéb szerek (pl. karbamazepin) előtt vagy azokkal egyidejűleg alkalmazzák. Ilyen esetekben a hematológiai paraméterek gondos ellenőrzése javasolt.

## Élő vagy élő, attenuált vakcinák

A kezelést az aktív vakcinafertőzés kockázata miatt élő vagy élő, attenuált vakcinákkal végzett oltást követő 4-6 héten belül nem szabad megkezdeni. Az élő vagy élő, attenuált vakcinákkal végzett oltás kerülendő a kladribin-kezelés alatt és után, amíg a beteg fehérvérsejtszáma vissza nem tér a normál tartományba.

## Erős hatású ENT1, CNT3 és BCRP transzporter gátlók

Úgy tűnik, hogy a kladribin felszívódásának szintjén az egyetlen elképzelhető, klinikailag releváns interakciós út az emlőrák rezisztencia fehérje (BCRP vagy ABCG2). A BCRP gyomor-bél rendszerben történő gátlása növelheti a kladribin orális biohasznosulását és a szisztémás expozícióját. Az ismert BCRP-inhibitorok – amelyek a BCRP-szubsztrátok farmakokinetikáját *in vivo* 20%-kal képesek módosítani – közé tartozik az eltrombopag.

*In vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a kladribin szubsztrátja az ekvilibratív nukleozid (ENT1) és a koncentratív nukleozid (CNT3) transzportfehérjéknek. Ennek megfelelően a kladribin biohasznosulását, intracelluláris eloszlását és renális eliminációját elméletileg befolyásolhatják az erős hatású ENT1 és CNT3 transzporter gátlók, például a dilazep, a nifedipin, a nimodipin, a cilosztazol, a szulindak vagy a rezerpin. Ugyanakkor a kladribin-expozíció esetleges megváltozásában megnyilvánuló nettó hatásokat nehéz megjósolni.

Bár ezen interakciók klinikai relevanciája nem ismert, a 4-5 napos kladribin-kezelés ideje alatt ajánlott elkerülni az erős hatású ENT1-, CNT3- vagy BCRP-gátlók együttes alkalmazását. Amennyiben ez nem lehetséges, az egyidejű alkalmazáshoz másik gyógyszert kell választani, amely nem, vagy csak minimális ENT1, CNT3 vagy BCRP transzporter gátló tulajdonsággal rendelkezik. Ha ez sem lehetséges, javasolt a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerek adagjait a minimálisan szükségesre csökkenteni, az adagokat több órás különbséggel beadni, és a beteg állapotát gondosan ellenőrizni.

## Erős hatású BCRP és P-gp transzporter induktorok

A BCRP és P-glikoprotein (P-gp) efflux transzporterek erős hatású induktorai által a kladribin biohasznosulására és eloszlására gyakorolt hatást illetően szabályszerű vizsgálatokat nem végeztek. Erős hatású BCRP (pl. kortikoszteroid) vagy P-gp (pl. rifampicin vagy lyukaslevelű orbáncfű) transzporter induktorok együttes alkalmazása esetén figyelembe kell venni a kladribin-expozíció csökkenésének lehetőségét.

## Hormonális fogamzásgátlás

Jelenleg nem ismert, hogy a kladribin csökkenti-e a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Ezért szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek a kladribin-kezelés alatt, valamint az utolsó adag után még legalább 4 héten át mindegyik kezelési évben barrierelvű kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A kezelés 1. évben és 2. évben történő megkezdése előtt egyaránt tanácsadás szükséges a fogamzóképes korú nők és nemzőképes férfiak számára a magzatra nézve fennálló súlyos kockázat lehetőségét és a hatékony fogamzásgátlás szükségességét illetően.

Fogamzóképes korú nőknél a MAVENCLAD-kezelés 1. évben és 2. évben történő megkezdése előtt ki kell zárni a terhesség lehetőségét, és a kladribin-kezelés alatt, valamint az utolsó adag alkalmazását követő legalább 6 hónapon át a teherbeesést hatékony fogamzásgátlás alkalmazásával meg kell előzni. Szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek a kladribin-kezelés alatt, valamint az utolsó adag után még legalább 4 héten át mindegyik kezelési évben barrierelvű kiegészítő



fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.5 pont). Azoknak a nőknek, akik a MAVENCLAD-kezelés alatt teherbe esnek, abba kell hagyniuk a kezelést.

Mivel a kladribin kölcsönhatásba lép a DNS-szintézissel, számítani lehet a humán gametogenesisre gyakorolt káros hatásokra (lásd 5.3 pont). Ezért a férfi betegeknek a kladribin-kúra alatt, valamint az utolsó dózis után még legalább 6 hónapig óvintézkedéseket kell tenniük partnerük teherbe esésének megelőzése érdekében.

#### Terhesség

A DNS-szintézist gátló egyéb anyagokkal kapcsolatban rendelkezésre álló humán tapasztalatok alapján a kladribin terhesség alatt alkalmazva veleszületett fejlődési rendellenességeket idézhet elő. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A MAVENCLAD ellenjavallt terhes nőknél (lásd 4.3 pont).

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a kladribin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A szoptatott csecsemőnél előforduló súlyos mellékhatások lehetősége miatt a szoptatás ellenjavallt a MAVENCLAD-dal végzett kezelés alatt és az utolsó dózist követő 1 héten át (lásd 4.3 pont).

#### Termékenység

Egerekben nem léptek fel a termékenységre vagy az utód szaporodási képességére gyakorolt hatások. Ugyanakkor testicularis hatásokat figyeltek meg egereknél és majmokban (lásd 5.3 pont).

Mivel a kladribin kölcsönhatásba lép a DNS-szintézissel, számítani lehet a humán gametogenesisre gyakorolt káros hatásokra. Ezért a férfi betegeknek a kladribin-kezelés alatt, valamint az utolsó dózis után még legalább 6 hónapig óvintézkedéseket kell tenniük partnerük teherbe esésének megelőzése érdekében (lásd fent).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A MAVENCLAD nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikailag leginkább releváns mellékhatások a lymphopenia (25,6%) és a *Herpes zoster* (3,0%). A *Herpes zoster* előfordulási gyakorisága magasabb volt a 3. vagy 4. súlyossági fokú lymphopenia (< 500-200 sejt/mm<sup>3</sup> vagy < 200 sejt/mm<sup>3</sup>) időszakában ahhoz képest, mint amikor a betegeknél nem állt fenn 3. vagy 4. súlyossági fokú lymphopenia (lásd 4.4 pont).

#### Mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi felsorolásban feltüntetett mellékhatások SM-es betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok összesített adataiból származnak, melyek során orális kladribint alkalmaztak monoterápiában, 3,5 mg/ttkg-os kumulatív dózisban. Az ezen vizsgálatokból származó biztonságossági adatbázis 923 beteget tartalmaz. A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során azonosított mellékhatásokat csillag [\*] jelöli.

Az alábbi meghatározások vonatkoznak a gyakorisággal kapcsolatos terminológiára a továbbiakban: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), valamint a gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

#### Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Gyakori: Ajakherpesz, dermatomalis *Herpes zoster*.  
Nagyon ritka: Tuberculosis (lásd 4.4 pont).

#### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Lymphopenia.  
Gyakori: A neutrofilszám csökkenése.

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Hyperszenzitivitás\*, beleértve a pruritust, csalánkiütést, bőrkiütést vagy ritkán az angioödémát.

#### Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: Májkárosodás\*.

#### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: Bőrkiütés, alopecia.

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### Lymphopenia

Klinikai vizsgálatokban a kladribin 3,5 mg/ttkg-os kumulatív dóziséval monoterápiában, 2 éven át kezelt betegek 20-25%-ánál alakult ki átmeneti jellegű 3. vagy 4. súlyossági fokú lymphopenia. 4. súlyossági fokú lymphopeniát a betegek kevesebb, mint 1%-ánál észleltek. A 3. vagy 4. súlyossági fokú lymphopeniát mutató betegek legnagyobb arányát minden évben az első kladribin adag után 2 hónappal észlelték (3. súlyossági fokú lymphopenia a betegek 4,0%-ánál állt fenn az 1. évben és 11,3%-ánál a 2. évben, 4. súlyossági fokú lymphopenia a betegek 0%-ánál állt fenn az 1. évben és 0,4%-ánál a 2. évben). A legtöbb betegnél várhatóan 9 hónapon belül helyreáll a normál limfocitaszám, vagy 1. súlyossági fokúra rendeződik a lymphopenia.

A súlyos lymphopenia kockázatának csökkentése érdekében a limfocitaszámot a kladribin-kezelés előtt, alatt és után meg kell határozni (lásd 4.4 pont), és be kell tartani a kladribin-kezelés megkezdésére, illetve folytatására vonatkozó szigorú kritériumokat (lásd 4.2 pont).

##### Roszzindulatú daganatok

Szájon át adott kladribin 3,5 mg/ttkg-os kumulatív dóziséval kezelt betegek klinikai vizsgálatait és hosszú távú utánkövetése során gyakrabban figyelték meg rosszzindulatú daganatok kialakulását a kladribinnel kezelt betegeknél (10 esemény 3414 betegévre vetítve [0,29 esemény 100 betegévenként]) azokhoz képest, akik placebót kaptak (3 esemény 2022 betegévre vetítve [0,15 esemény 100 betegévenként]) (lásd 4.4 pont).

## Hyperszenzitivitás

Szájon át adott kladribin 3,5 mg/ttkg-os kumulatív dózisával kezelt betegek klinikai vizsgálatainak során gyakrabban figyeltek meg súlyos hyperszenzitivitási reakciókat a kladribinnel kezelt betegeknél (11,8%), azokhoz képest, akik placebót kaptak (8,4%). Súlyos hyperszenzitivitási reakciókat figyeltek meg a kladribinnel kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a placebót kapó betegek közül egynél sem. Hyperszenzitivitási reakciók miatt állították le a kezelést a kladribinnel kezelt betegek 0,4%-ánál, és a placebót kapott betegek 0,3%-ánál.

## Májkárosodás

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során, nem gyakori előfordulással májkárosodást – súlyos eseteket, illetve a kezelés leállításához vezető eseteket is – jelentettek a MAVENCLAD alkalmazásával egyidőben.

A szérumtranszamináz-szintek, a normál érték felső határát (ULN) általában több mint 5-szörösen meghaladó, átmeneti emelkedése jelentkezett. Elszigetelt esetekben a szérumtranszamináz-szintek a normál érték felső határát (ULN) akár 40-szeresen meghaladó, átmeneti emelkedését és/vagy tüneti hepatitiszt, átmeneti bilirubinszint-emelkedéssel és sárgasággal, figyeltek meg.

A megjelenésig eltelt idő változó volt, a legtöbb eset az első kezelést követő 8 héten belül jelentkezett (lásd 4.4 pont).

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

A szájon át adott kladribin túladagolásával kapcsolatban kevés a tapasztalat. A lymphopenia ismerten dózisfüggő (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A hematológiai paraméterek különösen szoros ellenőrzése ajánlott azoknál a betegeknél, akiknél kladribin-túladagolás történt.

A kladribin-túladagolás esetén nincs ismert specifikus antidotum. A kezelés gondos megfigyelésből és megfelelő szupportív intézkedések bevezetéséből áll. Szükséges lehet a MAVENCLAD abbahagyásának megfontolása. A gyors és nagyfokú intracelluláris és szöveti eloszlás miatt nem valószínű, hogy a kladribin jelentős mértékben eltávolítható lenne hemodialízissel.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszív szerek, szelektív immunszuppresszív szerek,  
ATC kód: L04AA40

#### Hatásmechanizmus

A kladribin a dezoxiadenozin nukleozid analógja. A puringyűrűben egy klórszubsztitúció védi a kladribint az adenzin-dezamináz általi lebontástól, megnövelve a kladribin prodrug intracelluláris tartózkodási idejét. A kladribin későbbi foszforilációja az aktív 2-klór-dezoxi-adenozin (Cd-ATP) trifoszfát formává különösen hatékonyan megy végbe a limfocitákban az állandóan magas dezoxi-citidin-kináz (DCK) és a viszonylag alacsony 5'-nukleotidáz (5'-NTáz) -szint miatt. A magas DCK/5'-NTáz arány elősegíti a Cd-ATP akkumulációját, különösen hajlamosítva ezzel a limfocitákat

a sejthalálra. Az alacsonyabb DCK/5'-NTáz arány miatt a csontvelőből származó egyéb sejtek a limfocitáknál kevésbé érintettek. A DCK a sebesség-meghatározó enzime a kladribin prodrug aktív trifoszfát formává történő átalakulásának, ami az osztódó és nem osztódó T- és B-sejtek szelektív depléciójához vezet.

A Cd-ATP apoptózist kiváltó elsődleges hatásmechanizmusa a DNS-szintézisre és a mitokondriális funkcióra kifejtett közvetlen és közvetett hatásokat foglal magában. Az osztódó sejtekben a Cd-ATP a ribonukleotid-reduktáz gátlása útján megzavarja a DNS-szintézist, és a dezoxi-adenozin-trifoszfáttal verseng a DNS-polimerázok által a DNS-be történő beépítésért. A nyugvó sejtekben a kladribin a DNS egyszálú töréseit, a nikotinamid-adenin-dinukleotid gyors felhasználását, ATP-depléciót és sejthalált idéz elő. Bizonyíték van arra, hogy a kladribin a nem osztódó sejtek citoszoljába citokróm c-t és apoptózisindukáló faktorokat felszabadítva közvetlen kaspázdependens és -independens apoptózist képes előidézni.

Az SM kóroktana események összetett láncolatát foglalja magában, amelyben a különböző típusú immunsejtek, köztük az autoreaktív T- és B-sejtek játszanak kulcsszerepet. Nem teljesen tisztázott, hogy SM-ben milyen mechanizmussal fejt ki terápiás hatásait a kladribin, de a B- és T-limfocitákra gyakorolt fő hatás vélhetően az SM-ben központi szerepet játszó immunkaszkad megszakítása.

A DCK és az 5'-NTáz expressziós szintje tekintetében a különböző immunsejtaltípusok között fennálló különbségek magyarázhatják az immunsejtek kladribin iránti eltérő érzékenységet. A különböző expressziós szintek miatt a veleszületett immunrendszer sejtjei kevésbé érintettek, mint az adaptív immunrendszer sejtjei.

#### Farmakodinámiás hatások

A kladribinről kimutatták, hogy hosszan tartó hatásokat fejt ki elsősorban a limfocitákat és az SM kórélettani folyamataiban szerepet játszó autoimmun folyamatokat célozva.

A különböző vizsgálatokban 3. vagy 4. súlyossági fokú lymphopeniában ( $< 500-200$  sejt/mm<sup>3</sup> vagy  $< 200$  sejt/mm<sup>3</sup>) szenvedő betegeket minden évben az első kladribin-adag beadása után 2 hónappal figyeltek meg legnagyobb arányban, ami azt jelzi, hogy a kladribin plazmakoncentrációjának kialakulása után a maximális hematológiai hatás késéssel jelentkezik.

A különböző klinikai vizsgálatokban a 3,5 mg/ttkg-os javasolt kumulatív adaggal kapcsolatban keletkezett adatok alapján a kladribin első adagja után a medián limfocitaszám a 84. hétre (körülbelül 30 héttel a kladribin utolsó adagjának alkalmazása után) fokozatosan helyreáll a normál tartományba. A limfocitaszám a betegek több mint 75%-ánál a kladribin első adagjának beadásától számított 144. hétre (a kladribin utolsó adagjának beadása után körülbelül 90 héttel) visszatért a normál tartományba.

Orális kladribinnel végzett kezelés a keringő CD4+ és CD8+ T-sejtek számának gyors csökkenéséhez vezet. A CD8+ T-sejtek számának csökkenése kevésbé kifejezett, és gyorsabban áll helyre, mint a CD4+ T-sejtek száma, ami átmenetileg csökkent CD4/CD8-arányt eredményez. A kladribin csökkenti a CD19+ B-sejtek és a CD16+/CD56+ természetes ölüsejtek számát, amelyek szintén gyorsabban rendeződnek, mint a CD4+ T-sejtek.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### Relapszáló-remittáló SM

A kladribin hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (CLARITY) értékelték 1326, relapszáló-remittáló SM-ben szenvedő beteg bevonásával. A vizsgálat célja a kladribin hatásosságának placebohoz képest történő értékelése volt az éves relapszusráta (annualised relapse rate, ARR) (elsődleges végpont) csökkentése, a rokkantság progressziójának lassítása, valamint az MR-rel mért aktív léziók számának csökkentése tekintetében.

A betegek a 96 hetes (2 éves) vizsgálati időszakban vagy placebót (n = 437) vagy a kladribin 3,5 mg/ttkg-os (n = 433) vagy 5,25 mg/ttkg-os (n = 456) kumulatív dózisát kapták 2 kezelési periódus formájában alkalmazva. A 3,5 mg/ttkg-os kumulatív dózisa randomizált betegek az első év 1. hetében és 5. hetében kapták meg az első kúrát, és a második év 1. hetében és 5. hetében a második kúrát. Az 5,25 mg/ttkg-os kumulatív dózisa randomizált betegek az első év 9. hetében és 13. hetében további kezelésben részesültek. A betegek többsége a placebocsoportban (87,0%) és a 3,5 mg/ttkg-os (91,9%), illetve az 5,25 mg/ttkg-os (89,0%) kladribin-csoportban egyaránt teljesítette a vizsgálat 96 hetes teljes időszakát.

A bevonás feltétele volt, hogy a betegnél az előző 12 hónapban legalább 1 relapszusnak le kellett zajlania. A teljes vizsgálati populációban a medián életkor 39 év (18-65 év közötti tartomány), a nő-férfi arány hozzávetőlegesen 2:1 volt. A vizsgálatba történő bevonást megelőzően az SM fennállásának átlagos ideje 8,7 év, a Kurtzke-féle, rokkantsági állapotot felmérő bővített skála (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, EDSS) pontszáma alapján meghatározott neurológiai rokkantság medián kiindulási értéke az összes csoport tekintetében 3,0 volt (0-6,0 közötti tartomány). A vizsgálati betegek több mint kétharmada nem kapott korábban betegségmódosító gyógyszert (disease-modifying drug, DMD) az SM-re. A többi beteg korábban interferon-béta-1a-val, interferon-béta-1b-vel, glatiramer-acetáttal vagy natalizumabbal végzett kezelésben részesült.

A 3,5 mg/ttkg-os dózisu kladribin-kezelésben részesülő, pontos-remittáló SM-ben szenvedő betegeknek statisztikailag szignifikáns javulást sikerült elérni az éves relapszusrátában, a 96 héten át relapszusmentes betegek arányában, a 96 héten át tartós rokkantságtól mentes betegek arányában, valamint a 3 hónapos EDSS progresszióig eltelt időben a placebót kapó betegekhez képest (lásd 3. táblázat).

### 3. táblázat: A CLARITY vizsgálat (96 hét) klinikai eredményei

Paraméter	Placebo (n = 437)	Kladribin kumulatív dózisa	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Éves relapszusráta (95% CI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Relatív csökkenés (kladribin vs. placebo)		57,6%	54,5%
96 héten át relapszusmentes betegek aránya	60,9%	79,7%	78,9%
3 hónapos EDSS progresszióig eltelt idő, 10. percentilis (hónap)	10,8	13,6	13,6
Relatív házárd (95% CI)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

\* p < 0,001 a placebóval összehasonlítva

Ezenkívül, a 3,5 mg/ttkg-os kladribin-kezelésben részesülő csoport a vizsgálat teljes 96 hetes időtartama alatt statisztikailag szignifikánsan jobbnak mutatkozott a placebocsoportéhoz képest a T1 Gd+ léziók, aktív T2 léziók és kombinált egyedi léziók számának és relatív méretcsökkenésének tekintetében, amint azt az agyi MR-felvételek igazolták. A kladribinnel kezelt betegeknek a placebocsoporttal összehasonlítva a T1 Gd+ léziók átlagos számának 86%-os relatív csökkenését (a korrigált átlagos szám a 3,5 mg/ttkg-os kladribin-adagot alkalmazó csoport esetében 0,12, míg a placebocsoport esetében 0,91 volt), az aktív T2 léziók átlagos számának 73%-os relatív csökkenését (a korrigált átlagos szám a 3,5 mg/ttkg-os kladribin-adagot alkalmazó csoport esetében 0,38, míg a placebocsoport esetében 1,43 volt), valamint a kombinált egyedi léziók átlagos számának 74%-os relatív csökkenését tapasztalták betegenként és vizsgálatonként (a korrigált átlagos szám a 3,5 mg/ttkg-os kladribin-adagot alkalmazó csoport esetében 0,43, míg a placebocsoport esetében 1,72 volt) (p < 0,001, mindhárom MR-eredményre vonatkozóan).

A 6 hónapos igazolt EDSS progresszióig eltelt idő *post hoc* elemzése a rokkantság progressziójának 47%-os kockázatcsökkenését mutatta a 3,5 mg/ttkg-os kladribin-csoportban a placebóhoz képest (relatív házárd = 0,53, 95% CI [0,36, 0,79], p < 0,05); a placebocsoportban a 245. napon érték el a

betegek a 10. percentilist, a 3,5 mg/ttkg-os kladribin-csoportban pedig egyáltalán nem érték el a vizsgálati időszak alatt.

Amint a fenti 3. táblázatban látható, a magasabb kumulatív dózisok nem jelentettek klinikailag számottevő többletelőnyt, ugyanakkor a  $\geq 3$ . súlyossági fokú lymphopenia magasabb előfordulási gyakoriságával jártak (44,9% az 5,25 mg/ttkg-os csoportban vs. 25,6% a 3,5 mg/ttkg-os csoportban).

A kiterjesztett CLARITY vizsgálatba (CLARITY Extension) azokat a betegeket lehetett bevonni, akik teljesítették a CLARITY vizsgálatot. Ebben a kiterjesztett vizsgálatban 806 beteg kapott vagy placebót vagy 3,5 mg/ttkg-os kumulatív dózisu kladribint (hasonló kezelési rendet alkalmaztak, mint a CLARITY vizsgálatban) a 96 hetes vizsgálati időszakban. A vizsgálat elsődleges célkitűzése a biztonságosság meghatározása volt, míg a hatásossági végpontokat csak feltáró jelleggel értékelték.

A 2 éven át 3,5 mg/ttkg-os adagot kapó betegeknél a relapszusok gyakoriságának és a rokkantság progressziójának lassításában mutatott hatás nagyságrendileg fennmaradt a 3. és 4. évben (lásd 4.2 pont).

#### Hatásosság magas aktivitású betegségben szenvedő betegeknél

*Post hoc* hatásossági alcsoportelemzéseket végeztek az orális kladribin ajánlott, 3,5 mg/ttkg-os kumulatív dózissal kezelt, magas aktivitású betegségben szenvedő betegeknél. Közéjük tartoztak

- azok a betegek, akiknél az előző évben 1 relapszus zajlott, és legalább 1 T1 Gd+ léziójuk vagy 9 vagy több T2 léziójuk volt egyéb DMD-kkel végzett terápia mellett,
- azok a betegek, akiknél az előző évben 2 vagy több relapszus zajlott, függetlenül attól, hogy DMD-kezelés alatt álltak-e vagy sem.

A CLARITY vizsgálat adatainak elemzése során a kezelés relapszusokra gyakorolt, következetesen megmutatkozó hatását figyelték meg: az éves relapszusráta 0,16-0,18 között mozgott a kladribin-csoportokban és 0,47-0,50 között volt a placebocsoportban ( $p < 0,0001$ ). Az általános populációhoz képest nagyobb mértékű hatást figyeltek meg a 6 hónapig tartóan fennálló rokkantság bekövetkezéséig eltelt idő tekintetében, a kladribin ugyanis 82%-kal csökkentette a rokkantság progressziójának kockázatát (relatív házard = 0,18, 95% CI [0,07, 0,47]). Placebo alkalmazása esetén a rokkantság progressziója tekintetében a 16. és 23. hét között a betegek elérték a 10. percentilist, míg a kladribin-csoportokban nem érték el a vizsgálat teljes időtartama alatt.

#### Relapszusokkal járó szekunder progresszív SM

Egy beta-interferon mellé kiegészítésként adott kladribint placebo és beta-interferon kombinációjával összehasonlító alátámasztó vizsgálatban kis számban szekunder progresszív SM-ben szenvedő betegek is részt vettek (26 beteg). Ezeknél a betegeknél a 3,5 mg/kg adagban végzett kladribin-kezelés az éves relapszusráta csökkenését eredményezte placebohoz képest (0,03 vs. 0,30, relatív kockázat: 0,11,  $p < 0,05$ ). A relapszáló-remittáló SM-ben és a relapszusokkal járó szekunder progresszív SM-ben szenvedő betegeknél nem volt különbség az éves relapszusrátában. A rokkantság progressziójára gyakorolt hatást egyik alcsoportban sem sikerült kimutatni.

A CLARITY-vizsgálatból a szekunder progresszív SM-ben szenvedő betegeket kizárták. Ugyanakkor a CLARITY és az ONWARD vizsgálat betegeinek vegyes kohorszán – melyet a szekunder progresszív SM-et igazoló  $\geq 3,5$ -es kiindulási EDSS-pontszám alapján határoztak meg – elvégzett *post hoc* elemzésben a 3 alatti EDSS-pontszámmal rendelkező betegekéhez hasonló csökkenés mutatkozott az éves relapszusrábán.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a MAVENCLAD vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől sclerosis multiplexben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A kladribin egy prodrug, amelynek intracellulárisan foszforilálódnia kell ahhoz, hogy biológiailag aktívvá váljon. A kladribin farmakokinetikáját szájon át és intravénásan történő beadását követően SM-ben és rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegeken, valamint *in vitro* rendszerekben vizsgálták.

### Felszívódás

Szájon át történő alkalmazását követően a kladribin gyorsan felszívódik. 10 mg kladribin beadása a kladribin 22-29 ng/ml közötti átlagos  $C_{max}$ -értékéhez vezetett, amely 80-101 ng×h/ml közötti átlagos AUC-értéknek (különböző vizsgálatokból származó számtani átlag) felel meg.

A kladribin szájon át, éhgyomorra történt bevételekor a medián  $T_{max}$ -érték 0,5 h volt (0,5-1,5 órás tartomány). Magas zsírtartalmú étellel együtt adagolva a kladribin felszívódása elhúzódott (medián  $T_{max}$ -érték 1,5 h, 1-3 órás tartomány), és a  $C_{max}$ -érték (a mértani átlag alapján) 29%-kal csökkent, míg az AUC változatlan maradt. A szájon át alkalmazott 10 mg kladribin biohasznosulása körülbelül 40% volt.

### Eloszlás

Az eloszlási térfogat nagy, ami nagyfokú szöveti eloszlást és intracelluláris felvételt jelez. Vizsgálatok eredményei alapján a kladribin átlagos eloszlási térfogata a 480 és 490 l közötti tartományban mozog. A kladribin plazmafehérjékhez való kötődése 20%-os, és a plazmakoncentrációtól független.

A kladribin biológiai membránokon keresztül történő eloszlását különféle transzportfehérjék segítik elő, köztük az ENT1, a CNT3 és a BCRP.

*In vitro* vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a kladribin-efflux csak minimális mértékben P-gp-függő. A P-gp-inhibitorokkal klinikailag releváns interakciók nem várhatók. A P-gp indukálásának a kladribin biohasznosulására gyakorolt potenciális következményeit szabályszerűen nem vizsgálták.

*In vitro* vizsgálatok a kladribin elhanyagolható mértékű transzportermediált felvételét mutatták a humán májsejtekbe.

A kladribin képes átjutni a vér-agy gáton. Egy rákos betegek bevonásával végzett kis esetszámú vizsgálat hozzávetőlegesen 0,25-ös cerebroszpinális folyadék/plazma koncentrációarányt igazolt.

A kladribin és/vagy foszforilált metabolitjai jelentős mértékben akkumulálódnak és visszamaradnak a humán limfocitákban. *In vitro* az intracelluláris vs. extracelluláris akkumuláció arányát már a kladribin-expozíció után 1 órával 30-40 körülnek találták.

### Biotranszformáció

A kladribin metabolizmusát SM-es betegeknél egy darab 10 mg-os tableta szájon át történő alkalmazását követően, valamint egyetlen, 3 mg-os intravénás dózis beadása után vizsgálták. A szájon át és az intravénásan történő alkalmazás után is az eredeti kladribin-vegyület volt a legnagyobb koncentrációban megtalálható alkotóelem a plazmában és a vizeletben. A 2-klór-adenin metabolit csak kis mennyiségben volt megtalálható a plazmában és a vizeletben is, az anyavegyület orális alkalmazás után a plazmában kialakuló expozíciójának csak  $\leq 3\%$ -áért volt felelős. A többi metabolitot csak nyomokban észlelték a plazmában és a vizeletben.

Hepaticus *in vitro* rendszerekben a kladribin elhanyagolható mértékű metabolizmusát észlelték (legalább 90% a változatlan kladribin volt).

A kladribin nem jelentős szubsztrátja a citokróm P450 enzimeknek, és nem mutat jelentős gátló potenciált a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 és CYP3A4 tekintetében. Ezen enzimek gátlása vagy a genetikai polimorfizmus (például CYP2D6, CYP2C9 vagy CYP2C19) várhatóan nem eredményez klinikailag jelentős hatást a kladribin farmakokinetikájára vagy expozíciójára. A kladribin nem fejt ki klinikailag számottevő indukáló hatást a CYP1A2, CYP2B6 és CYP3A4 enzimekre.

A kladribin a célsejtekbe történő bejutását követően a DCK (valamint a mitokondriumokban megtalálható dezoxiguanozin-kináz) hatására kladribin-monofoszfáttá (Cd-AMP) foszforilálódik. A Cd-AMP ezután tovább foszforilálódik kladribin-difoszfáttá (Cd-ADP), majd kladribin-trifoszfáttá (Cd-ATP). A Cd-AMP defoszforilációját és inaktiválását a citoplazmatikus 5'-NTáz katalizálja. Krónikus myeloid leukaemiában szenvedő betegekkel végzett, a Cd-AMP és Cd-ATP intracelluláris farmakokinetikáját feltáró vizsgálatban a Cd-ATP-koncentráció hozzávetőlegesen a fele volt a Cd-AMP koncentrációjának.

A Cd-AMP intracelluláris felezése ideje 15 h volt. A Cd-ATP intracelluláris felezése ideje 10 h volt.

### Elimináció

A különböző vizsgálatokból származó összesített populációs farmakokinetikai adatok alapján az elimináció medián értéke 22,2 l/h volt a renális clearance és 23,4 l/h a non-renális clearance tekintetében. A renális clearance meghaladta a glomerularis filtrációs rátát, ami a kladribin aktív renális tubuláris szekrécióját jelzi.

A kladribin eliminációjának vesén kívüli része (körülbelül 50%) elhanyagolható mennyiségű májmetabolizmusból és kiterjedt intracelluláris eloszlásból áll, valamint az aktív kladribin hatóanyag (Cd-ATP) a megcélzott intracelluláris kompartmentbe (vagyis a limfocitákba) történő befogásából, amit az intracelluláris Cd-ATP eliminációja követ ezen sejtek életciklusának és eliminációs anyagcsereútjainak megfelelően.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján becsült terminális felezési idő egy átlagos betegnél körülbelül 1 nap. Ez azonban napi egyszeri adagolás után semmilyen gyógyszer-akkumulációt nem eredményez, mivel ez a felezési idő az AUC-nak csak kis részéért felelős.

### Dózis- és időfüggés

A  $C_{max}$ - és AUC-értékek a kladribin tablettá szájon át történő alkalmazását követően dózisarányosan, lineárisan emelkedtek a 3-20 mg-os dózistartományban, ami arra utal, hogy 20 mg-ig terjedő orális dózis felszívódását nem befolyásolja sebesség- vagy kapacitáskorlátozó folyamat.

Ismételt adagolás után nem figyelték meg a kladribin-koncentráció jelentős akkumulációját a plazmában. Nincs arra utaló jel, hogy a kladribin farmakokinetikája ismételt alkalmazást követően időfüggő módon változna.

### Különleges betegcsoportok

A kladribin farmakokinetikájának értékelésére nem végeztek vizsgálatokat SM-ben szenvedő idős vagy gyermekgyógyászati betegeknél, illetve vese- vagy májkárosodásban szenvedő egyéneknél.

Egy populációs kinetikai elemzés azt mutatta, hogy az életkor (18-65 éves tartomány), illetve a nem semmilyen hatást nem gyakorol a kladribin farmakokinetikájára.



## Vesekárosodás

A kladribin renális clearance-e igazoltan függ a kreatinin-clearance-től. Normális veseműködésű, valamint enyhe vesekárosodásban szenvedő betegekkel végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján az enyhe vesekárosodásban ( $CL_{CR} = 60$  ml/perc) szenvedő betegeknél az össz-clearance értéke várhatóan mérsékelten csökken, az expozíció 25%-os növekedését eredményezve.

## Májkárosodás

A kladribin eliminációjának szempontjából a májfunkció szerepe elhanyagolhatónak tekinthető.

## Farmakokinetikai kölcsönhatások

Egy SM-es betegekkel végzett interakciós vizsgálat azt mutatta, hogy 10 mg orális kladribin biohasznosulása nem változott, ha pantoprazollal együtt adták be.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A kladribin állatmodellekben végzett, a kladribin biztonságosságának megítélése szempontjából releváns nem-klinikai biztonságossági farmakológiai és toxikológiai vizsgálatai során nem észleltek olyan eredményt, amely a kladribin farmakológiai hatásmechanizmusa alapján ne lett volna várható. Egereknél és majmoknál a legfeljebb 1 évig terjedő parenterális (intravénás vagy subcutan) úton végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során azonosított elsődleges célszervek a lymphoid és a haematopoieticus rendszer voltak. A kladribin majmoknál történt hosszabb távú (14 ciklus) subcutan alkalmazását követően észlelt egyéb célszervek a vesék (a renális tubularis epithelium karyomegaliája), a mellékvesék (kéregatrófia és csökkent vacuolisatio), a gastrointestinalis tractus (nyálkahártya-atrófia) és a herék voltak. Egereknél a vesére gyakorolt hatásokat is észleltek.

## Mutagenitás

A kladribin beépül a DNS-szálakba, és gátolja a DNS-szintézis és –javítás (*repair*) folyamatát. A kladribin baktériumsejtekben, illetve emlős sejtekben nem idézett elő génmutációt, ugyanakkor klasztogénnek bizonyult, emlős sejtekben *in vitro* kromoszómakárosodást okozva a várt klinikai  $C_{max}$ -érték 17-szeresét meghaladó koncentrációkban. Egereknél *in vivo* klasztogén hatást észleltek 10 mg/ttkg-os dózis mellett, ami a legalacsonyabb vizsgált adag volt.

## Karcinogenitás

A kladribin karcinogén hatását egereknél, subcutan alkalmazással végzett hosszú távú, 22 hónapos vizsgálat, valamint transzgén egereknél, orális alkalmazással végzett rövid távú, 26 hetes vizsgálat során értékelték.

- Az egereken végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatban a legnagyobb alkalmazott adag 10 mg/kg volt, amelyet egér micronucleus vizsgálatban genotoxikusnak találtak (a kladribin 20 mg-os maximális napi adagját szedő betegeknél az AUC-értékben kifejezett, várható humán expozíció körülbelül 16-szorosának felel meg). Egereknél a lymphoproliferatív betegségek vagy más típusú tumorok emelkedett előfordulási gyakoriságát (a Harderian-mirigy tumorain kívül, amelyek túlnyomórészt adenomák voltak) nem észlelték. A Harderian-mirigy tumorai nem tekinthetők klinikailag relevánsnak, mivel emberben hasonló anatómiai képlet nem található meg.
- A Tg rasH2 egereken végzett rövid távú karcinogenitási vizsgálat során az értékelt, napi 30 mg/kg-ig terjedő adagok (a kladribin 20 mg-os maximális napi adagját szedő betegeknél az AUC-értékben kifejezett, várható humán expozíció körülbelül 25-szörösének felel meg) egyike mellett sem tapasztalták a lymphoproliferatív betegségek vagy más típusú tumorok előfordulási gyakoriságának kladribin okozta megnövekedését.

A kladribint egy majmokon végzett 1 éves vizsgálatban is értékelték, subcutan alkalmazva. A vizsgálat során lymphoproliferatív betegségek és daganatok fokozott előfordulási gyakoriságát nem tapasztalták.

Bár a kladribin rendelkezhet genotoxikus hatással, egerektől és majmoktól származó hosszú távú adatok nem igazolták, hogy emberben relevánsan magasabb lenne a karcinogenitás kockázata.

### Reproduktív toxicitás

Míg a nőtény fertilitására, reproduktív funkcióira és az utódok általános teljesítményére nézve nem észleltek hatást, a kladribin embrioletálisnak bizonyult vemhes egerekben történő alkalmazás esetén, továbbá a szer teratogén volt egerek (csak hímek kezelése után is) és nyulak esetében. A megfigyelt embrioletális és teratogén hatások megfelelnek a kladribin farmakológiai hatásmechanizmusának. Egy hím egerekkel végzett termékenységi vizsgálatban rendellenesen fejlődött foetusokat észleltek, melyeknél a végtag(ok) humerustól és/vagy a femurtól distalisan elhelyezkedő egyes részeinek agenesise volt tapasztalható. Ebben a vizsgálatban az érintett egér foetusok előfordulási gyakorisága ugyanabban a tartományban mozgott, mint az amelia és phocomelia ezen egértörzsben jellemző spontán előfordulási gyakorisága. Figyelembe véve azonban a kladribin genotoxicitását, a differenciálódó ondosejtek potenciális genetikai módosulásával összefüggő, hímek által közvetített hatások nem zárhatók ki.

A kladribin nem befolyásolta a hím egerek fertilitását, de a megfigyelt testicularis hatások közé tartozott a herék súlyának csökkenése és a mozgásképtelen hímvarsejtek megnövekedett száma. A testicularis degenerációt és a gyors progresszív mozgású hímvarsejtek számának reverzibilis csökkenését majmoknál is észlelték. Szövettanilag igazolt testicularis degenerációt csak egy hím majomnál észleltek egy 1 éves, subcutan adagolást alkalmazó toxicitási vizsgálatban.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Hidroxiipropilbetadex (2-hidroxiipropil- $\beta$ -ciklodextrin)  
Szorbit  
Magnézium-sztearát

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Orientált poliamid (OPA)/alumínium (Al)/polivinil-klorid (PVC) – alumínium (Al) buboréksomagolás karton tálcában lezárva és gyermekbiztos külső dobozban rögzítve. 1, 4, 5, 6, 7 vagy 8 db tablettát tartalmazó kiszerelések.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. augusztus 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe>

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Mavenclad (kladribin) egyes tagállamokban történő bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az országos szakhatósággal az oktatási anyag tartalmát és formátumát illetően, a kommunikáció eszközeit, a terjesztés módjait, valamint a program bármely egyéb szempontjait is beleértve.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell róla, hogy az összes olyan tagállamban, ahol a Mavenclad-ot forgalmazzák, minden orvos, aki a Mavenclad-ot várhatóan fel fogja írni, illetve minden beteg, aki a gyógyszert alkalmazni fogja, megkapja a következőket:

- Gyógyszerrendelési útmutató
- Betegtájékoztató

A **Gyógyszerrendelési útmutatónak** tartalmaznia kell a következőket:

- A Mavenclad-kezeléssel kapcsolatos bevezető, amely felhívja a gyógyszert rendelő orvos figyelmét, hogy a Mavenclad-kezelés beteggel történő megbeszélésekor vegye figyelembe a Betegtájékoztatót a mellékhatások okozta tünetek és panaszok korai felismerésének, valamint időben történő kezelésének elősegítése érdekében;
- A kezelési rendek;
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy a kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni a vérképpenőrzésre, valamint a látens fertőzések szűrésére vonatkozó adatokat;
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy a kezelés megkezdése előtt meg kell mérni a májértékeket, valamint figyelembe kell venni a beteg májkárosodásra vonatkozó kórtörténetét;
- Útmutató a beteg kezelés alatti ellenőrzésére vonatkozóan;
- A terhességmegelőzésre vonatkozó információk.

A **Betegtájékoztatónak** tartalmaznia kell a Mavenclad-kezeléssel kapcsolatos bevezetőt, a kezelés mellékhatásait, lehetséges kockázatait, valamint a terhesség megelőzésére vonatkozó információkat.

A **gyógyszerrendelési útmutatónak/betegtájékoztatónak** tájékoztatót kell tartalmaznia a biztonságossággal kapcsolatos következő problémákról:

- Jelentős felismert kockázatok
  1. Ismertetni kell a súlyos ( $\geq 3$ . fokú) lymphopeniát annak érdekében, hogy a hematológiai vizsgálatokra és a kezelésre vonatkozó előírásokat betartsák;
  2. Ismertetni kell a herpes zoster fertőzéseket annak érdekében, hogy jobban odafigyeljenek az ilyen típusú fertőzésekre utaló tünetekre és panaszokra;
  3. Ismertetni kell a tuberculosist, hogy jobban odafigyeljenek a kockázatokra;
  4. Ismertetni kell a májkárosodás, figyelembe kell venni a beteg májkárosodásra vonatkozó kórtörténetét; a kezelés megkezdése előtt meg kell mérni a májértékeket, valamint tisztában kell lenni a kockázatra utaló klinikai jelekkel és tünetekkel.

- Jelentős potenciális kockázatok
  1. Ismertetni kell a progresszív multifocalis leukoencephalopathiát (PML), az opportunistá fertőzéseket (a PML-en és a tuberculosison kívül), valamint a súlyos fertőzéseket, hogy jobban odafigyeljenek az ilyen kockázatokra utaló tünetekre és panaszokra;
  2. Ismertetni kell a rosszindulatú daganatokat, hogy jobban odafigyeljenek erre a kockázatra, mivel:
    - a. Aktuálisan fennálló aktív rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő betegeknek tilos Mavenclad-kezelést kapniuk;
    - b. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy a Mavenclad-kezelés után vegyenek részt a szokásos rákszűréseken;
  3. Ismertetni kell a teratogén hatásokat / terhességre gyakorolt nemkívánatos hatásokat annak érdekében, hogy a Mavenclad-kezelésben részesülő fogamzóképes nőbetegek / férfi betegek nőpartnerei:
    - a. A kezelés (amely két kúrából áll, melyeket két egymást követő év elején alkalmaznak) megkezdése előtt vegyenek részt tanácsadáson az 1. évben és a 2. évben is;
    - b. A kezelés alatt és az utolsó adag után legalább 6 hónapon át hatékony fogamzásgátlás alkalmazzanak.

Jelenleg nem ismert, hogy a Mavenclad csökkentheti-e a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Ezért a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó fogamzóképes nőknek barrier-elvű kiegészítő fogamzásgátló módszert is alkalmazniuk kell a kladribin-kezelés alatt és az utolsó adagot követő 4 hétig.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

MAVENCLAD 10 mg tableta  
kladribin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg kladribint tartalmaz tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

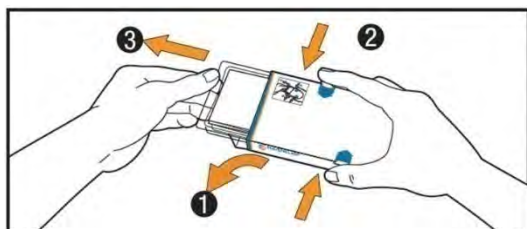
Szorbitot tartalmaz. További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db tableta  
4 db tableta  
5 db tableta  
6 db tableta  
7 db tableta  
8 db tableta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Gyermekbiztos csomagolás.



- 1 Nyissa fel a fület
- 2 Nyomja be és tartsa benyomva a kampókat
- 3 Húzza ki a tálcát ütközésig

Nyomja (szöveg annak a kampónak a jelzésére, amelyet meg kell nyomni a kinyitáshoz)

Feltüntetendő QR-kód [www.mavenclad-instructions.com](http://www.mavenclad-instructions.com)

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Citotoxikus. Óvatosan kezelendő!

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

mavenclad

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KARTONTÁRCA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

MAVENCLAD 10 mg tableta  
kladribin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Merck Europe B.V.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Cladribine 10 mg

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### MAVENCLAD 10 mg tabletta kladribin

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a MAVENCLAD és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a MAVENCLAD szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a MAVENCLAD-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a MAVENCLAD-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a MAVENCLAD és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A MAVENCLAD a kladribin nevű hatóanyagot, egy citotoxikus (sejtölő) hatású anyagot tartalmazza, amely főként a limfocitákra – az immunrendszer gyulladásban szerepet játszó sejtjeire – fejt ki a hatását.

A MAVENCLAD a **szklerózis multiplex (SM)** kezelésére szolgáló gyógyszer  **felnőtteknél**. Az SM olyan betegség, amelyben az idegek körüli védőhüvelyt gyulladás pusztítja.

A MAVENCLAD-kezelésről igazolták, hogy csökkenti a tünetek fellángolását, és lassítja a rokkantság súlyosbodását.

#### 2. Tudnivalók a MAVENCLAD szedése előtt

##### Ne szedje a MAVENCLAD-ot

- ha **allergiás a kladribinre** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) **egyéb összetevőjére**.
- ha **HIV-pozitív**, ami azt jelenti, hogy az emberi immunhiány vírussal (HIV) fertőzött.
- ha aktív tuberkulózisban vagy májgyulladásban (hepatitisz) szenved.



- ha **az immunrendszere legyengült** valamely egészségügyi probléma miatt, illetve azért, mert **ilyen egyéb gyógyszereket szed, amelyek gyengítik az immunrendszerét vagy csökkentik a csontvelőben** a vérsejtek termelődését. Ezek közé az alábbiak tartoznak:
  - a ciklosporin, ciklofoszfamid és azatioprin (az immunrendszer elnyomására alkalmazzák, például szervátültetést követően);
  - a metotrexát (ilyen betegségek kezelésére alkalmazzák, mint a pikkelysömör (pszoriázis) vagy a reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis));
  - a hosszú távú kortikoszteroid-kezelés (gyulladás csökkentésére alkalmazzák, például asztma esetén).
 Lásd még „Egyéb gyógyszerek és a MAVENCLAD”.
- ha aktív daganatos betegségben szenved.
- ha **közepesen súlyos vagy súlyos veseproblémák** állnak fenn Önnél.
- ha **terhes** vagy **szoptat** (lásd még „Terhesség és szoptatás”).

**Ne** szedje a MAVENCLAD-ot, és beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A MAVENCLAD szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### Vérvizsgálatok

A kezelés megkezdése előtt vérvizsgálatokat fognak végezni Önnél, hogy ellenőrizzék, szedheti-e Ön a MAVENCLAD-ot. Kezelőorvosa a kezelés alatt és után is végez majd vérvizsgálatokat, hogy ellenőrizze, folytathatja-e Ön a MAVENCLAD szedését, és nincsenek-e kialakulóban a kezelésből eredő szövődmények.

#### Fertőzések

A MAVENCLAD-kezelés megkezdése előtt meg fogják vizsgálni Önt, hogy megállapítsák, fennáll-e Önnél bármilyen fertőzés. Fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha úgy véli, hogy valamilyen fertőzése van. A fertőzés tünetei a következők lehetnek: láz, fájdalom, izomfájdalom, fejfájás, általános rossz közérzet és a szem sárgás elszíneződése. Kezelőorvosa elhalaszthatja a kezelést vagy megszakíthatja azt, amíg a fertőzés meg nem szűnik.

#### Övsömör

Szükség esetén a kezelés megkezdése előtt védőoltást fog kapni övsömör ellen. 4-6 hetet kell várni ahhoz, hogy a védőoltás hatása kialakuljon. **Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha övsömör tünetei alakulnak ki Önnél**, amely a MAVENCLAD gyakori szövődményei közé tartozik (lásd 4. pont), ami célzott kezelést igényelhet.

#### *Progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML)*

Ha úgy véli, hogy az **SM betegsége rosszabbodik**, vagy ha **bármilyen új tünetet észlel**, például hangulati vagy viselkedésbeli változást, emlékezetkiesést, beszéd- és kommunikációs nehézséget, akkor **a lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával**. Ezek egy ritka, fertőzés okozta agyi rendellenesség, az úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) tünetei lehetnek. A PML súlyos betegség, amely nagyfokú rokkantsághoz vagy halálhoz vezethet.

Bár PML-t nem figyeltek meg a MAVENCLAD alkalmazása kapcsán, lehetséges, hogy a kezelés megkezdése előtt óvatosságból **elvégeznék Önnél egy koponya MR** (mágneses rezonanciás képalkotás) -vizsgálatot.

## Daganatos betegség

Egyes esetekben daganatos betegségeket figyeltek meg azoknál a betegeknél, akik klinikai vizsgálatokban kladribint kaptak. Beszéljen kezelőorvosával, ha korábban előfordult már Önnél daganatos betegség. Kezelőorvosa eldönti, hogy melyek az Ön számára legmegfelelőbb kezelési lehetőségek. Elővigyázatosságból követnie kell a rákszűrésre vonatkozó szokásos ajánlásokat, kezelőorvosa tanácsának megfelelően.

## Májbetegségek

A MAVENCLAD májbetegséget okozhat. **Ha Önnél májbetegség áll fenn vagy fordult elő, a MAVENCLAD szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:** rosszullet (hányinger), hányás, gyomortáji fájdalom, fáradtság (kimerültség), étvágytalanság, a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság) vagy sötét vizelet. Ezek a súlyos májbetegség tünetei lehetnek.

## Fogamzásgátlás

A férfiaknak és nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint az utolsó adag bevétele után még legalább 6 hónapig. Ez azért fontos, mert a MAVENCLAD súlyosan károsíthatja a magzatot.

Lásd még: „Terhesség és szoptatás”.

## Vérátömlesztések

Ha vérátömlesztést kell kapnia, mondja el kezelőorvosának, hogy MAVENCLAD-ot szed. A vérkészítmény besugárzása lehet szükséges a szövődmények megelőzése érdekében.

## Kezelésváltás

Ha az SM-re alkalmazott egyéb kezelésről MAVENCLAD-ra tér át, kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt ellenőrzi, hogy a vérképe (limfocitaszám) normális-e.

Ha a MAVENCLAD-ról tér át az SM-re alkalmazott egyéb kezelésre, beszéljen kezelőorvosával. A készítmények immunrendszerre gyakorolt hatásaiban átfedések lehetnek.

## **Gyermekek és serdülők**

A MAVENCLAD alkalmazása 18 évesnél fiatalabb betegek számára nem ajánlott, mert azt ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

## **Egyéb gyógyszerek és a MAVENCLAD**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

**Ne kezdje el alkalmazni a MAVENCLAD-ot olyan gyógyszerekkel együtt, amelyek gyengítik az Ön immunrendszerét vagy csökkentik a vérsejtek termelődését a csontvelőben. Ezek közé tartozik:**

- a ciklosporin, ciklofoszfamid és azatioprin (az immunrendszer elnyomására alkalmazzák, például szervátültetést követően);
- a metotrexát (olyan betegségek kezelésére alkalmazzák, mint a pikkelysömör (pszoriázis) vagy a sokízületi gyulladás (reumatoid artritisz)),

- a hosszú távú kortikoszteroid-kezelés (gyulladás csökkentésére alkalmazzák, például asztma esetén). A rövid távú kortikoszteroid-kezelés alkalmazható, ha a kezelőorvosa ezt tanácsolja.

**Ne alkalmazza** a MAVENCLAD-ot az SM kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten ezt tanácsolta.

**Ne vegye be a MAVENCLAD-ot más gyógyszerrel egyszerre.** A MAVENCLAD és az egyéb szájon át szedett gyógyszer bevétele között hagyjon **legalább 3 órát**. A MAVENCLAD hidroxipropilbetadexet tartalmaz, amely a gyomorban kölcsönhatásba léphet egyéb gyógyszerekkel.

**Beszéljen kezelőorvosával**, ha a következőkkel kezelik vagy kezelték Önt:

- olyan gyógyszerek, amelyek hatással lehetnek a vérsejtjeire (például az epilepszia kezelésére szolgáló karbamazepin). Lehetséges, hogy kezelőorvosának alaposabban kell ellenőriznie Önt.
- bizonyos típusú védőoltások (élő és élő, gyengített vakcinák). Amennyiben védőoltást kapott az elmúlt 4-6 hétben, a MAVENCLAD-terápiát el kell halasztani. Ilyen védőoltásokat a MAVENCLAD-kezelés alatt tilos kapnia. Ahhoz, hogy oltást kaphasson, immunrendszerének helyre kell állnia, és ennek ellenőrzésére vérvizsgálatokat fognak végezni.
- dilazep, nifedipin, nimodipin, rezerpin, cilosztazol vagy szulindak (a szív, a magas vérnyomás, érbetegségek vagy gyulladás kezelésére szolgálnak) vagy eltrombopag (vérzéssel járó állapotok kezelésére szolgál). Kezelőorvosa elmondja majd Önnek, hogy mit kell tennie, ha ezeket a gyógyszereket kell alkalmaznia.
- rifampicin (bizonyos típusú fertőzés kezelésére szolgál), lyukaslevelű orbáncfű (depresszió kezelésére szolgál) vagy kortikoszteroidok (gyulladás gátlására szolgálnak). Kezelőorvosa elmondja majd Önnek, hogy mit kell tennie, ha ezeket a gyógyszereket kell alkalmaznia.

**Beszéljen kezelőorvosával**, ha hormonális fogamzásgátlót szed (például fogamzásgátló tablettát). A MAVENCLAD-kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább 4 héten át kiegészítő fogamzásgátló módszer alkalmazására van szükség.

### **Terhesség és szoptatás**

**Ne szedje** a MAVENCLAD-ot, ha terhes vagy terhességet tervez. Ez azért fontos, mert a MAVENCLAD súlyosan károsíthatja a magzatot.

**Hatékony fogamzásgátló módszert** kell alkalmaznia a teherbeesés elkerülésére a MAVENCLAD-kezelés alatt, és az utolsó adag után még 6 hónapon át. **Beszéljen kezelőorvosával**, ha hormonális fogamzásgátlót szed (például fogamzásgátló tablettát). A MAVENCLAD-kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább 4 héten át kiegészítő fogamzásgátló módszer alkalmazására van szükség. Ha az 1. évben az utolsó adag alkalmazásától számított 6 hónapon túl esik teherbe, nem várhatók biztonsági kockázatok, de ez azt jelenti, hogy terhessége alatt nem kaphat MAVENCLAD-kezelést.

Férfiaknak a partnerük teherbeesésének megelőzésére hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a MAVENCLAD-kezelés alatt, és az utolsó adag után még 6 hónapon át.

Kezelőorvosa útmutatást nyújt Önnek a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

**Ne szedje** a MAVENCLAD-ot, ha szoptat. Ha kezelőorvosa úgy véli, hogy a MAVENCLAD nélkülözhetetlen az Ön számára, akkor kezelőorvosa azt fogja tanácsolni, hogy hagyja abba a szoptatást a kezelés idejére és az utolsó adagot követően legalább egy hétig.

## A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A MAVENCLAD várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## A MAVENCLAD szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer 64 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

### 3. Hogyan kell szedni a MAVENCLAD-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### Kúraszerű kezelések

Ön **két kúra** formájában fogja kapni a MAVENCLAD-ot, **2 éven** át.

Mindegyik kúra **2 kezelési hétből** áll, amelyekre az egyes kezelési évek elején, egy hónapos különbséggel kerül sor.

Egy **kezelési hét 4 vagy 5 naptól** áll, melyeken **1 vagy 2 tablettát kap naponta** (lásd 1. táblázat).

*Példa:* ha a kezelését április közepén kezdi meg, akkor a következők szerint kell szednie a tablettákat.

#### 1. táblázat

1. év		2. év	
1. kezelési hét	1 vagy 2 tablettát naponta 4 vagy 5 napon át, április közepén	1. kezelési hét	1 vagy 2 tablettát naponta 4 vagy 5 napon át, április közepén
2. kezelési hét	1 vagy 2 tablettát naponta 4 vagy 5 napon át, május közepén	2. kezelési hét	1 vagy 2 tablettát naponta 4 vagy 5 napon át, május közepén

Mielőtt megkezdene a kúrát, kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni, hogy ellenőrizze, elfogadható tartományban van-e a limfocitaszáma (a fehérvérsejtek egyik típusa). Ha nem, a kezelését el fogják halasztani.

Miután átessett a 2 év alatt a 2 kúrán, kezelőorvosa továbbra is ellenőrzi egészségi állapotát további 2 éven át, amikor nem kell majd gyógyszert szednie.

#### Adag

1. Mindegyik kezelési hétre fel fogják írni Önnek a megfelelő számú tablettát a testtömege alapján, amint azt a 2. táblázat mutatja.
2. A megfelelő számú tablettához egy vagy több csomagra lesz szüksége.
3. Amikor megkapja a gyógyszerkészletet, ellenőrizze, hogy megvan-e a megfelelő számú tablettát.
4. Az alábbi táblázat bal oldali oszlopában keresse meg a testtömegének (kg-ban) megfelelő sort, majd ellenőrizze, hogy hány darab tablettának kell lennie a csomag(ok)ban arra a kezelési hétre, amelyet meg fog kezdeni.
5. Ha a csomag(ok)ban található tabletták száma nem egyezik meg az alábbi táblázatban az Ön testtömegénél szereplő számmal, beszéljen kezelőorvosával.
6. Tartsa szem előtt, hogy bizonyos testtömegetartományok esetén a tabletták száma változhat az egyik kezelési hétről a másikra.

Példa: ha Ön 85 kg, és az 1. kezelési hetet fogja megkezdeni, akkor 8 tablettát fog kapni.

## 2. táblázat

Az Ön testtömege	A beszedendő tabletták száma			
	1. évi kúra		2. évi kúra	
	1. kezelési hét	2. kezelési hét	1. kezelési hét	2. kezelési hét
40 kg-nál kevesebb	Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogy hány tablettát kell bevennie			
40 – kevesebb, mint 50 kg	4	4	4	4
50 – kevesebb, mint 60 kg	5	5	5	5
60 – kevesebb, mint 70 kg	6	6	6	6
70 – kevesebb, mint 80 kg	7	7	7	7
80 – kevesebb, mint 90 kg	8	7	8	7
90 – kevesebb, mint 100 kg	9	8	9	8
100 – kevesebb, mint 110 kg	10	9	10	9
110 kg és felette	10	10	10	10

### Hogyan kell szedni a gyógyszert?

A tablettá(ka)t minden nap körülbelül ugyanabban az időben vegye be. Szétrágás nélkül, vízzel nyelje le a tablettákat. A tablettákat nem szükséges étkezéskor bevenni. Bevehetők étkezés közben vagy étkezések között is.

**A gyermekbiztos csomagolás kezelésének és a csomagban található tabletták bevitelének módját illetően olvassa el a jelen betegájékoztató végén található „Lépésenkénti útmutatót”.**

### Fontos!

- Ügyeljen rá, hogy száraz legyen a keze, mielőtt kiveszi a tablettá(ka)t.
- Nyomja ki a tablettá(ka)t a buboréksomagolásból, és azonnal nyelje le.
- Ne hagyja a tablettá(ka)t különböző felületeken, például az asztalon állni, és ne érintkezzen a tablettával tovább, mint szükséges.
- Ha rajta hagyja a tablettát valamilyen felületen, illetve ha eltörött a tablettát, és a darabjai kiestek a buboréksomagolásból, akkor az adott felületet alaposan le kell mosni.
- A tablettákkal való érintkezés után alaposan mosson kezet.
- Ha elveszít egy tablettát, forduljon kezelőorvosához tanácsért.

### A kezelési hetek időtartama

Az Önnek felírt tabletták teljes számától függően 4 vagy 5 napon át kell majd szednie a tablettákat mindegyik kezelési héten.

A 3. táblázat mutatja be, hogy hány tablettát (1 vagy 2 tablettát) kell bevennie az egyes napokon. Ha a napi adagja 2 tablettát, ezeket egyszerre vegye be.

*Példa:* ha 8 tablettát kell szednie, akkor **2 tablettát** kellene bevennie az 1. napon, a 2. napon és a 3. napon, majd **1 tablettát** a 4. napon és az 5. napon.

### 3. táblázat

A tabletták összesített száma kezelési hetenként	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap
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

#### Ha az előírtnál több MAVENCLAD-ot vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy abba kell-e hagynia a kezelést vagy sem.

A MAVENCLAD túladagolásával kapcsolatban kevés a tapasztalat. Ismert, hogy minél nagyobb mennyiségű gyógyszert vesz be, annál alacsonyabb lesz a limfociták száma a szervezetében, ami alacsony limfocitaszámot (limfopénia) eredményez (lásd 4. pont).

#### Ha elfelejtette bevenni a MAVENCLAD-ot

Ha kihagyott egy adagot, és még aznap eszébe jut	Ha kihagyott egy adagot, de csak másnap jut eszébe
Vegye be aznap a kihagyott adagot.	Ne vegye be a kihagyott adagot a következő esedékes adaggal együtt. A kihagyott adagot másnap vegye be, és egy nappal hosszabbítsa meg a kezelési hetet.

*Példa:* Ha elfelejti bevenni a 3. napi adagot, de csak a 4. napon jut eszébe, akkor a 4. napon vegye be a 3. napi adagot, és 1 nappal növelje meg az aktuális kezelési hét napjainak számát. Ha 2 egymás utáni adag marad ki (például a 3. és 4. napi is kimarad), akkor vegye be a kimaradt adagokat a következő 2 napon, és 2 nappal növelje meg az aktuális kezelési hét napjainak számát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek, vagy súlyossá válhatnak

##### Limfopénia és övsömör (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

A legfontosabb mellékhatás az, hogy csökken a limfocita nevű fehérvérsejtek száma (**limfopénia**), ami nagyon gyakori, és súlyos is lehet. A limfopénia növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. A MAVENCLAD-kezelés mellett gyakran tapasztalt fertőzés az **övsömör**.

**Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha övsömör tünetei állnak fenn,** például „övszerűen” jelentkező erős fájdalom és hólyagos bőrkiütés, általában a felsőtest vagy az arc egyik oldalán. Egyéb tünet lehet a fejfájás, valamint az érintett terület bőrén jelentkező égő érzés, bizsergés, zsibbadás vagy viszketés, az általános rossz közérzet vagy a fertőzés korai szakaszában a láz.

Az övsömört kezelni kell, és szükség lehet a MAVENCLAD-kezelés leállítására, amíg a fertőzés el nem múlik.

**Májbetegségek** (nem gyakori – 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

**Azonnal mondja el kezelőorvosának,** ha a következő tüneteket észleli: rosszullet (hányinger), hányás, gyomortáji fájdalom, fáradtság (kimerültség), étvágytalanság, a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság) vagy sötét vizelet. Ebben az esetben elképzelhető, hogy a MAVENCLAD-kezelést abba kell hagyni, vagy meg kell szakítani.

### **Egyéb lehetséges mellékhatások**

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- ajakherpesz,
- bőrkiütés,
- hajhullás,
- bizonyos típusú fehérvérsejtek (neutrofilok) számának csökkenése,
- allergiás reakciók, beleértve a viszketést, csalánkiütést, bőrkiütést, ill. az ajkak, a nyelv vagy az arc duzzadását.

**Nagyon ritka** (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- tuberkulózis.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a MAVENCLAD-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A kartontárcán és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a MAVENCLAD?**

- A készítmény hatóanyaga a kladribin. 10 mg kladribint tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: hidroxipropilbetadex, szorbit és magnézium-sztearát.

## **Milyen a MAVENCLAD külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A MAVENCLAD tableta fehér, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „C”, másik oldalán „10” bevéséssel ellátva. Csomagonként 1, 4, 5, 6, 7 vagy 8 tablettát tartalmaz buboréksomagolásban, kartontárcában lezárva, és gyermekbiztos dobozban rögzítve. Nem feltétlenül mindegyik kiszárlás kerül kereskedelmi forgalomba.

## **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

## **Gyártó**

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

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: .**

## **Egyéb információforrások**

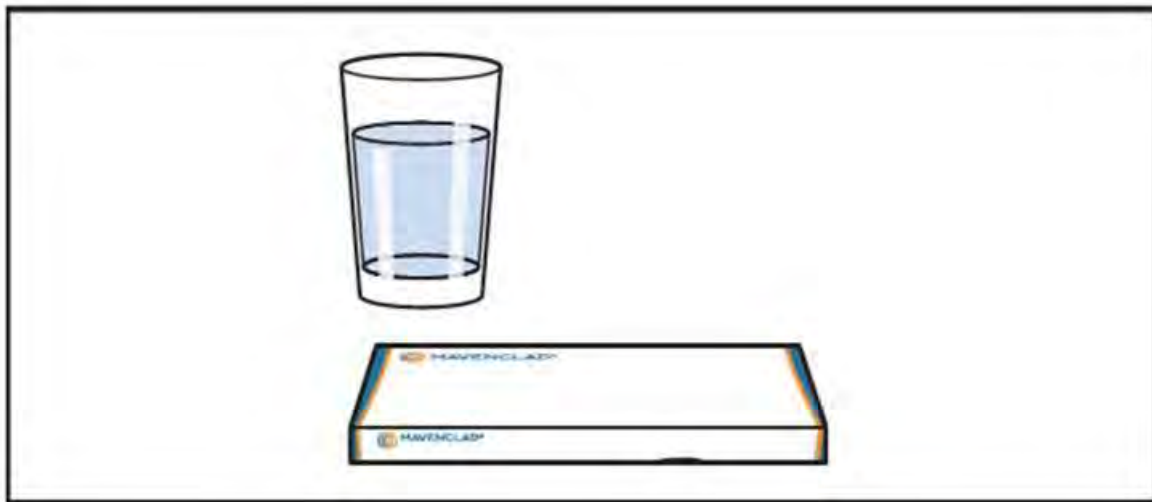
A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

---

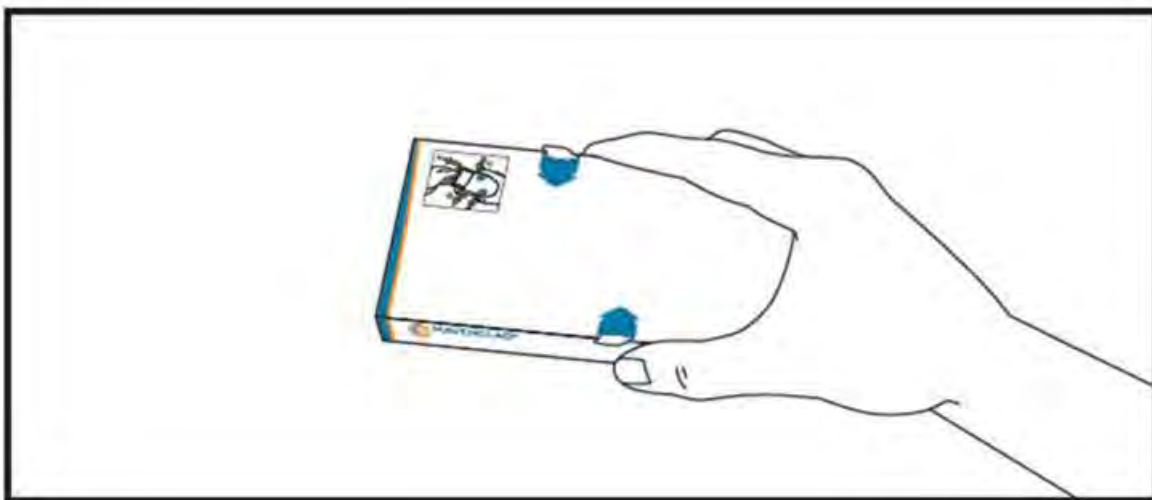


## Lépésenkénti útmutató a MAVENCLAD 10 mg tabletta szedéséhez

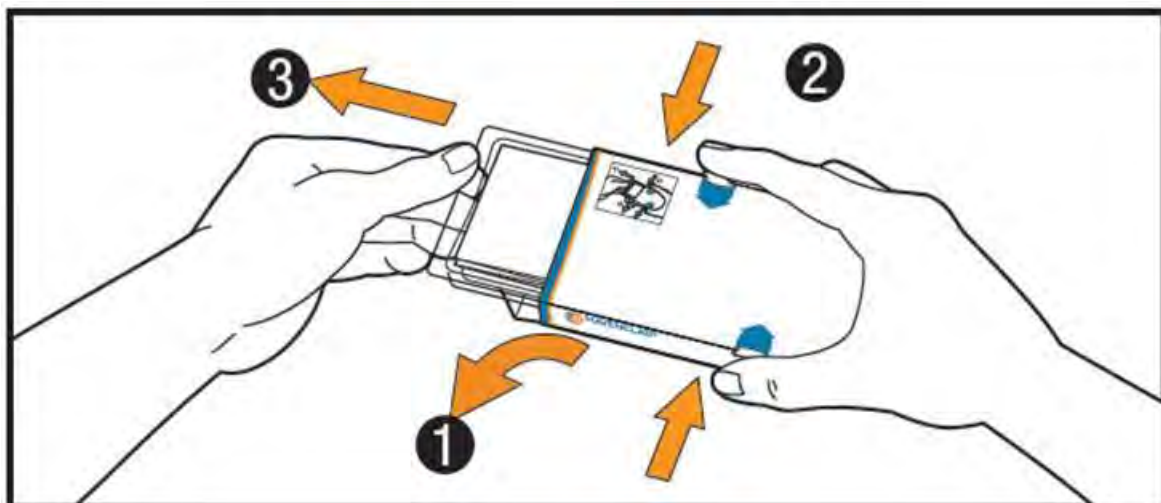
A MAVENCLAD visszazárható, gyermekbiztos dobozba van csomagolva, amely gyermekektől elzárva tartandó! A csomagolás kezelését és a MAVENCLAD tabletta szedését illetően lásd az alábbi lépésenkénti útmutatót. Feltétlenül tudnia kell, hány tablettát tartalmaz a csomagolás. Útmutatásért lásd a betegtájékoztatót.



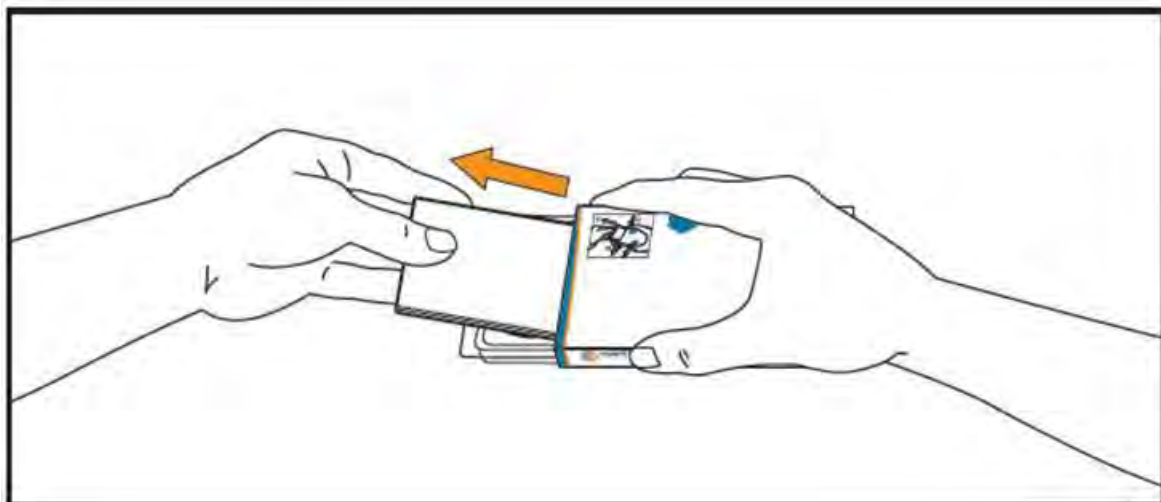
1. Készítsen elő egy pohár vizet, és gondoskodjon róla, hogy kezei tiszták és szárazak legyen a tablettá(k) bevétele előtt.



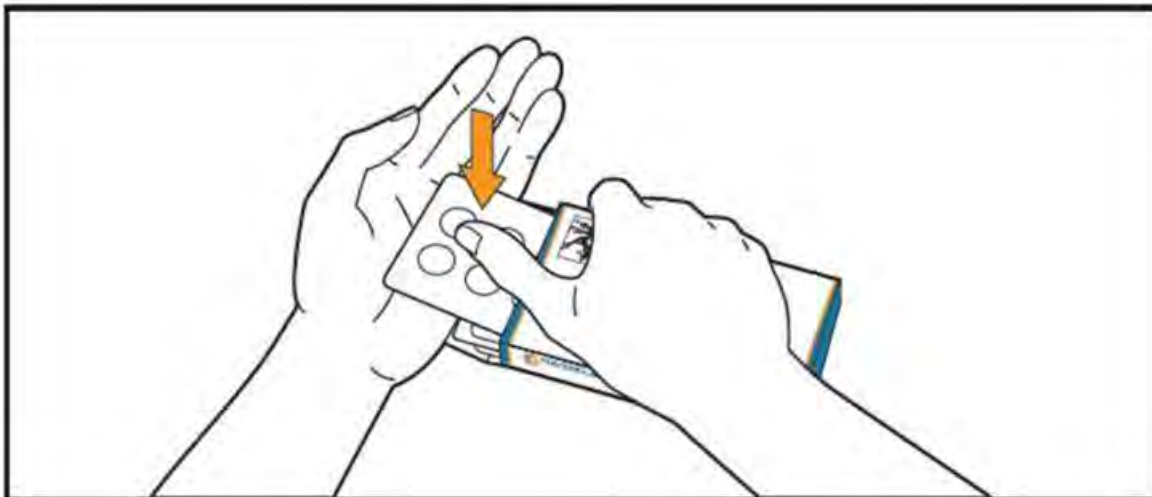
2. Vegye elő a dobozt úgy, hogy a felnyitásra vonatkozó utasítások felfelé nézzenek.



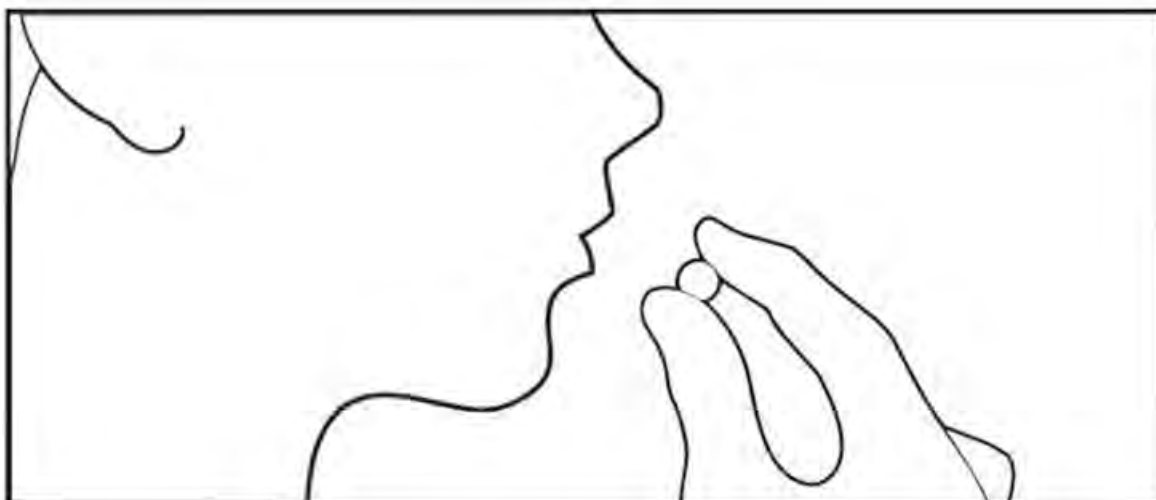
3. (1) Nyissa fel a bal oldalon található fület.  
(2) Mutatóujjával és hüvelykujjával nyomja be egyszerre a doboz oldalán található kampókat, és tartsa azokat benyomva.  
(3) Húzza ki a tálcát ütközésig. **Vigyázat:** Ne vegye ki a tálcát a dobozból.



4. Vegye ki a betegtájékoztatót a tálcából. Feltétlenül olvassa végig a betegtájékoztatót, ezt a lépésenkénti útmutatót is beleértve, és tartsa biztonságos helyen.



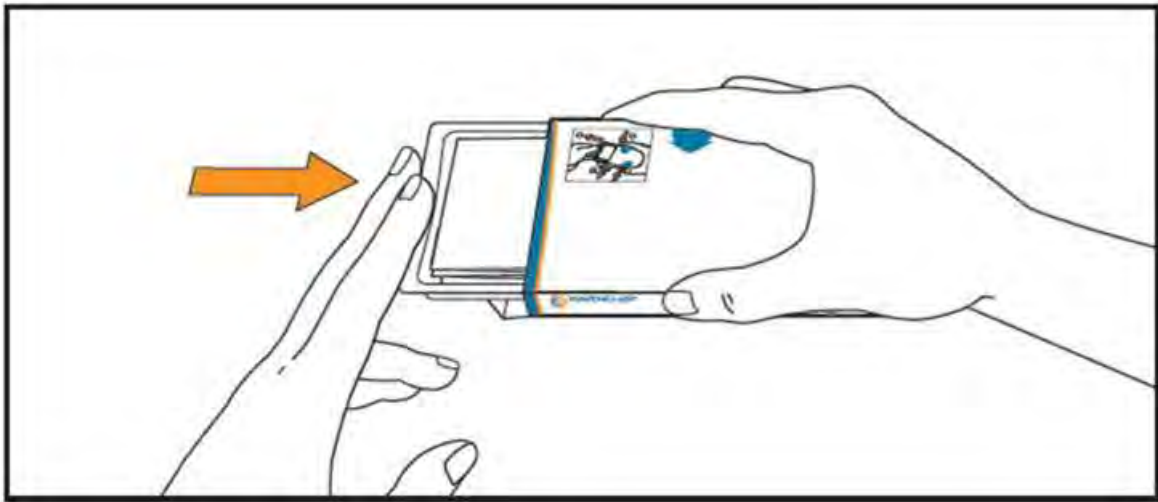
5. Ujját a tálcán található lyukon átvezetve emelje ki a buboréksomagolást. Helyezze a kezét a buboréksomagolás alá, és az előírt dózistól függően nyomjon ki 1 vagy 2 tablettát a kezébe.



6. Nyelje le a tablettá(ka)t vízzel. A tablettákat egészben kell lenyelni, és nem szabad szétrágni vagy hagyni feloldódni a szájban. A tablettát minél kevesebb ideig érintkezzen a bőrrel. Ne nyúljon az orrához, a szeméhez vagy más testrészéhez.



7. Alaposan mosson kezet szappannal és vízzel.



8. Tolja vissza a tálcát a dobozba. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A következő adag bevételéig tartsa a tablettákat a buboréksomagolásban. Ne nyomja ki a tablettákat a buboréksomagolásból. Ne tárolja a tablettákat más tartályban.