

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MAVENCLAD 10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 10 mg kladribīna (*cladribinum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 64 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Baltas, apaļas, abpusēji izliktas tabletes 8,5 mm diametrā ar iegravētu „C” vienā pusē un „10” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

MAVENCLAD ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem, lai ārstētu ļoti aktīvu recidivējošu multiplo sklerozi (MS), kuras aktivitāte definēta saskaņā ar klīniskajiem vai radioloģiskās izmeklēšanas kritērijiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze MS ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā kumulatīvā deva ir 3,5 mg/kg ķermeņa masas 2 gadu laikā, lietojot 1 ārstēšanas kursu 1,75 mg/kg gadā. Katrs ārstēšanas kurss ilgst 2 nedēļas – vienu nedēļu attiecīgā ārstēšanas gada pirmā mēneša sākumā un vienu nedēļu attiecīgā ārstēšanas gada otrā mēneša sākumā. Ja medicīniski nepieciešams (piem., lai nodrošinātu limfocītu skaita atjaunošanos), ārstēšanas kursu 2. gadā var atlikt līdz 6 mēnešiem. Ārstēšanas nedēļā ir 4 vai 5 ārstēšanas dienas, kuru laikā pacients saņem vienreizēju dienas devu 10 mg vai 20 mg (vienu vai divas tabletes) kladribīna atkarībā no ķermeņa masas. Sīkāku informāciju skatīt turpmāk 1. un 2. tabulā.

Pēc 2 ārstēšanas kursiem turpmāka kladribīna lietošana 3. un 4. gadā nav nepieciešama (skatīt 5.1. apakšpunktu). Atkārtota terapija pēc 4. gada nav pēfīta.

Terapijas uzsākšanas un turpināšanas kritēriji

Limfocītu skaita kritēriji:

- normas robežās pirms ārstēšanas uzsākšanas 1. gadā,
- vismaz 800 šūnas/mm³ pirms ārstēšanas uzsākšanas 2. gadā.

Ja nepieciešams, ārstēšanas kursu 2. gadā var atlikt līdz 6 mēnešiem, lai nodrošinātu limfocītu skaita atjaunošanos. Ja limfocītu skaita atjaunošanās ilgst vairāk nekā 6 mēnešus, kladribīna tablešu lietošana ir jāpārtrauc.

Devas sadalījums

Kopējās devas sadalījums 2 ārstēšanas gadu laikā ir norādīts 1. tabulā. Dažiem ķermeņa masas diapazoniem vienā ārstēšanas nedēļā lietotais tablešu skaits var atšķirties no otrā ārstēšanas nedēļā lietotā tablešu skaita. Nav pētīta kladribīna iekšķīga lietošana pacientiem, kuri sver mazāk nekā 40 kg.

1. tabula. Kladribīna deva ārstēšanas nedēļas laikā katrā ārstēšanas gadā atkarībā no pacienta ķermeņa masas

Ķermeņa masas diapazons kg	Deva mg (tablešu skaits) ārstēšanas nedēļas laikā	
	1. ārstēšanas nedēļa	2. ārstēšanas nedēļa
no 40 līdz < 50	40 mg (4 tabletes)	40 mg (4 tabletes)
no 50 līdz < 60	50 mg (5 tabletes)	50 mg (5 tabletes)
no 60 līdz < 70	60 mg (6 tabletes)	60 mg (6 tabletes)
no 70 līdz < 80	70 mg (7 tabletes)	70 mg (7 tabletes)
no 80 līdz < 90	80 mg (8 tabletes)	70 mg (7 tabletes)
no 90 līdz < 100	90 mg (9 tabletes)	80 mg (8 tabletes)
no 100 līdz < 110	100 mg (10 tabletes)	90 mg (9 tabletes)
110 un vairāk	100 mg (10 tabletes)	100 mg (10 tabletes)

2. tabulā attēlots kopējā tablešu skaita sadalījums pa atsevišķām dienām ārstēšanas nedēļā. Katrā ārstēšanas nedēļā kladribīna dienas devu ieteicams lietot ar 24 stundu intervālu aptuveni vienā un tajā pašā dienas laikā. Ja dienas deva sastāv no divām tabletēm, abas tabletes jāieņem vienlaicīgi kā viena deva.

2. tabula. Tablešu skaits atsevišķās nedēļas dienās

Kopējais tablešu skaits nedēļā	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	5. diena
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

Aizmirstā deva jālieto, tiklīdz par to atceras, tajā pašā dienā saskaņā ar ārstēšanas shēmu.

Aizmirsto devu nedrīkst lietot kopā ar nākamo ieplānoto devu nākamajā dienā. Aizmirstas devas gadījumā pacientam jālieto aizmirstā deva nākamajā dienā un jāpalielina zāļu lietošanas dienu skaits attiecīgajā ārstēšanas nedēļā. Ja zāles aizmirst ieņemt divas devas pēc kārtas, jāievēro tas pats princips, un zāļu lietošanas dienu skaits ārstēšanas nedēļā jāpagarina par divām dienām.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Ja vienlaicīgi tiek lietotas jebkādas citas iekšķīgi lietojamas zāles, ieteicams nedaudzajās kladribīna lietošanas dienās starp šo zāļu un MAVENCLAD lietošanu ievērot vismaz 3 stundu intervālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Speciāli pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 60 līdz 89 ml/min) nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, nav pierādīta. Tādēļ kladribīna lietošana šiem pacientiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti.

Lai gan tiek uzskatīts, ka aknu darbībai ir nenozīmīga loma kladribīna eliminācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu), datu trūkuma dēļ pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Kladribīna lietošana pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas > 6) nav ieteicama.

Gados vecāki pacienti

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot kladribīnu gados vecākiem pacientiem, jo šajā vecuma grupā biežāk sastopami aknu vai nieru darbības traucējumi, blakusslimības un vienlaicīga citu zāļu lietošana.

Pediātriskā populācija

MAVENCLAD drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

MAVENCLAD ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto, uzdzertot ūdeni un norijot nesakošļātas. Tabletes var lietot neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas.

Tā kā tabletes nav apvalkotas, tās jānorij nekavējoties pēc izņemšanas no blistera, un tās nedrīkst novietot uz virsmām vai turēt rokās ilgāk, nekā nepieciešams devas ieņemšanai. Ja tablete tiek novietota uz kādas virsmas vai ja no blistera tiek izņemta salauzta vai sadrupusi tablete, kontakta vieta rūpīgi jānomazgā.

Ņemot rokā tabletes, pacienta rokām jābūt sausām un pēc tam tās rūpīgi jānomazgā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija.

Aktīva hroniska infekcija (tuberkuloze vai hepatīts).

Kladribīna lietošana pacientiem ar imūnsistēmas darbības traucējumiem, tai skaitā pacientiem, kuri pašreiz saņem imūnsupresīvu vai mielosupresīvu terapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aktīvs ļaundabīgs audzējs.

Vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskā stāvokļa uzraudzība

Kladribīna darbības veids ir cieši saistīts ar limfocītu skaita samazināšanos. Ietekme uz limfocītu skaitu ir atkarīga no devas. Klīniskajos pētījumos novērota arī neitrofilo leukocītu skaita, eritrocītu skaita, hematokrīta, hemoglobīna daudzuma vai trombocītu skaita samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, tomēr šie rādītāji parasti saglabājas normas robežās.

Ja kladribīnu lieto pirms vai vienlaicīgi ar citām zālēm, kas ietekmē hematoloģiskos rādītājus, var veidoties vēl citas hematoloģiskas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Limfocītu skaits jānosaka:

- pirms ārstēšanas uzsākšanas 1. gadā,
- pirms ārstēšanas uzsākšanas 2. gadā,
- 2 un 6 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas katrā ārstēšanas gadā. Ja limfocītu skaits ir mazāks par 500 šūnām/mm³, tas ir aktīvi jāuzrauga, līdz rādītāji sāk uzlaboties.

Kā pieņemt lēmumu par ārstēšanu atkarībā no pacienta limfocītu skaita, skatīt 4.2. apakšpunktā un turpmākajā sadaļā „Infekcijas”.

Infekcijas

Kladribīns var pavājināt organisma imūnsistēmas aizsargspējas un var palielināt infekciju sastopamības biežumu. Pirms ārstēšanas ar kladribīnu jāpārlicinās, ka pacientam nav HIV infekcijas, aktīvas tuberkulozes vai aktīva hepatīta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Var aktivizēties latentas infekcijas, tai skaitā tuberkuloze vai hepatīts. Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas 1. un 2. ārstēšanas gadā ieteicams veikt latentu infekciju, it sevišķi tuberkulozes un B un C hepatīta, skrīningu. MAVENCLAD terapijas uzsākšana jāatliek, kamēr infekcija tiek pienācīgi izārstēta.

Arī pacientiem ar akūtu infekciju jāapsver kladribīna terapijas atlikšana līdz brīdim, kamēr infekcija ir pilnībā izārstēta.

Īpašu uzmanību ieteicams pievērst pacientiem, kuri nav slimojuši ar *varicella zoster* vīrusa izraisītām infekcijām vai saskārušies ar šo vīrusu. Pacientiem ar negatīvu *varicella zoster* antivielu testu ieteicama vakcinācija pirms kladribīna terapijas uzsākšanas. Ārstēšana ar MAVENCLAD jāatliek uz 4 līdz 6 nedēļām, lai nodrošinātu pilnvērtīgu vakcinācijas efektu.

Lietojot kladribīnu, pacientiem biežāk attīstījās *herpes zoster* infekcija. Ja limfocītu skaits pacientam ir mazāks par 200 šūnām/mm³, 4. pakāpes limfopēnijas laikā jāapsver profilakse pret *herpes* vīrusu saskaņā ar vietējo klīniskajā praksē izmantoto standartu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem limfocītu skaits ir mazāks par 500 šūnām/mm³, ir aktīvi jāuzrauga, vai viņiem neparādās pazīmes un simptomi, kas liecina par infekcijām, it sevišķi *herpes zoster* infekciju. Ja parādās šādas pazīmes un simptomi, ieteicams uzsākt pretinfekcijas terapiju, atbilstoši klīniskajām indikācijām. Var apsvērt MAVENCLAD terapijas pārtraukšanu vai atlikšanu, līdz infekcija ir pilnībā izārstēta.

Saņemti ziņojumi par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem pēc parenterālas kladribīna ievadīšanas pacientiem, kuriem ar citu ārstēšanas shēmu ārstēta mataino šūnu leikoze.

Lai gan nav ziņots par PML gadījumiem, lietojot kladribīna tabletes, pirms kladribīna tablešu lietošanas uzsākšanas jāveic sākotnēja magnētiskās rezonanses izmeklēšana (MRI) (parasti 3 mēnešu laikā).

Ļaundabīgi audzēji

Klīniskajos pētījumos ļaundabīgu audzēju notikumus biežāk novēroja ar kladribīnu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu).

MAVENCLAD lietošana ir kontrindicēta MS pacientiem ar aktīviem ļaundabīgiem audzējiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē pirms kladribīna terapijas uzsākšanas nepieciešams individuāli izvērtēt ieguvumu un risku. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar kladribīnu, jāiesaka ievērot standarta vēža skrīninga vadlīnijas.

Aknu funkcija

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar MAVENCLAD, retāk ziņots par aknu bojājumiem, tostarp smagiem gadījumiem.

Pirms MAVENCLAD terapijas uzsākšanas ir jāiegūst visaptveroša pacienta anamnēze par iepriekšējām aknu bojājuma epizodēm citu zāļu lietošanas laikā vai par pamatā esošiem aknu darbības traucējumiem. Pirms terapijas uzsākšanas 1. un 2. ārstēšanas gadā pacientiem ieteicams noteikt seruma aminotransferāzes, sārmainās fosfatāzes un kopējā bilirubīna līmeni. Ārstēšanas laikā, pamatojoties uz klīniskajām pazīmēm un simptomiem, jāveic aknu enzīmu un bilirubīna līmeņa kontrole.

Ja pacientam attīstās aknu bojājuma klīniskās pazīmes, neizskaidrojama aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās vai simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem (piemēram, neizskaidrojama slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija vai dzelte un/vai tumšs urīns), nekavējoties jānosaka seruma transamināžu un kopējā bilirubīna līmenis. Vajadzības gadījumā ārstēšana ar MAVENCLAD ir jāpārtrauc vai jāizbeidz.

Kontracepcija

Pirms terapijas uzsākšanas 1. un 2. ārstēšanas gadā sievietēm reproduktīvā vecumā un seksuāli aktīviem vīriešiem ir ieteicams saņemt konsultāciju par iespējamo nopietno risku auglim un nepieciešamību izmantot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sievietēm reproduktīvā vecumā kladribīna terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vīriešiem kladribīna terapijas kursa laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto kontracepcijas līdzekļi, lai izsargātos no partneres grūtniecības.

Asins pārļiešana

Pacientiem, kuriem nepieciešama asins pārļiešana, pirms pārļiešanas ieteicams apstarot asins šūnu komponentus, lai novērstu transfūzijas izraisītu „transplantāts pret saimnieku” (*graft-versus-host*) slimību. Ieteicams konsultēties ar hematologu.

Terapijas nomaiņa uz kladribīna terapiju un citu zāļu lietošana pēc kladribīna terapijas

Ja pacienti iepriekš ir ārstēti ar imūnmodulējošiem vai imūnsupresīviem līdzekļiem, pirms ārstēšanas uzsākšanas nepieciešams izvērtēt šo zāļu darbības veidu un iedarbības ilgumu. Tāpat jāņem vērā šo zāļu iespējamā papildu ietekme uz imūnsistēmu, lietojot tos pēc ārstēšanas kursa (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja pacients iepriekš ir lietojis citas MS zāles, jāveic sākotnēja MRI (skatīt iepriekš sadaļu „Infekcijas”).

Aknu darbības traucējumi

Lai gan tiek uzskatīts, ka aknu darbībai ir nenozīmīga loma kladribīna eliminācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu), datu trūkuma dēļ pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas > 6) kladribīna lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sorbīts

Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Šīs zāles satur hidroksipropilbetadeksu, kas var veidot kompleksus ar citām zālēm un var izraisīt šo zāļu biopieejamības palielināšanos (īpaši zālēm ar vāju šķīdību). Tādēļ, ja vienlaicīgi tiek lietotas jebkādas citas iekšķīgi lietojamas zāles, ieteicams nedaudzajās kladribīna lietošanas dienās starp šo zāļu un MAVENCLAD lietošanu ievērot vismaz 3 stundu intervālu.

Imūnsupresīvas zāles

Kladribīna terapijas uzsākšana ir kontrindicēta pacientiem ar imūnsistēmas darbības traucējumiem, tai skaitā pacientiem, kuri pašreiz saņem imūnsupresīvu vai mielosupresīvu terapiju, piemēram, metotreksātu, ciklofosfamīdu, ciklosporīnu vai azatioprinu, vai pacientiem, kuri hroniski lieto kortikosteroīdus, jo pastāv risks, ka veidosies papildu ietekme uz imūnsistēmu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kladribīna terapijas laikā var lietot īslaicīgu sistēmisko kortikosteroīdu kursu.

Citas slimību modificējošas zāles

Kladribīna lietošana kopā ar bēta interferonu palielina limfopēnijas risku. Kladribīna drošums un efektivitāte, lietojot kombinācijā ar citām slimību modificējošām zālēm MS ārstēšanai, nav pierādīta. Vienlaicīga ārstēšana nav ieteicama.

Hematotoksiskas zāles

Tā kā kladribīns samazina limfocītu skaitu, var veidoties vēl citas hematoloģiskās nevēlamās blakusparādības, ja kladribīnu lieto pirms vai vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem, kas ietekmē hematoloģisko stāvokli (piemēram, karbamazepīnu). Šādos gadījumos ieteicams veikt rūpīgu hematoloģisko rādītāju uzraudzību.

Dzīvas vakcīnas vai dzīvas novājinātas vakcīnas

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt 4 līdz 6 nedēļu laikā pēc vakcinācijas ar dzīvām vakcīnām vai dzīvām novājinātām vakcīnām, jo pastāv aktīvas vakcīnas infekcijas risks. Jāizvairās no vakcinācijas ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām kladribīna ārstēšanas laikā un pēc kladribīna terapijas, kamēr pacienta leukocītu skaits nav normas robežās.

Spēcīgi ENT1, CNT3 un BCRP transportproteīnu inhibitori

Kladribīna absorbcijas līmenī, ņemot vērā, ka vienīgais iespējamais klīniski būtiskais mijiedarbības ceļš ir mijiedarbība ar krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP vai ABCG2). BCRP inhibīcija kuņģa-zarnu traktā var palielināt kladribīna perorālo biopieejamību un sistēmisko iedarbību. Zināmie BCRP inhibitori, kas par 20% *in vivo* var izmainīt BCRP substrātu farmakokinētiku, ietver eltrombopagu.

In vitro pētījumi liecina, ka kladribīns ir ekvibratīvā nukleoazīda (ENT1) un koncentrātīvā nukleoazīda (CNT3) transportproteīna substrāts. Saskaņā ar šiem datiem kladribīna biopieejamību, intracelulāro izkliedi un renālo elimināciju teorētiski var ietekmēt spēcīgi ENT1 un CNT3 transportproteīna inhibitori, piemēram, dilazeps, nifedipīns, nimodipīns, cilostazols, sulindaks vai rezerpīns. Tomēr galīgo ietekmi attiecībā uz iespējamām kladribīna iedarbības izmaiņām ir grūti paredzēt.

Lai gan šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma, ieteicams 4 līdz 5 dienas ilgās kladribīna terapijas laikā izvairīties no vienlaicīgas spēcīgu ENT1, CNT3 vai BCRP inhibitoru lietošanas. Ja tas nav iespējams, jāapsver citu vienlaicīgi lietojamo zāļu izvēle, kurām nepiemīt vai minimāli piemīt ENT1, CNT3 vai BCRP transportproteīna inhibitora īpašības. Ja tas nav iespējams, ieteicams samazināt zāļu, kas satur šīs sastāvdaļas, devu līdz minimālai nepieciešamai, starp abu zāļu lietošanu ievērot intervālu un rūpīgi novērot pacientu.

Spēcīgi BCRP un P-gp transportieru induktori

Spēcīgu BCRP un P-glikoproteīna (P-gp) izvadīšanas transportieru induktoru ietekme uz kladribīna biopieejamību un izkliedi nav oficiāli pētīta. Vienlaicīgi lietojot spēcīgus BCRP (piemēram, kortikosteroīdus) vai P-gp (piemēram, rifampicīns, asinszāle) transportieru induktorus, jāņem vērā iespējama kladribīna iedarbības samazināšanās.

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi

Šobrīd nav zināms, vai kladribīns var samazināt sistēmiskas darbības hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Tādēļ kladribīna terapijas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc pēdējās devas katrā ārstēšanas gādā sievietēm, kuras lieto sistēmiskas darbības hormonālās kontracepcijas līdzekļus, papildus jālieto arī barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pirms terapijas uzsākšanas 1. un 2. ārstēšanas gadā sievietēm reproduktīvā vecumā un seksuāli aktīviem vīriešiem ir ieteicams saņemt konsultāciju par iespējamo nopietno risku auglim un nepieciešamību izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms MAVENCLAD terapijas uzsākšanas 1. un 2. ārstēšanas gadā jāizslēdz grūtniecība un kladribīna terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās devas jāizsargājas no grūtniecības, izmantojot efektīvu kontracepcijas metodi. Kladribīna terapijas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc pēdējās devas katrā ārstēšanas gādā sievietēm, kuras lieto sistēmiskas darbības hormonālās kontracepcijas līdzekļus, papildus jālieto arī barjermetode (skatīt 4.5. apakšpunktu). Sievietēm, kurām MAVENCLAD terapijas laikā iestājas grūtniecība, ārstēšana jāpārtrauc.

Tā kā kladribīns kavē DNS sintēzi, iespējama nevēlama ietekme uz cilvēku gametoģenēzi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ vīriešiem kladribīna terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās kladribīna devas jāizmanto kontracepcijas līdzekļi, lai izsargātos no partneres grūtniecības.

Grūtniecība

Pamatojoties uz pieredzi cilvēkiem ar citām vielām, kas inhibē DNS sintēzi, kladribīns var izraisīt iedzimtas malformācijas, ja to lieto grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

MAVENCLAD ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kladribīns izdalās cilvēka pienā. Ņemot vērā iespējamās nopietnās nevēlamās blakusparādības ar krūti barotiem zīdaiņiem, barošana ar krūti ir kontrindicēta MAVENCLAD terapijas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās devas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Peļu pēcnācējiem nenovēroja ietekmi uz fertilitāti vai reproduktīvo funkciju. Tomēr pelēm un pērtiķiem novēroja ietekmi uz sēkliniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tā kā kladribīns kavē DNS sintēzi, iespējama nevēlama ietekme uz cilvēku gametoģenēzi. Tādēļ vīriešiem kladribīna terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās devas jāizmanto kontracepcijas līdzekļi, lai izsargātos no partneres grūtniecības (skatīt iepriekš).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

MAVENCLAD neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniski nozīmīgākās kladribīna nevēlamās blakusparādības bija limfopēnija (25,6%) un *herpes zoster* infekcija (3,0%). *Herpes zoster* biežāk novēroja periodā, kad pacientiem konstatēja 3. vai 4. pakāpes limfopēniju (no <500 līdz 200 šūnas/mm³ vai <200 šūnas/mm³) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības ir apkopotas no kopējās klīnisko pētījumu datu bāzes par MS pacientiem, kuri iekšķīgi lietoja kladribīna monoterapiju ar kumulatīvo devu 3,5 mg/kg. Šo pētījumu drošuma datu bāzē iekļauti 923 pacienti. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā konstatētās nevēlamās blakusparādības ir apzīmētas ar zvaigznīti [*].

Sastopamības biežuma terminoloģijai izmantotas turpmāk minētās definīcijas: ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000) un biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Infekcijas un infestācijas

Bieži: mutes *herpes* infekcija, *herpes zoster* dermatoma zonā.
Ļoti reti: tuberkuloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: limfopēnija.
Bieži: neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstināta jutība*, tai skaitā nieze, nātrene, izsitumi un retos gadījumos angioedēma.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: aknu bojājums*.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi, alopecija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Limfopēnija

Klīniskajos pētījumos no 20% līdz 25% pacientu, kuri 2 gadu laikā saņēma kladribīna monoterapijas kumulatīvo devu 3,5 mg/kg, attīstījās pārejoša 3. vai 4. pakāpes limfopēnija. 4. pakāpes limfopēniju novēroja mazāk kā 1% pacientu. Lielākajai daļai pacientu 3. vai 4. pakāpes limfopēniju novēroja 2 mēnešus pēc pirmās kladribīna devas katru gadu (4,0% un 11,3% pacientu attīstījās 3. pakāpes limfopēnija 1. un 2. gadā, 0% un 0,4% pacientu attīstījās 4. pakāpes limfopēnija 1. un 2. gadā). Sagaidāms, ka vairumam pacientu 9 mēnešu laikā limfocītu skaits normalizēsies vai palielināsies līdz 1. pakāpes limfopēnijai.

Lai mazinātu smagas limfopēnijas risku, limfocītu skaits ir jānosaka pirms kladribīna terapijas, tās laikā un pēc kladribīna terapijas (skatīt 4.4. apakšpunktu) un jāievēro stingri kritēriji attiecībā uz kladribīna terapijas uzsākšanu un turpināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ļaundabīgi audzēji

Klīniskajos pētījumos un ilgtermiņa novērošanas periodā, kurā pacienti iekšķīgi saņēma kladribīna kumulatīvo devu 3,5 mg/kg, ļaundabīgu audzēju notikumus novēroja biežāk ar kladribīnu ārstētiem pacientiem (10 notikumi uz 3 414 pacientgadiem [0,29 notikumi uz 100 pacientgadiem]), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (3 notikumi uz 2 022 pacientgadiem [0,15 notikumi uz 100 pacientgadiem]) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība

Klīniskajos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar iekšķīgi lietojama kladribīna kumulatīvo devu 3,5 mg/kg, paaugstinātas jutības notikumus novēroja biežāk ar kladribīnu ārstētiem pacientiem (11,8%), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (8,4%). Nopietni paaugstinātas jutības notikumi tika novēroti 0,3% ar kladribīnu ārstēto pacientu un nevienam pacientam, kurš saņēma placebo. Paaugstinātas jutības notikumi bija iemesls terapijas pārtraukšanai 0,4% ar kladribīnu ārstēto pacientu un 0,3% pacientu, kuri saņēma placebo.

Aknu bojājums

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā ziņots par retākiem aknu bojājuma notikumiem, kas laika ziņā bija saistīti ar MAVENCLAD, tostarp par nopietniem gadījumiem un gadījumiem, kas izraisīja terapijas izbeigšanu.

Seruma transamināžu līmeņa pārejoša paaugstināšanās parasti pārsniedza normas augšējo robežu (NAR) vairāk nekā 5 reizes. Tika novēroti arī atsevišķi gadījumi ar pārejošu seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanos, kas pārsniedza NAR līdz 40 reizēm, un/vai simptomātisks hepatīts ar pārejošu bilirubīna līmeņa paaugstināšanos un dzelti.

Laiks līdz šo simptomu rašanās sākumam bija atšķirīgs, taču vairumā gadījumu tos novēroja 8 nedēļu laikā pēc pirmā terapijas kursa (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par kladribīna pārdozēšanu pēc iekšķīgas lietošanas ir ierobežota. Zināms, ka limfopēnija ir atkarīga no devas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri pārdozējuši kladribīnu, īpaši ieteicams veikt rūpīgu hematoloģisko rādītāju kontroli.

Nav zināms specifisks antidots, ko lietot kladribīna pārdozēšanas gadījumā. Ārstēšana ietver rūpīgu novērošanu un atbilstošu balstterapijas uzsākšanu. Var būt nepieciešams apsvērt MAVENCLAD lietošanas pārtraukšanu. Tā kā notiek strauja un plaša izkliede intracelulāri un audos, maz ticams, ka hemodialīze varētu nozīmīgā daudzumā izdalīt kladribīnu no organisma.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvi imūnsupresanti, ATKĶ kods: L04AA40

Darbības mehānisms

Kladribīns ir dezoksiadenozīna nukleozīda analogs. Ķermeņa iekļaušana purīna gredzenā aizsargā kladribīnu no noārdīšanas, ko veic adenoīna deamināze, palielinot kladribīna priekšzāļu uzturēšanās laiku šūnās iekšienē. Turpmāka kladribīna fosforilēšanās par tā aktīvo trifosfāta formu – 2-hlordezoksiadenozīna trifosfātu (Cd-ATF), īpaši efektīvi notiek limfocītos, pateicoties to būtiski augstajam dezoksicitidīnkināzes (DCK) līmenim un salīdzinoši zemajam 5'-nukleotidāzes (5'-NTase) līmenim. Augstā DCK un 5'-NTase attiecība izraisa Cd-ATF uzkrāšanos, padarot limfocītus īpaši jutīgus pret šūnu bojāeju. Zemākas DCK/5'-NTase attiecības dēļ citas mieloīdas izcelsmes šūnas ir mazāk jutīgas nekā limfocīti. DCK ir enzīms, kas ierobežo kladribīna priekšzāļu konversiju aktīvajā trifosfāta formā, izraisot selektīvu dalošos un nedalošos T un B šūnu skaita samazinājumu.

Primārais Cd-ATF radītais apoptozi izraisošais mehānisms ir tieša un netieša iedarbība uz DNS sintēzi un mitohondriju funkciju. Šūnās, kas dalās, Cd-ATF ietekmē DNS sintēzi, inhibējot ribonukleotīdu reduktāzi, un konkurē ar dezoksiadenozīna trifosfātu par iekļaušanos DNS ar DNS polimerāžu palīdzību. Šūnās, kas nedalās, kladribīns izraisa DNS vienpavediena pārrāvumus, ātru nikotīnamīda adenīna dinukleotīda patēriņu, ATF izsīkumu un šūnas bojāeju. Ir pierādījumi, ka kladribīns var izraisīt arī tiešu no kaspāzes atkarīgu un no kaspāzes neatkarīgu apoptozi, atbrīvojot nedalošos šūnu citosolā citohromu C un apoptozi izraisīto faktoru.

MS patofizioloģija ietver sarežģītu notikumu kaskādi, kurā galvenā loma ir dažādām imūnsistēmas šūnām, tostarp autoreaktīvām T un B šūnām. Kladribīna terapeitiskās iedarbības mehānisms MS gadījumā nav pilnībā skaidrs, tomēr tiek uzskatīts, ka tā dominējošā iedarbība uz B un T limfocītiem pārtrauc MS raksturīgo imūnsistēmas notikumu kaskādi.

DCK un 5'-NTase ekspresijas līmeņa variācijas imūnsistēmas šūnu apakštipiem var izskaidrot imūnšūnu atšķirīgo jutību pret kladribīnu. Ekspresijas līmeņa atšķirību dēļ iedzimtās imunitātes šūnas ir mazāk jutīgas salīdzinājumā ar iegūtās imunitātes šūnām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Atklāts, ka kladribīnam piemīt ilgstoša iedarbība, kas pārsvarā skar limfocītus un autoimūnos procesus, kas iesaistīti MS patofizioloģijā.

Pētījumos lielākajai daļai pacientu 3. vai 4. pakāpes limfopēniju (no <500 līdz 200 šūnas/mm³ vai <200 šūnas/mm³) novēroja 2 mēnešus pēc pirmās kladribīna devas katrā gadā, kas liecina par laika intervālu starp kladribīna koncentrāciju plazmā un maksimālo hematoloģisko iedarbību.

Klīniskajos pētījumos iegūtie dati no pacientiem, kas lietoja ieteicamo kumulatīvo devu – 3,5 mg/kg ķermeņa masas, liecina par pakāpenisku vidējā limfocītu skaita palielināšanos līdz normas diapazonam 84. nedēļā pēc pirmās kladribīna devas lietošanas (aptuveni 30 nedēļas pēc pēdējās kladribīna devas lietošanas). Vairāk kā 75% pacientu limfocītu skaits palielinājās līdz normas diapazonam 144. nedēļā pēc pirmās kladribīna devas lietošanas (aptuveni 90 nedēļas pēc pēdējās kladribīna devas lietošanas).

Iekšķīga kladribīna lietošana izraisa strauju cirkulējošo CD4+ un CD8+ T šūnu skaita samazināšanos. CD8+ T šūnu skaita samazināšanās ir mazāk izteikta salīdzinājumā ar CD4+ T šūnām un to atjaunošanās norit ātrāk, izraisot īslaicīgu CD4/CD8 attiecības samazināšanos. Kladribīns izraisa CD19+ B šūnu un CD16+/CD56+ dabisko galētājšūnu skaita samazināšanos, bet arī šīs šūnas atjaunojas ātrāk par CD4+ T šūnām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Recidivējoši-remitējoša MS

Iekšķīgi lietota kladribīna efektivitāte un drošums tika izvērtēta randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā klīniskā pētījumā (CLARITY) 1 326 pacientiem ar recidivējoši-remitējošu MS. Pētījuma mērķi bija izvērtēt kladribīna efektivitāti salīdzinājumā ar placebo attiecībā uz ikgadējā recidīvu skaita (*annualised relapse rate – ARR*) samazināšanos (primārais mērķa kritērijs), invaliditātes progresēšanas samazināšanos un aktīvo bojājumu skaita samazināšanos MRI.

Pacienti saņēma vai nu placebo (n = 437), vai kumulatīvu kladribīna devu 3,5 mg/kg (n = 433) vai 5,25 mg/kg ķermeņa masas (n = 456) 2 ārstēšanasursos 96 nedēļu (2 gadu) pētījuma periodā. Pacienti, kuri tika randomizēti 3,5 mg/kg kumulatīvās devas grupā, pirmo ārstēšanas kursu saņēma pirmā gada 1. un 5. nedēļā, bet otro ārstēšanas kursu saņēma otrā gada 1. un 5. nedēļā. Pacienti, kuri tika randomizēti 5,25 mg/kg kumulatīvās devas grupā, saņēma papildu ārstēšanu pirmā gada 9. un 13. nedēļā. Vairums pacientu placebo (87,0%) un kladribīna 3,5 mg/kg (91,9%) un 5,25 mg/kg (89,0%) ārstēšanas grupā pabeidza pilnu 96 nedēļu pētījumu.

Pētījumā piedalījās pacienti ar vismaz 1 recidīvu pēdējo 12 mēnešu laikā. Visas pētījuma populācijas vecuma mediāna bija aptuveni 39 gadi (diapazons no 18 līdz 65), un sieviešu un vīriešu attiecība bija aptuveni 2:1. Vidējais MS ilgums pirms iekļaušanas pētījumā bija 8,7 gadi un sākotnējās neiroloģiskās invaliditātes mediāna, atbilstoši Kurcke Izvērtētās invaliditātes statusa skalas (*Expanded Disability Status Scale – EDSS*) punktu skaitam, visās ārstēšanas grupās bija 3,0 (diapazons no 0 līdz 6,0). Vairāk nekā divas trešdaļas no pētījuma pacientiem iepriekš nebija saņēmuši slimību modificējošus līdzekļus (*disease modifying drug – DMD*). Pārējie pacienti iepriekš bija lietojuši bēta-1a interferonu, bēta-1b interferonu, glatiramēra acetātu vai natalizumabu.

Pacientiem ar recidivējoši-remitējošu MS, kas saņēma kladribīnu 3,5 mg/kg, konstatēja statistiski ticamu uzlabošanos attiecībā uz ikgadējo recidīvu skaitu, pacientu proporciju, kurai 96 nedēļu laikā nenovēroja recidīvu, pacientu daļu, kurai 96 nedēļu laikā nenovēroja stabilu invaliditātes

progresēšanu, un laiku līdz 3 mēnešu ilgai *EDSS* progresēšanai salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. CLARITY pētījuma klīniskie iznākumi (96 nedēļas)

Parametrs	Placebo (n = 437)	Kladribīna kumulatīvā deva	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Ikgadējais recidīvu skaits (95% TI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Relatīvais samazinājums (kladribīns pret placebo)		57,6%	54,5%
Pacientu daļa, kurai 96 nedēļu laikā nenovēroja recidīvu	60,9%	79,7%	78,9%
Laiks līdz 3 mēnešu ilgai <i>EDSS</i> progresēšanai, 10. procentīle (mēneši)	10,8	13,6	13,6
Riska attiecība (95% TI)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo

Turklāt kladribīna 3,5 mg/kg ārstēšanas grupa visu 96 pētījuma nedēļu laikā bija statistiski ticami pārāka par placebo grupu attiecībā uz T1 Gd+ bojājumu, aktīvo T2 bojājumu un kombinēto raksturīgo bojājumu skaitu un relatīvo samazināšanos atbilstoši galvas smadzeņu MRI. Pacientiem kladribīna ārstēšanas grupās salīdzinājumā ar pacientiem placebo ārstēšanas grupā novēroja T1 Gd+ bojājumu vidējā skaita relatīvo samazinājumu par 86% (korigētais vidējais skaits kladribīna 3,5 mg/kg un placebo ārstēšanas grupās bija attiecīgi 0,12 un 0,91), aktīvu T2 bojājumu vidējā skaita relatīvo samazinājumu par 73% (korigētais vidējais skaits kladribīna 3,5 mg/kg un placebo ārstēšanas grupās bija attiecīgi 0,38 un 1,43) un kombinēto raksturīgo bojājumu vidējā skaita relatīvo samazinājumu par 74% uz viena pacienta vienu skenēšanas izmeklējumu (korigētais vidējais skaits kladribīna 3,5 mg/kg un placebo ārstēšanas grupās bija attiecīgi 0,43 un 1,72) (p < 0,001 visiem 3 MRI iznākumiem).

Veicot *post-hoc* analīzi laikam līdz 6 mēnešu ilgai apstiprinātai *EDSS* progresēšanai, tika iegūti dati, kas liecināja par invaliditātes progresēšanas riska samazinājumu par 47% kladribīna 3,5 mg/kg devas grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (risika attiecība = 0,53, 95% TI [0,36; 0,79], p < 0,05); placebo grupā 10. procentīle tika sasniegta pēc 245 dienām, bet kladribīna 3,5 mg/kg grupā tā netika sasniegta visā pētījuma periodā.

Kā parādīts 3. tabulā, lielāka kumulatīvā deva neuzrāda klīniski nozīmīgu ieguvumu, bet bija saistīta ar biežāku ≥3. pakāpes limfopēnijas sastopamību (44,9% 5,25 mg/kg grupā salīdzinājumā ar 25,6% 3,5 mg/kg grupā).

Pacienti, kuri bija pabeiguši dalību CLARITY pētījumā, varēja iesaistīties CLARITY pētījuma pagarinājumā. Šajā pagarinājuma pētījumā 806 pacienti saņēma vai nu placebo, vai kumulatīvo kladribīna 3,5 mg/kg devu (CLARITY pētījumam līdzīgā ārstēšanas režīmā) 96 nedēļu pētījuma periodā. Šī pētījuma primārais mērķis bija drošums, bet efektivitātes mērķa kritērijiem bija pētnieciska nozīme.

Pacientiem, kuri saņēma 3,5 mg/kg devu 2 gadu laikā, zāļu iedarbība tādā pašā apjomā saglabājās arī 3. un 4. gadā attiecībā uz recidīvu biežumu un invaliditātes progresēšanas samazināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Efektivitāte pacientiem ar augstu slimības aktivitāti

Pacientiem ar augstu slimības aktivitāti, kuri lietoja kladribīnu iekšķīgi ieteicamajā 3,5 mg/kg kumulatīvajā devā, tika veikta arī *post-hoc* apakšgrupu efektivitātes analīze. Šajā apakšgrupās ietilpa:

- pacienti ar 1 recidīvu iepriekšējā gadā un vismaz 1 T1 Gd+ bojājumu vai 9 vai vairāk T2 bojājumiem, lietojot citus *DMD*,
- pacienti ar 2 vai vairāk recidīviem iepriekšējā gadā neatkarīgi no tā, vai veikta ārstēšana ar *DMD*.

Analizējot CLARITY datus, novēroja noturīgu ārstēšanas efektu attiecībā uz recidīvu biežumu – ikgadējo recidīvu skaits bija diapazonā no 0,16 līdz 0,18 kladribīna lietotāju grupās un diapazonā no 0,47 līdz 0,5 placebo grupā ($p < 0,0001$). Salīdzinājumā ar vispārējo populāciju lielāku efektu novēroja attiecībā uz laiku līdz 6 mēnešu ilgai stabilai invaliditātei – kladribīns samazināja invaliditātes progresēšanas risku par 82% (risks attiecība = 0,18, 95% TI [0,07; 0,47]). Placebo grupā 10. procentīle attiecībā uz invaliditātes progresēšanu tika sasniegta laika periodā no 16. līdz 23. nedēļai, bet kladribīna lietotāju grupās tā netika sasniegta visa pētījuma laikā.

Sekundāri progresējoša MS ar recidīviem

Atbalstošā pētījumā pacientiem, kuri kā papildterapiju bēta interferonam saņēma kladribīnu salīdzinājumā ar placebo un bēta interferona terapiju, piedalījās arī ierobežots skaits pacientu ar sekundāri progresējošu MS (26 pacienti). Šiem pacientiem ārstēšana ar kladribīnu 3,5 mg/kg samazināja ikgadējo recidīvu skaitu salīdzinājumā ar placebo (0,03 salīdzinājumā ar 0,30, risks attiecība: 0,11, $p < 0,05$). Netika konstatēta ikgadējā recidīvu skaita atšķirība pacientiem ar recidivējoši-remitējošu MS un pacientiem ar sekundāri progresējošu MS ar recidīviem. Ietekmi uz invaliditātes progresēšanu nevarēja noteikt nevienā no apakšgrupām.

No CLARITY pētījuma tika izslēgti pacienti ar sekundāri progresējošu MS. Tomēr, veicot jaukta kohorta *post-hoc* analīzi, kurā tika iekļauti CLARITY un ONWARD pacienti, kuriem sekundāri progresējoša MS tika definēta kā sākotnējais *EDSS* punktu skaits $\geq 3,5$, tika konstatēts līdzīgs ikgadējā recidīvu skaita samazinājums kā pacientiem, kuriem *EDSS* punktu skaits bija mazāks par 3.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus MAVENCLAD visās pediātriskās populācijas apakšgrupās multiplās sklerozes indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kladribīns ir priekšzāles, kurām intracelulāri jāfosforilizējas, lai tās kļūtu bioloģiski aktīvas. Kladribīna farmakokinētika tika pētīta pēc iekšķīgas un intravenozas lietošanas MS pacientiem un pacientiem ar ļaundabīgiem audzējiem, kā arī *in vitro* sistēmās.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas kladribīns ātri uzsūcas. Pēc 10 mg kladribīna lietošanas kladribīna vidējais C_{max} bija diapazonā no 22 līdz 29 ng/ml un atbilstošais vidējais AUC – diapazonā no 80 līdz 101 ng•h/ml (vidējais aritmētiskais rādītājs no dažādiem pētījumiem).

Lietojot kladribīnu iekšķīgi tukšā dūšā, vidējais T_{max} bija 0,5 h (diapazons no 0,5 līdz 1,5 h). Lietojot tabletes kopā ar uzturu, kam augsts tauku saturs, kladribīna absorbcija palēninājās (vidējais T_{max} bija 1,5 h, diapazons no 1 līdz 3 h) un C_{max} samazinājās par 29% (pamatojoties uz vidējo ģeometrisko rādītāju), bet AUC nemainījās. 10 mg kladribīna biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas bija aptuveni 40%.

Izkliede

Izkliedes tilpums ir liels, liecinot par plašu izkliedi audos un intracelulāru uzkrāšanos. Saskaņā ar pētījumu datiem vidējais kladribīna izkliedes tilpums ir diapazonā no 480 līdz 490 l. Ar plazmas olbaltumvielām saistās 20% kladribīna, un šis rādītājs nav atkarīgs no koncentrācijas plazmā.

Kladribīna izplatīšanos, šķērsojot bioloģiskās membrānas, veicina dažādi transportproteīni, ieskaitot ENT1, CNT3 un BCRP.

In vitro pētījumi liecina, ka P-gp iesaiste kladribīna izvadīšanā ir neliela. Nav paredzama klīniski nozīmīga mijiedarbība ar P-gp inhibitoriem. Iespējamā P-gp induktoru ietekme uz kladribīna biopieejamību nav oficiāli pētīta.

In vitro pētījumi liecina par niecīgu kladribīna uzkrāšanos cilvēka hepatocītos transportieru darbības rezultātā.

Kladribīns potenciāli var šķērsot hematoencefālisko barjeru. Neliels pētījums vēža pacientiem liecina, ka aptuvenā koncentrācijas attiecība cerebrospinālā šķidrumā/plazmā ir 0,25.

Kladribīns un/vai tā fosforilētie metabolīti ievērojamā daudzumā uzkrājas un saglabājas cilvēka limfocītos. *In vitro* pētījumos tika konstatēta, ka jau 1 stundu pēc kladribīna iedarbības intracelulārās/ekstracelulārās uzkrāšanās attiecība bija aptuveni no 30 līdz 40.

Biotransformācija

Kladribīna metabolisms MS pacientiem tika pētīts pēc vienreizējas 10 mg tabletes lietošanas un vienreizējas intravenozas 3 mg devas. Gan pēc iekšķīgas, gan intravenozas ievadīšanas galvenā viela, ko atklāja plazmā un urīnā, bija sākumviela kladribīns. Metabolīts 2-hloradenīns bija mazāk svarīgs metabolīts gan plazmā, gan urīnā, nodrošinot tikai $\leq 3\%$ no sākumvielas iedarbības plazmā pēc iekšķīgas lietošanas. Plazmā un urīnā konstatētas tikai citu metabolītu zīmes.

In vitro aknu sistēmās novērots niecīgs kladribīna metabolisms (vismaz 90% bija neizmainīts kladribīns).

Kladribīns nav nozīmīgs citohroma P450 enzīmu substrāts, kā arī tam nepiemīt izteiktas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4 inhibitora īpašības. Nav paredzama klīniski būtiska ietekme uz kladribīna farmakokinētiku vai iedarbību gadījumā, ja tiek inhibēts kāds no šiem enzīmiem vai ja pastāv ģenētisks polimorfisms (piemēram, CYP2D6, CYP2C9 vai CYP2C19). Kladribīnam nav klīniski nozīmīgas induktīvas ietekmes uz CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4 enzīmiem.

Pēc iekļūšanas mērķa šūnās DCK (un arī dezoksiguanozīna kināze mitohondrijos) fosforilizē kladribīnu kladribīna monofosfātā (Cd-AMF). Pēc tam Cd-AMF tiek fosforilizēts kladribīna difosfātā (Cd-ADF) un kladribīna trifosfātā (Cd-ATF). Cd-AMF defosforilizāciju un deaktivāciju katalizē citoplazmas 5'-*NTase*. Cd-AMF un Cd-ATF intracelulārās farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar hronisku mieloīdu leikozi Cd-ATF koncentrācija bija aptuveni uz pusi mazāka nekā Cd-AMF koncentrācija.

Cd-AMF intracelulārais eliminācijas pusperiods bija 15 h. Cd-ATF intracelulārais eliminācijas pusperiods bija 10 h.

Eliminācija

Pamatojoties uz apkopoto populācijas farmakokinētisko datu analīzi no dažādiem pētījumiem, eliminācijas rādītāja mediāna bija 22,2 l/h renālam klīrensam un 23,4 l/h nerenālam klīrensam. Renālā klīrensa rādītājs pārsniedza glomerulārās filtrācijas ātrumu, liecinot par aktīvu kladribīna renālo tubulāro sekrēciju.

Kladribīna eliminācijas nerenālo daļu (aptuveni 50%) veido neliels metabolisms aknās un plaša aktīvās kladribīna daļas (Cd-ATF) intracelulāra izkliede un uzkrāšanās mērķa intracelulārā daļā (t.i., limfocītos), un sekojoša intracelulārā Cd-ATF eliminācija, atbilstoši šo šūnu dzīves ciklam un eliminācijas ceļiem.

Aptuvenais terminālais eliminācijas pusperiods tipiskam pacientam, atbilstoši populācijas farmakokinētikas analīzei, ir aptuveni 1 diena. Tomēr tas nerada zāļu akumulāciju, lietojot devu vienu reizi dienā, jo šis pusperiods ietekmē tikai nelielu AUC daļu.

Atkarība no devas un laika

Pēc iekšķīgas kladribīna lietošanas devas diapazonā no 3 līdz 20 mg C_{max} un AUC palielinājās proporcionāli devai, liecinot, ka diapazonā līdz 20 mg iekšķīgas devas absorbciju neietekmē ātrumu vai kapacitāti ierobežojoši procesi.

Pēc atkārtotas lietošanas netika novērota nozīmīga kladribīna akumulācija plazmā. Pēc atkārtotas lietošanas nav iegūtas norādes, kas liecinātu par kladribīna farmakokinētikas izmaiņām atkarībā no laika.

Īpašas pacientu grupas

Nav veikti pētījumi, lai izvērtētu kladribīna farmakokinētiku gados vecākiem MS pacientiem, pediatriem MS pacientiem vai pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Veicot populācijas kinētisko analīzi, netika konstatēta vecuma (diapazons no 18 līdz 65 gadiem) vai dzimuma ietekme uz kladribīna farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Konstatēts, ka kladribīna renālais klīrenss ir atkarīgs no kreatinīna klīrensa. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kas ietvēra pacientus ar normālu nieru funkciju un viegliem nieru darbības traucējumiem, paredzams, ka kopējais klīrenss pacietiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($CL_{CR} = 60$ ml/min) samazināsies mēreni, izraisot iedarbības palielināšanos par 25%.

Aknu darbības traucējumi

Uzskata, ka aknu funkcijai ir nenozīmīga loma kladribīna eliminācijā.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Mijiedarbības pētījumā MS pacientiem tika konstatēts, ka 10 mg kladribīna biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas neizmainās, lietojot to vienlaicīgi ar pantoprazolu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Veicot neklīniskos pētījumus dzīvnieku modeļiem, lai novērtētu kladribīna farmakoloģisko un toksikoloģisko drošumu, kas svarīgs kladribīna lietošanas drošuma novērtējumam, netika konstatēta būtiska atradne, izņemot paredzamo iedarbību atbilstoši kladribīna farmakoloģiskajam darbības mehānismam. Primārie mērķorgāni, ko konstatēja atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos, pelēm un pērtiķiem lietojot zāles parenterāli (intravenozi vai subkutāni) laika periodā līdz 1 gadam, bija limfoidā un asinsrades sistēma. Citi mērķorgāni, ko konstatēja pērtiķiem pēc ilgstošas subkutānas kladribīna lietošanas (14 cikli), bija nierēs (nieru kanāliņu epitēlija kariomegālija), virsnieres (garozas atrofija un samazināta vakuolizācija), kuņģa-zarnu trakts (gļotādas atrofija) un sēklinieki. Iedarbību uz nierēm novēroja arī pelēm.

Mutagenitāte

Kladribīns tiek iekļauts DNS pavedienos un kavē DNS sintēzi un labošanu. Kladribīns neizraisīja gēnu mutācijas baktērijās vai zīdītāju šūnās, bet tam tika konstatēta klastogēna iedarbība, izraisot hromosomu bojājumus zīdītāju šūnās *in vitro* koncentrācijā, kas 17 reizes pārsniedza paredzamo klīnisko C_{max} . *In vivo* klastogenitāti pelēm konstatēja, lietojot devu 10 mg/kg, kas bija mazākā pārbaudītā deva.

Kancerogenitāte

Kladribīna iespējamo kancerogenitāti novērtēja ilgtermiņa 22 mēnešu pētījumā pelēm, kurā zāles tika ievadītas subkutāni, un īslaicīgā 26 nedēļu pētījumā transgēniskām pelēm, kurā zāles tika lietotas iekšķīgi.

- Ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumā pelēm lielākā lietotā deva bija 10 mg/kg dienā, kurai tika konstatēta genotoksiska iedarbība peļu mikrokodoliņu pētījumā (atbilst aptuveni 16 reizes lielākai paredzamajai iedarbībai cilvēkiem atbilstoši AUC, lietojot maksimālo kladribīna dienas devu – 20 mg). Pelēm nekonstatēja biežāku saslimstību ar limfoproliferatīvām slimībām vai citiem audzēju veidiem (neskaitot trešā plakstiņa asaru dziedzeru audzējus, galvenokārt adenomas). Trešā plakstiņa asaru dziedzeru audzēji nav uzskatāmi par klīniski nozīmīgu risku, jo cilvēkiem nav līdzvērtīgu anatomisko struktūrai šai struktūrai.
- Īslaicīgā kancerogenitātes pētījumā Tg rasH2 pelēm nekonstatēja kladribīna izraisītu biežāku saslimstību ar limfoproliferatīvām slimībām vai citiem audzēju veidiem, lietojot jebkuru pētīto devu līdz pat 30 mg/kg dienā (atbilst aptuveni 25 reizes lielākai paredzamajai iedarbībai cilvēkiem atbilstoši AUC, lietojot maksimālo kladribīna dienas devu – 20 mg).

Kladribīnu novērtēja arī 1 gadu ilgā pētījumā pērtiķiem, kurā zāles tika ievadītas subkutāni. Šajā pētījumā netika konstatēta biežāka saslimstība ar limfoproliferatīvām slimībām, kā arī neattīstījās neviens audzējs.

Lai arī kladribīna lietošana var būt saistīta ar iespējamu genotoksicitāti, analizējot ilgtermiņa datus par pelēm un pērtiķiem, netika konstatēti nekādi pierādījumi, kas liecinātu par būtiski paaugstinātu kancerogenitātes risku cilvēkam.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti

Lai gan netika novērota ietekme uz mātišu fertilitāti, reproduktīvo funkciju vai vispārīgu pēcnācēju funkcionēšanu, kladribīns izraisīja embriju letalitāti grūsnām pelēm un tam bija teratogēna iedarbība uz pelēm (arī tikai pēc tēviņu ārstēšanas) un trušiem. Novērotā embrioletālā un teratogēnā iedarbība atbilst kladribīna farmakoloģiskajam darbības mehānismam. Fertilitātes pētījumā peļu tēviņiem novēroja embrijus ar attīstības anomālijām – daļēji neattīstītu(-ām) ekstremitāti(-ēm) distāli no pleca un/vai augšstilba kaula. Anomālijas biežums skartaļiem peļu embrijiem šajā pētījumā iekļāvās amēlijas un fokomēlijas spontānās sastopamības diapazonā šajā peļu ģenētiskajā grupā. Tomēr, ņemot vērā kladribīna genotoksiskās īpašības, nevar izslēgt vīriešu dzimuma pacientu izraisītu toksisku ietekmi saistībā ar iespējamām ģenētiskām izmaiņām spermatozoīdu diferencēšanās procesā.

Kladribīns neietekmēja peļu tēviņu fertilitāti, bet tika novērota ietekme uz sēkliniekiem – sēklinieku svara samazināšanās un nekustīgo spermatozoīdu skaita palielināšanās. Arī pērtiķiem novēroja sēklinieku deģenerāciju un atgriezenisku spermatozoīdu skaita samazināšanos ar ātri progresējošu kustīgumu. Histoloģiski sēklinieku deģenerāciju novēroja tikai vienam pērtiķu tēviņam 1 gadu ilgā toksicitātes pētījumā ar subkutānu zāļu ievadīšanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Hidroksipropilbetadekss (2-hidroksipropil-β-ciklodekstrīns)

Sorbīts

Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Orientēta poliamīda (OPA)/alumīnija (Al)/polivinilhlorīda (PVH) – alumīnija (Al) blisteris kartona turētājā, kas fiksēts kastītē ar bērniem neatveramu aizdari.

Iepakojuma lielumi: 1, 4, 5, 6, 7 vai 8 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 22. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviestī grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- ### **• Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Mavenclad (kladribīns) laišanas tirgū katrā dalībvalstī (DV) reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi (NKI) par izglītojošo materiālu saturu un formātu, tai skaitā par komunikācijas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkādiem citiem programmas aspektiem.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur Mavenclad ir tirdzniecībā, visiem zāļu izrakstītājiem, kuri varētu izrakstīt Mavenclad, un visiem pacientiem, kuri varētu lietot Mavenclad, tiek izsniegti:

- Norādījumi zāļu izrakstītājam;
- Norādījumi pacientam.

Norādījumos zāļu izrakstītājam jāiekļauj šāda informācija:

- pamatinformācija par Mavenclad ar atgādinājumu zāļu izrakstītājam, ka, pārrunājot Mavenclad terapiju ar pacientu, jāņem vērā Norādījumi pacientiem, lai veicinātu agrīnu nevēlamo blakusparādību simptomu atpazīšanu un to savlaicīgu ārstēšanu;
- informācija par ārstēšanas režīmiem;
- atgādinājums rūpīgi izvērtēt kontroles asins analīzēs iegūtos datus par asins šūnu skaitu un latentu infekciju skrīningu pirms ārstēšanas uzsākšanas;
- atgādinājums noteikt aknu funkcionālos rādītājus un izvērtēt aknu bojājumu pacienta anamnēzē pirms ārstēšanas uzsākšanas;
- norādījumi par pacientu uzraudzību ārstēšanas laikā;
- informācija par izsargāšanos no grūtniecības.

Norādījumos pacientam jāiekļauj pamatinformācija par Mavenclad, tā blakusparādības, iespējamie riski un informācija par izsargāšanos no grūtniecības.

Norādījumos zāļu izrakstītājam/pacientam jāiekļauj informācija par šādiem drošuma jautājumiem.

- Svarīgiem identificētiem riskiem:
 1. Smagu (≥ 3 . pakāpe) limfopēniju, lai nodrošinātu atbilstošu hematoloģisko analīžu veikšanu un ārstēšanas prasības.
 2. *Herpes zoster* infekcijām, lai informētu par pazīmēm un simptomiem, kas liecina par šīm infekcijām.
 3. Tuberkulozi, lai uzlabotu informētību par šo risku.
 4. Aknu bojājumu, lai izvērtētu aknu bojājumu pacienta anamnēzē, noteiktu aknu funkcionālos rādītājus pirms ārstēšanas un nodrošinātu izpratni par klīniskajām pazīmēm un simptomiem, kas liecina par šo risku.
- Svarīgiem iespējamiem riskiem:
 1. Progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML), oportūnistiskajām infekcijām (neskaitot PML un tuberkulozi) un smagām infekcijām, lai informētu par pazīmēm un simptomiem, kas liecina par šiem riskiem.
 2. Ļaundabīgiem audzējiem, lai uzlabotu informētību par šo risku, jo:
 - a) pacienti ar aktīvu ļaundabīgu audzēju nedrīkst lietot Mavenclad terapiju;
 - b) pacientiem pēc Mavenclad terapijas jāiesaka veikt standarta vēža skrīningu.

3. Teratogenitāti/nevēlamiem grūtniecības iznākumiem, lai sieviešu dzimuma pacientes reproduktīvā vecumā, kuras lieto Mavenclad, un vīriešu dzimuma pacienta, kurš lieto Mavenclad, partneres:
- a) saņemtu konsultāciju pirms ārstēšanas uzsākšanas (kas sastāv no diviem ārstēšanas kursiem, kas tiek veikti divu secīgu gadu sākumā) gan 1. gadā, gan 2. gadā;
 - b) ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās devas lietoju efektīvu kontracepcijas metodi.

Šobrīd nav zināms, vai Mavenclad var samazināt sistēmiskas darbības hormonālās kontracepcijas līdzekļa efektivitāti. Tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto sistēmiskas darbības hormonālās kontracepcijas līdzekļus, kladribīna terapijas laikā un līdz 4 nedēļām pēc pēdējās devas lietošanas papildus jālieto barjermetode.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MAVENCLAD 10 mg tabletes
cladribinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg kladribīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

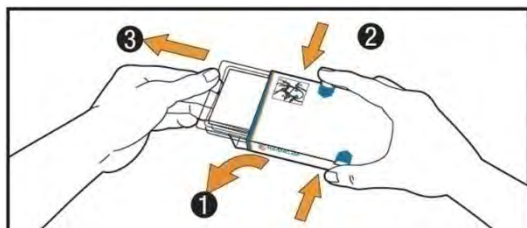
Satur sorbītu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 tablete
4 tabletes
5 tabletes
6 tabletes
7 tabletes
8 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Bērniem neatverama aizdare.



- 1 Atveriet atlokāmo vāciņu
- 2 Nospiediet un turiet nospiestas mēlītes
- 3 Izvelciet paplātes formas ieliktni, līdz tas apstājas

Iebīdiet (teksts, kas norāda, ka ir jāpiespiež abas mēlītes, lai atvērtu)

Tiks iekļauts QR kods www.mavenclad-instructions.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: rīkojieties uzmanīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1212/001 – 1 tablete
EU/1/17/1212/002 – 4 tabletes
EU/1/17/1212/003 – 5 tabletes
EU/1/17/1212/004 – 6 tabletes
EU/1/17/1212/005 – 7 tabletes
EU/1/17/1212/006 – 8 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

mavenclad

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

KARTONA TURĒTĀJS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MAVENCLAD 10 mg tabletes
cladribinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Merck Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cladribine 10 mg

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

MAVENCLAD 10 mg tabletes cladribinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir MAVENCLAD un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms MAVENCLAD lietošanas
3. Kā lietot MAVENCLAD
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt MAVENCLAD
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir MAVENCLAD un kādam nolūkam to lieto

MAVENCLAD satur aktīvo vielu cladribīnu, kas ir citotoksiska (šūnas iznīcinoša) viela, kas iedarbojas galvenokārt uz limfocītiem – imūnsistēmas šūnām, kas ir iesaistītas iekaisuma procesā.

MAVENCLAD ir zāles, ko izmanto **multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai pieaugušajiem**. MS ir slimība, kuras gadījumā iekaisums iznīcina nervu aizsargapvalku.

Konstatēts, ka ārstēšana ar MAVENCLAD samazina simptomu paasinājumu biežumu un palēnina invaliditātes progresēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms MAVENCLAD lietošanas

Nelietojiet MAVENCLAD šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret **cladribīnu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat **HIV pozitīvs**, kas nozīmē, ka esat inficēts ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV);
- ja Jums ir aktīva tuberkuloze vai aknu iekaisums (hepatīts);
- ja Jums ir **novājināta imūnsistēma** slimību dēļ vai ja Jūs lietojat **citas zāles, kas novājina imūnsistēmu** vai samazina asins šūnu veidošanos **kaulu smadzenēs**. Pie šīm zālēm pieder:
 - ciklosporīns, ciklofosfamīds un azatioprīns (izmanto imūnsistēmas nomākšanai, piemēram, pēc orgānu pārstādīšanas);
 - metotreksāts (izmanto tādu slimību kā, piemēram, psoriāzes vai reimatoīdā artrīta ārstēšanai);
 - ilgstoša kortikosteroīdu terapija (izmanto iekaisuma mazināšanai, piemēram, astmas gadījumā);Skatīt arī punktu „Citas zāles un MAVENCLAD”;
- ja Jums ir aktīvs ļaundabīgs audzējs;

- ja Jums ir vidēji **smagi vai smagi nieru darbības traucējumi**;
- ja esat **grūtniece** vai **barojat bērnu ar krūti** (skatīt arī punktu „Grūtniecība un barošana ar krūti”).

Nelietojiet MAVENCLAD un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms MAVENCLAD lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Asins analīzes

Pirms ārstēšanas Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, ka Jūs varat lietot MAVENCLAD. Ārsts veiks asins analīzes arī ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas, lai pārbaudītu, ka varat turpināt lietot MAVENCLAD un ka Jums neveidojas ārstēšanas komplikācijas.

Infekcijas

Pirms ārstēšanas ar MAVENCLAD Jums veiks analīzes, lai pārbaudītu infekciju esamību. Ja domājat, ka Jums varētu būt infekcija, noteikti konsultējieties ar ārstu. Infekcijas pazīmes var būt šādas: drudzis, smeldzošas sāpes muskuļos, galvassāpes, vispārēja slikta pašsajūta vai acu baltumu dzeltena nokrāsa. Ārsts var atlikt ārstēšanu vai pārtraukt to līdz infekcijas izārstēšanai.

Jostas roze

Ja nepieciešams, Jūs pirms ārstēšanas vakcinēs pret jostas rozi. Jums vajadzēs nogaidīt 4 līdz 6 nedēļas, lai vakcīna sāktu darboties. **Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt jostas rozes simptomus**, jo tā ir bieži sastopama MAVENCLAD komplikācija (skatīt 4. punktu), kuras gadījumā var būt nepieciešama specifiska ārstēšana.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Ja Jums šķiet, ka **MS simptomi pasliktinās** vai Jūs **pamanāt jaunus simptomus**, piemēram, garastāvokļa vai uzvedības traucējumus, atmiņas traucējumus, runas un komunikācijas grūtības, **pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu**. Šie simptomi var liecināt par retu smadzeņu slimību – progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML), ko izraisa infekcija. PML ir nopietna slimība, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi.

Lai gan MAVENCLAD lietotājiem PML nav novērota, piesardzības nolūkā pirms ārstēšanas Jums var tikt veikta **galvas smadzeņu MRI** (magnētiskās rezonanses izmeklēšana).

Ļaundabīgs audzējs

Pacientiem, kuri saņēma kladribīnu klīniskajos pētījumos, tika novēroti atsevišķi vēža gadījumi. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums agrāk ir bijis ļaundabīgs audzējs. Ārsts izlems par Jums piemērotāko ārstēšanu. Piesardzības nolūkos Jums ir jāveic standarta vēža skrīninga procedūras, kā to ieteicis ārsts.

Aknu darbības traucējumi

MAVENCLAD var izraisīt aknu darbības traucējumus. **Pirms MAVENCLAD lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai agrāk ir bijuši aknu darbības traucējumi. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas viens vai vairāki no šiem simptomiem:** slikta dūša (nelabums), vemšana, sāpes vēderā, nogurums, apetītes zudums, dzeltena āda vai acis (dzelte) vai tumšs urīns. Šie simptomi var liecināt par smagiem aknu darbības traucējumiem.

Kontracepcija

Vīriešiem un sievietēm ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Tas ir svarīgi, jo MAVENCLAD var nopietni kaitēt bērnam.

Skatīt arī punktu „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Asins pārliešana

Ja Jums nepieciešama asins pārliešana, pastāstiet ārstam, ka lietojat MAVENCLAD. Lai novērstu komplikācijas, var būt nepieciešama asins apstarošana pirms pārliešanas.

Zāļu maiņa

Ja iepriekš lietojāt citas zāles MS ārstēšanai, pirms ārstēšanas ar MAVENCLAD ārsts pārbaudīs, vai Jums ir normāls asins šūnu (limfocītu) skaits.

Ja pēc MAVENCLAD lietošanas sākat lietot citas zāles MS ārstēšanai, konsultējieties ar ārstu. Iespējama papildu iedarbība uz imūnsistēmu.

Bērni un pusaudži

MAVENCLAD nav ieteicams lietošanai pacientiem līdz 18 gadu vecumam, jo tā lietošana šajā vecuma grupā nav pētīta.

Citas zāles un MAVENCLAD

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nesāciet lietot MAVENCLAD kopā ar zālēm, kas pavājina imūnsistēmu vai samazina asins šūnu veidošanos kaulu smadzenēs. Pie šīm zālēm pieder:

- ciklosporīns, ciklofosfamīds un azatioprīns (izmanto imūnsistēmas nomākšanai, piemēram, pēc orgānu pārstādīšanas);
- metotreksāts (izmanto tādu slimību kā, piemēram, psoriāzes vai reimatoīdā artrīta ārstēšanai);
- ilgstoša kortikosteroīdu terapija (izmanto iekaisuma mazināšanai, piemēram, astmas gadījumā). Īslaicīgu kortikosteroīdu kursu var izmantot, ja to iesaka ārsts.

Nelietojiet MAVENCLAD kopā ar citām zālēm MS ārstēšanai, ja vien to nav īpaši ieteicis ārsts.

Nelietojiet MAVENCLAD vienlaicīgi ar jebkādam citām zālēm. Starp MAVENCLAD un jebkādu citu iekšķīgu zāļu lietošanu jābūt **vismaz 3 stundu** starplaikam. MAVENCLAD satur hidroksipropilbetadeksu, kas kuņģī var mijiedarboties ar citām zālēm.

Konsultējieties ar ārstu, ja lietojat vai esat lietojis:

- zāles, kas var ietekmēt asins šūnas (piemēram, karbamazepīnu, ko izmanto epilepsijas ārstēšanai). Ārstam, iespējams, vajadzēs rūpīgāk Jūs uzraudzīt;
- noteikta veida vakcīnas (dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas). Ja esat vakcinēts pēdējo 4 līdz 6 nedēļu laikā, MAVENCLAD terapija jāatliek. Jūs nedrīkstat saņemt šādas vakcīnas MAVENCLAD terapijas laikā. Imūnsistēmas darbībai jāatjaunojas pirms vakcinācijas, un to pārbaudīs ar asins analīzi;

- dilazepu, nifedipīnu, nimodipīnu, rezerpīnu, cilostazolu vai sulindaksu (lieto sirds slimību, augsta asinsspiediena, asinsvadu slimību vai asinsvadu iekaisuma ārstēšanai), vai eltrombopagu (lieto ar asiņošanu saistītu stāvokļu ārstēšanai). Ārsts ieteiks, kā rīkoties, ja Jums jālieto šīs zāles;
- rifampicīnu (lieto noteiktu infekciju ārstēšanai), asinszāli (lieto depresijas ārstēšanai) vai kortikosteroīdus (lieto iekaisuma nomākšanai). Ārsts ieteiks, kā rīkoties, ja Jums jālieto šīs zāles.

Konsultējieties ar ārstu, ja lietojat hormonālos kontracepcijas līdzekļus (piemēram, kontracepcijas tabletes). Jums nepieciešama otra kontracepcijas metode MAVENCLAD ārstēšanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc pēdējās devas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet MAVENCLAD, ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Tas ir svarīgi, jo MAVENCLAD var nopietni kaitēt bērnam.

Jums MAVENCLAD ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās MAVENCLAD devas jālieto **efektīvas kontracepcijas metodes**, lai izsargātos no grūtniecības. **Konsultējieties ar ārstu**, ja lietojat hormonālos kontracepcijas līdzekļus (piemēram, kontracepcijas tabletes). Jums nepieciešama otra kontracepcijas metode MAVENCLAD ārstēšanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc pēdējās devas. Ja Jums iestāsies grūtniecība vēlāk nekā 6 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas 1. gadā, nav paredzams, ka radīsies kāds drošuma risks, bet tas nozīmē, ka Jūs nedrīkstēsiet saņemt ārstēšanu ar MAVENCLAD grūtniecības laikā.

Vīriešiem MAVENCLAD lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīvas kontracepcijas metodes, lai izsargātos no partneres grūtniecības.

Ārsts ieteiks Jums piemērotas kontracepcijas metodes.

Nelietojiet MAVENCLAD, ja barojat bērnu ar krūti. Ja ārsts uzskatīs, ka MAVENCLAD lietošana ir Jums ļoti svarīga, ārsts ieteiks Jums pārtraukt barošanu ar krūti ārstēšanas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās devas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka MAVENCLAD ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

MAVENCLAD satur sorbītu

Šīs zāles satur 64 mg sorbīta katrā tabletē.

3. Kā lietot MAVENCLAD

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšanas kursi

Jūs lietosiet MAVENCLAD **divu ārstēšanas kursu** veidā **2 gadu** laikā.

Katrs ārstēšanas kurss sastāv no **2 ārstēšanas nedēļām** katra ārstēšanas gada sākumā; starp ārstēšanas nedēļām ir viena mēneša starplaiks.

Ārstēšanas nedēļa sastāv no **4 vai 5 dienām**, kurās Jūs saņemsiet **1 vai 2 tabletes dienā (skatīt 1. tabulu)**.

Piemērs: ja sākat ārstēšanu aprīļa vidū, tabletes jālieto tā, kā norādīts tabulā.

1. tabula

1. gads		2. gads	
1. ārstēšanas nedēļa	1 vai 2 tabletes dienā 4 vai 5 dienas aprīļa vidū	1. ārstēšanas nedēļa	1 vai 2 tabletes dienā 4 vai 5 dienas aprīļa vidū
2. ārstēšanas nedēļa	1 vai 2 tabletes dienā 4 vai 5 dienas maija vidū	2. ārstēšanas nedēļa	1 vai 2 tabletes dienā 4 vai 5 dienas maija vidū

Pirms ārstēšanas kursa uzsākšanas ārsts veiks asins analīzi, lai pārbaudītu, vai limfocītu (noteikta veida balto asins šūnu) daudzums ir pietiekams. Ja daudzums nebūs pietiekams, ārstēšana tiks atlikta.

Pēc 2 ārstēšanas kursiem, kas tiks veikti 2 gadu laikā, ārsts turpinās uzraudzīt Jūsu veselības stāvokli vēl 2 gadus, un šajā laikā Jums nevajadzēs lietot zāles.

Deva

- Jums nozīmēs Jums pareizu tablešu skaitu, kas jālieto katrā ārstēšanas nedēļā, kā parādīts 2. tabulā atbilstoši Jūsu ķermeņa masai.
- Jums būs vajadzīgi viens vai vairāki zāļu iepakojumi, lai nodrošinātu pareizu tablešu skaitu.
- Saņemot zāles, pārbaudiet, vai Jums ir pareizais tablešu skaits.
- Turpmāk attēlotās tabulas kreisajā ailē atrodiet rindu, kas atbilst Jūsu ķermeņa masai (kg), un pārbaudiet, vai iepakojumā(-os) ir attiecīgajai ārstēšanas nedēļai nepieciešamais tablešu skaits.
- Ja tablešu skaits iepakojumā(-os) atšķiras no skaita, kas minēts tabulā atbilstoši Jūsu ķermeņa masai, konsultējieties ar ārstu.
- Ņemiet vērā, ka dažiem ķermeņa masas diapazoniem tablešu skaits vienā ārstēšanas nedēļā var atšķirties no tablešu skaita nākamajā ārstēšanas nedēļā.

Piemērs: ja Jūsu ķermeņa masa ir 85 kg un Jūs gatavojaties sākt 1. ārstēšanas nedēļu, Jūs saņemsiet 8 tabletes.

2. tabula

Jūsu ķermeņa masa	Tablešu skaits			
	1. gada ārstēšanas kurss		2. gada ārstēšanas kurss	
	1. ārstēšanas nedēļa	2. ārstēšanas nedēļa	1. ārstēšanas nedēļa	2. ārstēšanas nedēļa
mazāk nekā 40 kg	Ārsts ieteiks Jums piemēroto tablešu skaitu			
no 40 līdz mazāk nekā 50 kg	4	4	4	4
no 50 līdz mazāk nekā 60 kg	5	5	5	5
no 60 līdz mazāk nekā 70 kg	6	6	6	6
no 70 līdz mazāk nekā 80 kg	7	7	7	7
no 80 līdz mazāk nekā 90 kg	8	7	8	7
no 90 līdz mazāk nekā 100 kg	9	8	9	8
no 100 līdz mazāk nekā 110 kg	10	9	10	9
110 kg un vairāk	10	10	10	10

Kā lietot zāles

Ieņemiet tableti(-es) aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Norijiet, uzdzerot ūdeni un nesakošļājot. Tabletes nav nepieciešams lietot ēdienreizes laikā. Jūs varat lietot tabletes ēdienreizes laikā vai ēdienreīžu starplaikā.

Informāciju par rīkošanos ar iepakojumu, kuram ir bērniem neatverama aizdare, un tablešu lietošanu skatiet iepakojumam pievienotajos „Soli pa solim” norādījumos šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Svarīgi!

- Pārliecinieties, ka pirms tabletes(-šu) paņemšanas Jūsu rokas ir sausas.
- Izspiediet tableti(-es) caur blistera iepakojumu un tūlīt norijiet.
- Nenovietojiet tableti(-es) uz virsmām, piemēram, galda, un neturiet tableti rokās ilgāk, nekā nepieciešams.
- Ja tablete tiek novietota uz kādas virsmas vai ja tā sadrūp un tās fragmenti izkrīt no blistera, kontakta vieta rūpīgi jānomazgā.
- Rūpīgi nomazgājiet rokas pēc rīkošanās ar tabletēm.
- Ja pazaudējat tableti, vaicājiet padomu ārstam.

Ārstēšanas nedēļas ilgums

Atkarībā no kopējā izrakstīto tablešu skaita Jums katrā ārstēšanas nedēļā tabletes jālieto 4 vai 5 dienas. 3. tabula attēlots, cik tabletes (1 vai 2 tabletes) Jums jālieto katrā dienā. Ja dienas deva ir 2 tabletes, lietojiet tās vienlaicīgi.

Piemērs: ja Jums jālieto 8 tabletes, Jūs lietosiet **2 tabletes** 1. dienā, 2. dienā, 3. dienā, un tad **1 tableti** 4. dienā un 5. dienā.

3. tabula

Kopējais tablešu skaits ārstēšanas nedēļā	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	5. diena
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

Ja esat lietojis MAVENCLAD vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tabletes nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts izlems, vai ir nepieciešams pārtraukt ārstēšanu.

Pieredze par MAVENCLAD pārdozēšanu ir ierobežota. Zināms, ka, palielinoties zāļu devai, var palielināties limfocītu nomākums organismā, izraisot limfopēniju (skatīt 4. punktu).

Ja esat aizmirsis lietot MAVENCLAD

Ja aizmirstat ieņemt devu un atceraties to tajā pašā dienā, kad devu vajadzēja ieņemt	Ja aizmirstat ieņemt devu un neatceraties to līdz nākamajai dienai
Lietoņiet aizmirsto devu šajā dienā.	Nelietoņiet aizmirsto devu kopā ar nākamo ieplānoto devu. Lietoņiet aizmirsto devu nākamajā dienā un palieliniet zāļu lietošanas dienu skaitu ārstēšanas nedēļā.

Piemērs: ja Jūs esat aizmirsis ieņemt 3. dienas devu un neatceraties to līdz 4. dienai, lietojiet 3. dienas devu 4. dienā un palieliniet kopējo zāļu lietošanas dienu skaitu ārstēšanas nedēļā par 1 dienu. Ja aizmirstat ieņemt 2 devas pēc kārtas (piemēram, gan 3. dienas, gan 4. dienas devas), lietojiet aizmirstās devas nākamās 2 dienas un pēc tam pagariniet ārstēšanas nedēļu par 2 dienām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt vai var kļūt nopietnas

Limfopēnija un jostas roze (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Vissvarīgākā blakusparādība ir balto asins šūnu, kuras sauc par limfocītiem, skaita samazināšanās (**limfopēnija**), kas ir ļoti bieži sastopama, un tā var būt smaga. Limfopēnija var palielināt infekciju risku. Lietojot MAVENCLAD, bieži novēro tādu infekciju kā **jostas roze**.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir tādi jostas rozes simptomi kā, piemēram, stipras sāpes un pūslīšveida izsitumi joslas veidā, parasti ķermeņa augšdaļas vai sejas vienā pusē. Citi iespējamie simptomi ir galvassāpes, dedzināšana, tirpšana, nejutīgums vai ādas nieze skartajā apvidū, vispārēja slikta pašsajūta vai drudzis infekcijas sākuma periodā.

Jostas rozei būs nepieciešama ārstēšana, un MAVENCLAD terapiju var būt nepieciešams pārtraukt, līdz infekcija būs izārstēta.

Aknu darbības traucējumi (retāk – var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir tādi simptomi kā slikta dūša (nelabums), vemšana, sāpes vēderā, nogurums, apetītes zudums, dzeltena āda vai acis (dzelte) vai tumšs urīns. Ārstēšana ar MAVENCLAD varētu būt jāpārtrauc vai jāizbeidz.

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- aukstumpumpas (mutes *herpes* infekcija)
- izsitumi
- matu izkrišana
- noteiktu balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaita samazināšanās
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā nieze, nātrene, izsitumi un lūpu, mēles vai sejas pietūkums

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- tuberkuloze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt MAVENCLAD

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona turētāja un kastītes pēc „EXP” / „Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko MAVENCLAD satur

- Aktīvā viela ir kladribīns. Katra tablete satur 10 mg kladribīna.
- Citas sastāvdaļas ir hidroksipropilbetadekss, sorbīts un magnija stearāts.

MAVENCLAD ārējais izskats un iepakojums

MAVENCLAD tabletes ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar iegravētu „C” vienā pusē un „10” otrā pusē. Katrā iepakojumā ir 1, 4, 5, 6, 7 vai 8 tabletes, kas ievietotas blistera iepakojumā un kartona turētājā, kas fiksēts kastītē ar bērniem neatveramu aizdari. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

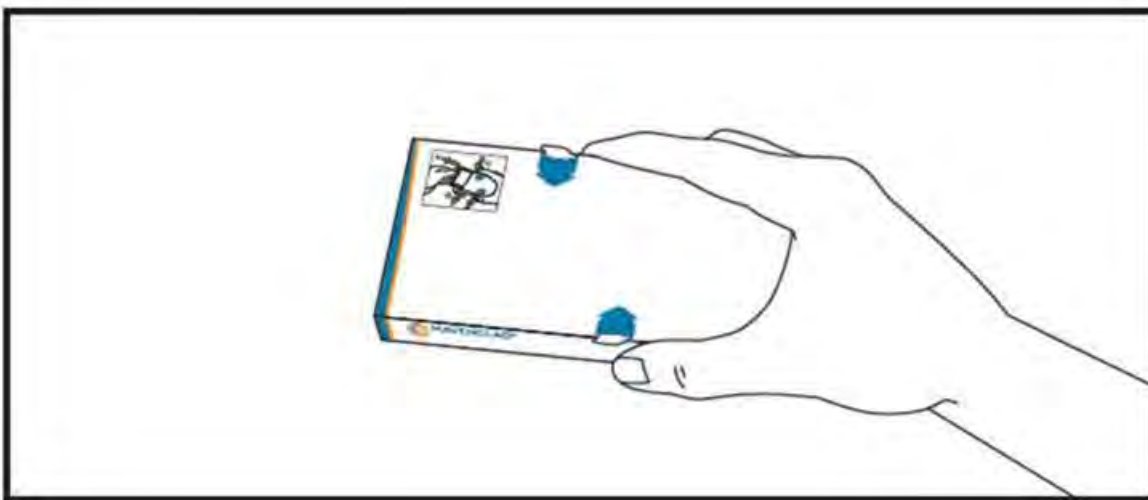
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

„Soli pa solim” norādījumi MAVENCLAD 10 mg tablešu lietošanai

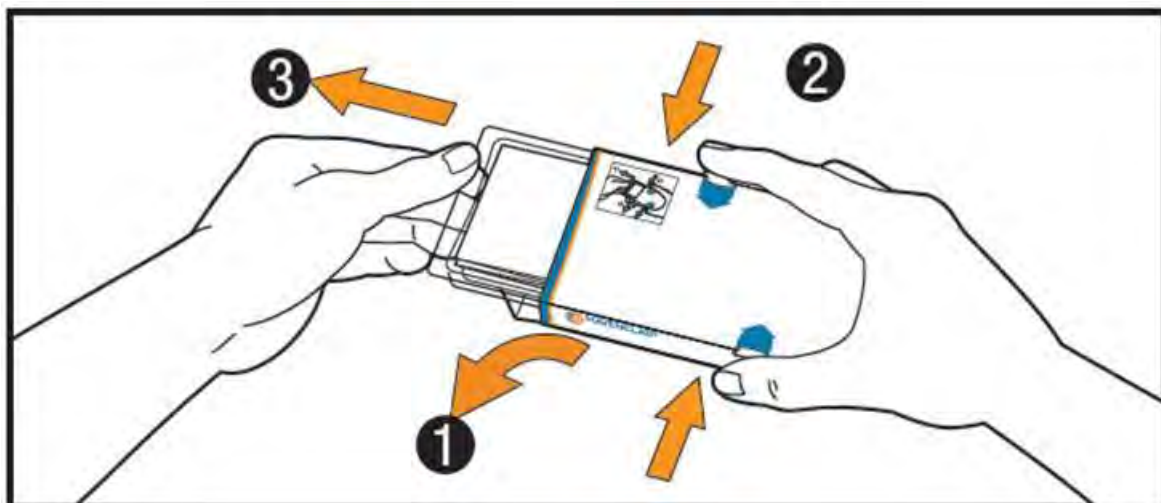
MAVENCLAD atrodas atkārtoti atveramā un aizveramā kastītē ar bērniem neatveramu aizdari, un tas jāuzglabā bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. Skatīt „Soli pa solim” norādījumus turpmāk par rīkošanos ar iepakojumu un MAVENCLAD tablešu lietošanu. Neaizmirstiet pārbaudīt, cik tabletes ir iepakojumā. Sīkākus norādījumus skatīt lietošanas instrukcijā.



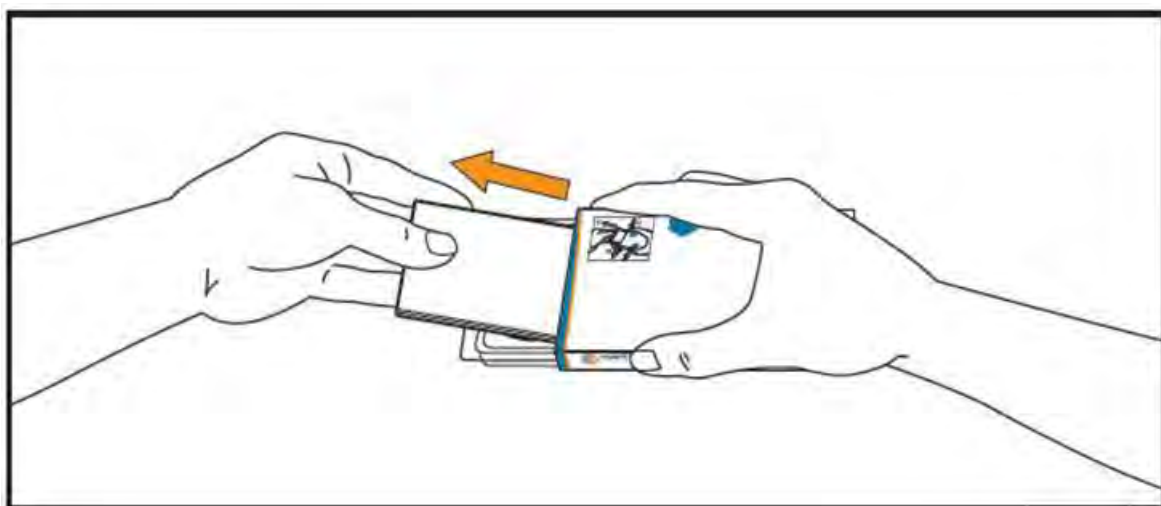
1. Pirms tabletes(-šu) lietošanas jābūt sagatavotai glāzei ar ūdeni un jāpārlicinās, ka rokas ir tīras un sausas.



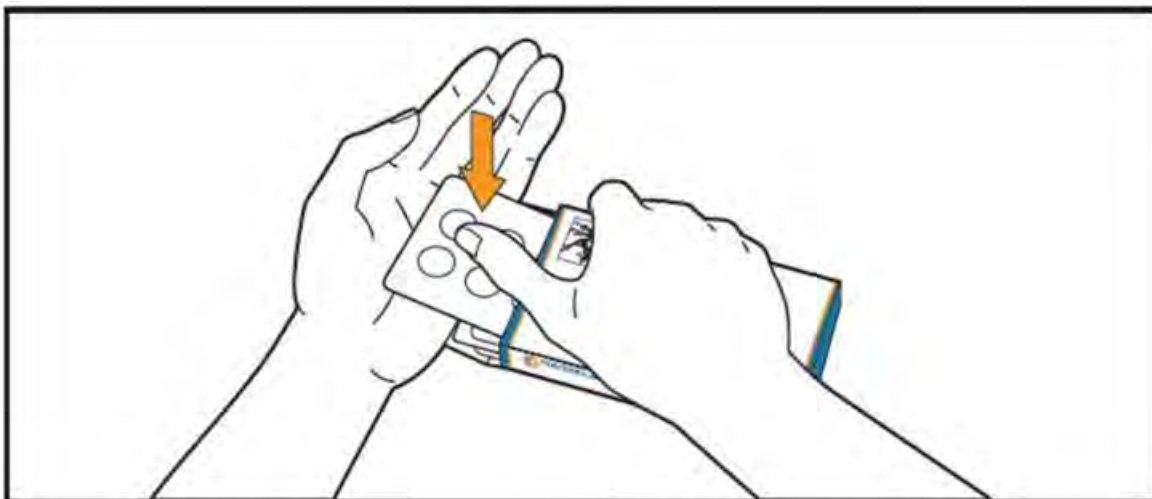
2. Satveriet kastīti tā, lai atvēršanas norādījumi būtu vērsti uz augšu.



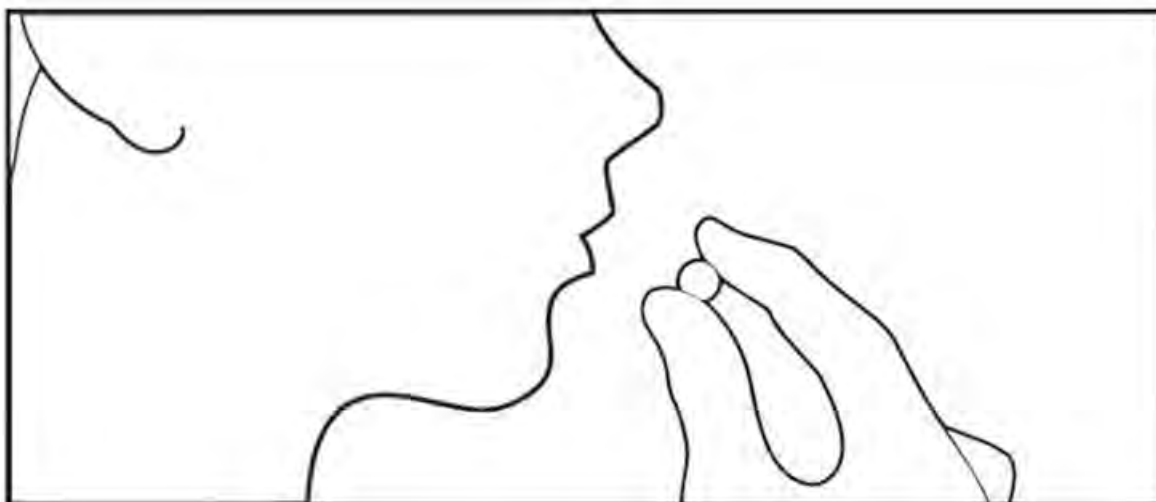
3. (1) Atveriet atlokāmo vāciņu kreisajā pusē.
- (2) Izmantojot rādītājpirkstu un īkšķi, vienlaicīgi nospiediet un turiet nospiestas mēlītes kastītes malās.
- (3) Izvelciet paplātes formas ieliktni, līdz tas apstājas. **Uzmanību!** Neizņemiet ieliktni no kastītes.



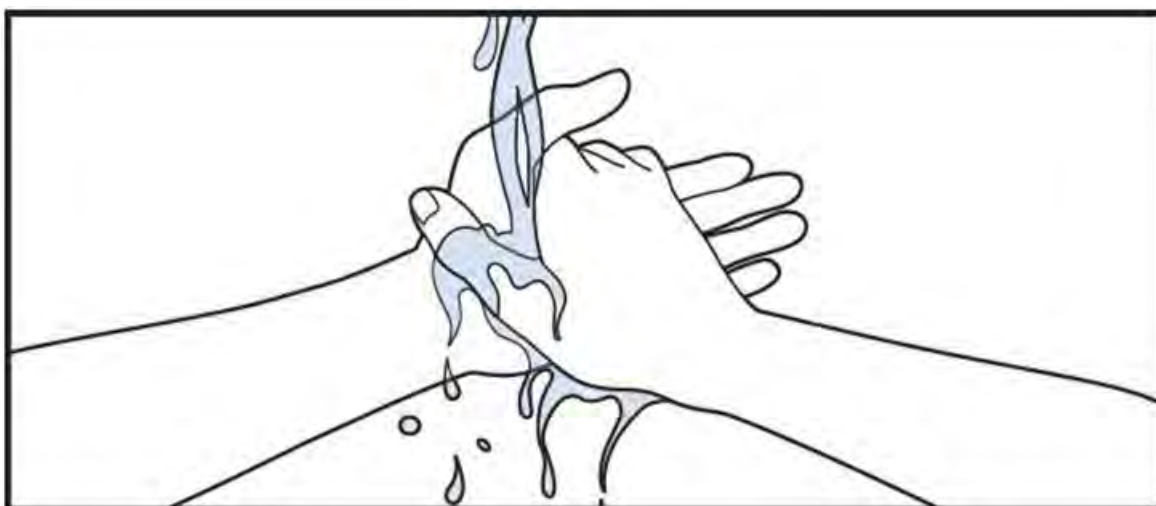
4. Izņemiet no ieliktna lietošanas instrukciju. Pārliecinieties, kas esat izlasījis visu lietošanas instrukciju un šos „Soli pa solim” norādījumus, un uzglabājiet tos drošā vietā.



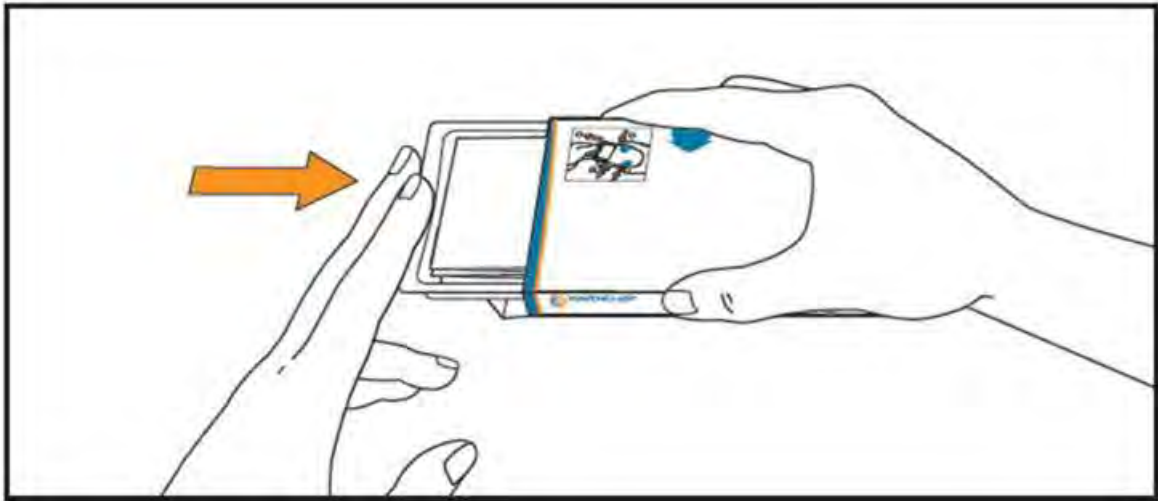
5. Pavirziet uz augšu blistera iepakojumu, ievietojot pirkstu paplātes formas ieliktņa atverē. Turiet plaukstu zem blistera iepakojuma un izspiediet plaukstā 1 vai 2 tabletes atbilstoši parakstītajai devai.



6. Norijiet tableti(-es), uzdzerot ūdeni. Tabletes jānorij veselas, tās nedrīkst sakošļāt vai ļaut tām izšķīst mutē. Saskarsmei ar ādu jābūt ierobežotai. Izvairieties no pieskaršanās degunam, acīm vai citām ķermeņa daļām.



7. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.



8. Iebīdiēt paplātes formas ieliktni atpakaļ kastītē. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabājiēt tabletes blistera iepakojumā līdz nākamās devas lietošanai. Neizspiediēt tabletes no blistera iepakojuma strauji. Neuzglabājiēt tabletes citā iepakojumā.