

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

MAVENCLAD 10 mg pilloli

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 10 mg ta' cladribine.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola fiha 64 mg sorbitol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Pilloli bojod, tondi, bikonvessi b'dijametru ta' 8.5 mm, imnaqqxa b''C' fuq naħa waħda u '10' fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

MAVENCLAD huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti bi sklerożi multipla attiva ħafna li tirkadi (MS - *multiple sclerosis*) kif definit minn karatteristiċi kliniċi jew immaġni (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' MS.

#### Pożoloġija

Id-doża kumulattiva rakkomandata hija 3.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem fuq medda ta' sentejn, mogħtija bħala kors ta' trattament wiehed ta' 1.75 mg/kg kull sena. Kull kors ta' trattament jikkonsisti minn ġimagħtejn ta' trattament, wiehed fil-bidu tal-ewwel xahar u wiehed fil-bidu tat-tieni xahar tas-sena ta' trattament rispettiva. Jekk ikun meħtieġ b'mod mediku (eż. għall-irkupru tal-limfoċiti), il-kors ta' trattament f'sena 2 jista' jiġi ttardjat sa 6 xhur. Kull ġimgħa ta' trattament tikkonsisti minn 4 jew 5 ijiem li fihom il-pazjent jirċievi 10 mg jew 20 mg (pillola waħda jew tnejn) bħala doża waħda ta' kuljum, skont il-piż tal-ġisem. Għad-dettalji, ara Tabelli 1 u 2 hawn taħt.

Wara t-tlestija taż-żewġ korsijiet ta' trattament, mhux meħtieġ aktar trattament bi cladribine f'sena 3 u 4 (ara sezzjoni 5.1). Bidu mill-ġdid tat-terapija wara sena 4 ma ġiex studjat.

#### Kriterji biex tibda u tkompli t-terapija

L-għadd ta' limfoċiti għandu jkun

- normali qabel il-bidu tat-trattament f'sena 1,
- mill-inqas 800 ċellula/mm<sup>3</sup> qabel il-bidu tat-trattament f'sena 2.

Jekk ikun meħtieġ, il-kors ta' trattament f'sena 2 jista' jiġi ttardjat sa 6 xhur biex ikun permess l-irkupru tal-limfoċiti. Jekk dan l-irkupru jieħu aktar minn 6 xhur, il-pazjent m'għandux jirċievi aktar pilloli ta' cladribine.

### Distribuzzjoni tad-doża

Id-distribuzzjoni tad-doża totali fuq is-sentejn ta' trattament hija pprovduta f' Tabella 1. Għal xi meded ta' piż, in-numru ta' pilloli jista' jvarja minn ġimġha ta' trattament għall-oħra. L-użu ta' cladribine orali f' pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg ma ġiex investigat.

**Tabella 1 Doża ta' cladribine f' kull ġimġha ta' trattament skont il-piż tal-pazjent f' kull sena ta' trattament**

Medda ta' piż kg	Doża f' mg (numru ta' pilloli) f' kull ġimġha ta' trattament	
	Ġimġha 1 ta' trattament	Ġimġha 2 ta' trattament
40 sa < 50	40 mg (4 pilloli)	40 mg (4 pilloli)
50 sa < 60	50 mg (5 pilloli)	50 mg (5 pilloli)
60 sa < 70	60 mg (6 pilloli)	60 mg (6 pilloli)
70 sa < 80	70 mg (7 pilloli)	70 mg (7 pilloli)
80 sa < 90	80 mg (8 pilloli)	70 mg (7 pilloli)
90 sa < 100	90 mg (9 pilloli)	80 mg (8 pilloli)
100 sa < 110	100 mg (10 pilloli)	90 mg (9 pilloli)
110 u aktar	100 mg (10 pilloli)	100 mg (10 pilloli)

Tabella 2 turi kif in-numru totali ta' pilloli f' kull ġimġha ta' trattament hu mqassam fuq il-jiem individwali. Huwa rakkomandat li d-doži ta' kuljum ta' cladribine f' kull ġimġha ta' trattament jittiehdu f' intervalli ta' 24 siegħa bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum. Jekk doża ta' kuljum tikkonsisti minn żewġ pilloli, iż-żewġ pilloli jittiehdu flimkien b'hal doża waħda.

**Tabella 2 Numru ta' pilloli f' kull ġurnata tal-ġimġha**

Numru totali ta' pilloli kull ġimġha	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4	Jum 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Doża li tkun intesiet trid tittiehed hekk kif wieħed jiftakar, fl-istess jum skont l-iskeda tat-trattament.

Doża li tkun intesiet m'għandhiex tittiehed flimkien mad-doża skedata li jkun imiss fil-jum ta' wara. F'każ ta' doża minsija, il-pazjent irid jiehu d-doża li tkun intesiet l-għada, u jestendi n-numru ta' jiem f' dik il-ġimġha ta' trattament. Jekk jinqabżu żewġ doži konsekuttivi, tapplika l-istess regola, u n-numru ta' jiem f' dik il-ġimġha ta' trattament jiġi mtawwal b'jumejn.

### Użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali orali oħra

Huwa rakkomandat li l-għoti ta' kwalunkwe prodott mediċinali orali ieħor jiġi separat minn dak ta' MAVENCLAD b' mill-inqas 3 sigħat matul l-għadd limitat ta' jiem ta' għoti ta' cladribine (ara sezzjoni 4.5).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq l-ebda studju dedikat f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi.

F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (tnehħija tal-kreatinina ta' 60 sa 89 mL/min) ma kienx ikkunsidrat neċessarju aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi għadhom ma ġewx determinati s'issa. Għalhekk, cladribine hu kontraindikata f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

#### Indeboliment tal-fwied

Ma twettqu l-ebda studji f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Għalkemm l-importanza tal-funzjoni tal-fwied għall-eliminazzjoni ta' cladribine hija kkunsidrata bhala negliġibbli (ara sezzjoni 5.2), fin-nuqqas ta' *data*, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied. L-użu ta' cladribine mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ta' >6).

#### Anzjani

Hija rakkomandata kawtela meta cladribine jintuża f'pazjenti anzjani, b'konsiderazzjoni ta' frekwenza potenzjalment akbar ta' funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi mnaqqsa, mard ieħor fl-istess waqt u terapiji mediċinali oħra.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MAVENCLAD fit-tfal ta' età inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

MAVENCLAD huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jittieħdu mal-ilma, u jinbelgħu mingħajr ma jintmagħdu. Il-pilloli jistgħu jittieħdu mingħajr ma jingħata kas tat-tehid tal-ikel.

Billi l-pilloli mhumiex miksija, għandhom jinbelgħu immedjatament galadarba jitneħħew mill-folja u m'għandhomx jithallew esposti fuq uċuħ jew jintmessu għal kwalunkwe perjodu ta' ħin itwal minn dak meħtieġ biex jittieħed id-dożaġġ. Jekk pillola tithalla fuq xi wiċċ, jew jekk xi pillola mkissra jew imfarrka tinhareġ minn ġol-folja, iż-żona trid tinhasel bir-reqqa.

Idejn il-pazjent għandhom ikunu xotti meta jintmessu l-pilloli u għandhom jinhaslu sewwa wara.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjoni bil-virus uman tal-immunodeficijenza (HIV - *human immunodeficiency virus*).

Infezzjoni attiva kronika (tuberkulozi jew epatite).

Bidu ta' trattament b'cladribine f'pazjenti immunokompromessi, li jinkludu pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija immunosoppressiva jew majelosoppressiva (ara sezzjoni 4.5).

Tumur malinn attiv.

Indeboliment moderat jew sever tal-kliewi (tnehħija tal-kreatinina ta' <60 mL/min) (ara sezzjoni 5.2).

Tqala u treddiġħ (ara sezzjoni 4.6).

## 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

### Monitoraġġ ematoloġiku

Il-mod ta' azzjoni ta' cladribine hu marbut mill-qrib ma' tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti. L-effett fuq l-għadd ta' limfoċiti jiddependi mid-doża. Tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili, għadd taċ-ċelluli tad-demem homor, ematokrit, emoglobina jew għadd tal-plejtlits meta mqabbel ma' valuri fil-linja bażi, kien osservat ukoll fi studji kliniċi, għalkemm dawn il-parametri normalment jibqgħu fil-limiti tan-normal.

Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi addizzjonali jistgħu jkunu mistennija jekk cladribine jingħata qabel jew fl-istess ħin ma' sustanzi oħrajn li jaffettwaw il-profil ematoloġiku (ara sezzjoni 4.5).

L-għadd ta' limfoċiti jrid jiġi determinat

- qabel il-bidu tat-trattament f'sena 1,
- qabel il-bidu tat-trattament f'sena 2,
- 2 u 6 xhur wara l-bidu tat-trattament f'kull sena ta' trattament. Jekk l-għadd ta' limfoċiti jkun taħt 500 ċellula/mm<sup>3</sup>, dan għandu jiġi mmonitorjat b'mod attiv sakemm il-valuri jerġgħu jiżdiendu.

Għal deċiżjonijiet dwar it-trattament abbażi tal-għadd ta' limfoċiti tal-pazjent, ara sezzjoni 4.2 u s-sottosezzjoni 'Infezzjonijiet' hawn taħt.

### Infezzjonijiet

Cladribine jista' jnaqqas id-difiża immuni tal-gisem u jista' jżid il-probabbiltà ta' infezzjonijiet. Infezzjoni bl-HIV, tuberkułożi attiva u epatite attiva għandhom jiġu esklużi qabel jinbeda cladribine (ara sezzjoni 4.3).

Infezzjonijiet mhux attivi jistgħu jiġu attivati, inklużi t-tuberkułożi jew l-epatite. Għalhekk, eżami għal infezzjonijiet mhux attivi, speċjalment tuberkułożi u l-epatite B u Ċ, għandu jitwettaq qabel il-bidu tat-terapija f'sena 1 u sena 2. Il-bidu ta' MAVENCLAD għandu jiġi ttardjat sakemm l-infezzjoni tkun giet ittrattata b'mod adegwat.

Ittardjar biex jinbeda cladribine għandu jiġi kkunsidrat ukoll f'pazjenti b'infezzjoni akuta sakemm l-infezzjoni tkun ikkontrollata għal kollox.

Attenzjoni partikolari hija rakkomandata għal pazjenti li m'għandhomx storja ta' esponiment għall-virus ta' varicella zoster. Tilqim ta' pazjenti negattivi għall-antikorpi huwa rakkomandat qabel il-bidu tat-terapija bi cladribine. Il-bidu tat-trattament b'MAVENCLAD għandu jiġi pospost għal 4 sa 6 ġimgħat biex jithalla jsehh l-effett shih tat-tilqim.

L-inċidenza ta' herpes zoster żdiedet f'pazjenti fuq cladribine. Jekk l-għadd ta' limfoċiti jinżel taħt 200 ċellula/mm<sup>3</sup>, għandha tiġi kkunsidrata profilassi kontra l-herpes skont il-prattika normali lokali matul iż-żmien ta' limfopenija ta' grad 4 (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti b'għadd ta' limfoċiti inqas minn 500 ċellula/mm<sup>3</sup> għandhom jiġu mmonitorjati b'mod attiv għal sinjali u sintomi li jissuġġerixxu infezzjonijiet, speċjalment herpes zoster. Jekk isehħu sinjali u sintomi bħal dawn, għandu jinbeda trattament kif indikat klinikament. Interruzzjoni jew ittardjar ta' MAVENCLAD jista' jiġi kkunsidrat sakemm isehħ fejqan kif suppost tal-infezzjoni.

Każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) kienu rrapportati għal cladribine parenterali f'pazjenti trattati għal lewkimja taċ-ċellula hairy (*hairy cell leukaemia*) b'kors ta' trattament differenti.

Għalkemm ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' PML bil-pilloli cladribine, immaġni bir-rizonanza manjetika (MRI - *magnetic resonance imaging*) fil-linja bażi għandha titwettaq qabel ma jinbeda t-trattament bil-pilloli cladribine (normalment fi żmien 3 xhur).

## Tumuri malinni

Fi studji kliniċi, avvenimenti ta' tumuri malinni kienu osservati b' mod aktar frekwenti f' pazjenti trattati bi cladribine meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew placebo (ara sezzjoni 4.8).

MAVENCLAD huwa kontraindikata f' pazjenti b' MS b' tumuri malinni attivi (ara sezzjoni 4.3). Għandha titwettaq valutazzjoni individwali tal-benefiċċju u r-riskju qabel jinbada t-trattament f' pazjenti b' tumuri malinni preċedenti. Pazjenti trattati bi cladribine għandhom jingħataw parir isegwu l-linji gwida standard tal-iskrinjar għall-kanċer.

## Funzjoni tal-fwied

Ħsara fil-fwied, inklużi każijiet serji, għet irrappurtata b' mod mhux komuni f' pazjenti ttrattati b' MAVENCLAD.

Qabel ma jinbada MAVENCLAD, għandha tinkiseb storja medika komprensiva tal-pazjent rigward episodji preċedenti ta' ħsara fil-fwied b' mediċini oħra jew disturbi fil-fwied sottostanti. Il-pazjenti għandu jkollhom il-livelli tagħhom fis-serum ta' aminotransferase, ta' alkaline phosphatase u tal-bilirubina totali vvalutati qabel il-bidu tat-terapija fis-sena 1 u fis-sena 2. Waqt it-trattament, għandu jsir monitoraġġ tal-enzimi tal-fwied u tal-bilirubina abbażi ta' sinjali u sintomi kliniċi.

Jekk pazjent jżviluppa sinjali kliniċi, židiet fil-livelli ta' enzimi fil-fwied li ma jistgħux jiġu spjegati jew sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni tal-fwied (eż., dardir, rimettar, uġiġħ addominali, għeja, anoressija, jew suffejra u/jew awrina skura li ma jistgħux jiġu spjegati), il-livelli ta' transaminases u l-bilirubina totali fis-serum għandhom jiġu mkejla minnufih. It-trattament b' MAVENCLAD għandu jkun interrott jew imwaqqaf, kif xieraq.

## Kontraċezzjoni

Qabel jinbada t-trattament kemm f' sena 1 kif ukoll f' sena 2, nisa li jistgħu joħorġu tqal u rġiel li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir dwar il-potenzjal ta' riskju serju għall-fetu u l-ħtieġa ta' kontraċettiv effettiv (ara sezzjoni 4.6).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jipprevjenu t-tqala billi jużaw kontraċettiv effettiv waqt trattament bi cladribine u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti rġiel iridu jieħdu prekawzjonijiet biex jiġi evitat li s-sieħba tagħhom toħroġ tqila waqt trattament bi cladribine u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża.

## Trasfużjonijiet tad-demem

F' pazjenti li jeħtieġu trasfużjoni tad-demem, l-irradjazzjoni ta' komponenti ċellulari ta' demm hi rakkomandata qabel l-għoti biex tiġi evitata marda *graft-versus-host* marbuta mat-trasfużjoni. Konsultazzjoni ma' ematoloġista hi rakkomandata.

## Bidla għal trattament bi cladribine jew minn cladribine għal trattament ieħor

F' pazjenti li qabel kienu ttrattati bi prodotti mediċinali immunomodulatorji jew immunosoppressivi għandhom jiġu kkunsidrati l-mod ta' azzjoni u t-tul tal-effett tal-prodott mediċinali l-ieħor qabel ma jinbada t-trattament. Għandu jiġi kkunsidrat ukoll effett addittiv potenzjali fuq is-sistema immuni meta prodotti mediċinali bħal dawn jintużaw wara t-trattament (ara sezzjoni 4.5).

Meta tibdel minn prodott mediċinali ieħor għal MS, għandha titwettaq MRI fil-linja bażi (ara s-sottosezzjoni 'Infezzjonijiet' hawn fuq).

## Indeboliment tal-fwied

Għalkemm l-importanza tal-funzjoni tal-fwied għall-eliminazzjoni ta' cladribine hija kkunsidrata bħala negliġibbli (ara sezzjoni 5.2), fin-nuqqas ta' *data*, l-użu ta' cladribine mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ta' >6) (ara sezzjoni 4.2).

## Sorbitol

Għandu jittiehed kont tal-effett addittiv ta' prodotti li fihom sorbitol (jew fructose) mogħtija fl-istess hin kif ukoll teħid ta' sorbitol (jew fructose) mad-dieta.

Il-kontenut ta' sorbitol fi prodotti mediċinali għall-użu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess hin.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Dan il-prodott mediċinali fih hydroxypropylbetadex, li jista' jkun disponibbli għall-formazzjoni ta' kumpless ma' prodotti mediċinali oħra, li potenzjalment iwassal għal żieda fil-bijodisponibilità ta' dak il-prodott (speċjalment prodotti mediċinali b'solubilità baxxa). Għalhekk, huwa rakkomandat li l-għoti ta' kwalunkwe prodott mediċinali orali iehor jiġi separat minn dak ta' MAVENCLAD b'mill-inqas 3 sigħat matul in-numru limitat ta' jiem ta' għoti ta' cladribine.

## Prodotti mediċinali immunosoppressivi

Il-bidu ta' trattament bi cladribine huwa kontraindikant f'pazjenti immunokompromessi, li jinkludu pazjenti li attwalment ikunu qed jirċievu terapija immunosoppressiva jew majelosoppressiva bi, eż., methotrexate, cyclophosphamide, cyclosporine jew azathioprine, jew użu kroniku ta' kortikosteroidi minhabba riskju ta' effetti addittivi fuq is-sistema immuni (ara sezzjoni 4.3).

Terapija akuta għal żmien qasir b'kortikosteroidi sistemici tista' tingħata waqt it-trattament bi cladribine.

## Prodotti mediċinali oħra li jimmodifikaw il-marda

L-użu ta' cladribine ma' interferon beta jwassal għal riskju miżjud ta' limfopenija. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' cladribine flimkien ma' trattamenti oħra għal MS li jimmodifikaw il-marda għadhom ma ġewx determinati s'issa. Trattament fl-istess hin mhux rakkomandat.

## Prodotti mediċinali ematotossici

Minhabba t-tnaqqis ikkaġunat minn cladribine fl-għadd ta' limfociti, reazzjonijiet avversi ematoloġiċi addittivi jistgħu jkunu mistennija jekk cladribine jingħata qabel jew fl-istess hin ma' sustanzi oħrajn li jaffettwaw il-profil ematoloġiku (eż. carbamazepine). Hu rakkomandat li jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-parametri ematoloġiċi f'każijiet bħal dawn.

## Tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati

It-trattament m'għandux jinbeda fi żmien 4 sa 6 gimgħat wara tilqima b'vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati minhabba riskju ta' infezzjoni attiva minhabba t-tilqima. Għandu jiġi evitat tilqim b'vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati waqt, kif ukoll wara t-trattament bi cladribine, sakemm l-għadd taċ-ċelluli bojad tad-demem tal-pazjent ma jkunux fil-limiti tan-normal.

## Inibituri qawwija tat-trasportaturi ENT1, CNT3 u BCRP

Fil-livell ta' assorbiment ta' cladribine, l-unika rotta ta' interazzjoni immaginabbli ta' rilevanza klinika tidher li hija l-proteina ta' rezistenza għall-kancer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein* jew ABCG2). Inibizzjoni ta' BCRP fil-passaġġ gastrointestinali tista' żżid il-bijodisponibilità orali u

l-esponiment sistemiku għal cladribine. Inibituri magħrufa ta' BCRP, li jistgħu jbiddu l-farmakokinetika ta' sottostrati ta' BCRP b'20% *in vivo*, jinkludu eltrombopag.

Studji *in vitro* jindikaw li cladribine huwa sottostrat tal-proteini tat-trasport nucleoside ekwilibrattiv (ENT1) u nucleoside konċentrattiv (CNT3). Għalhekk, il-bijodisponibilità, distribuzzjoni intraċellulari u l-eliminazzjoni mill-kliwi ta' cladribine teoretikament jistgħu jinbiddu permezz ta' inibituri qawwija tat-trasportaturi ENT1 u CNT3 bħal dilazep, nifedipine, nimodipine, cilostazol, sulindac jew reserpine. Madankollu, l-effetti netti f'termini ta' tibdil potenzjali fl-esponiment għal cladribine huma diffiċli biex jiġu mbassra.

Għalkemm, ir-rilevanza klinika ta' dawn l-interazzjonijiet mhijiex magħrufa, hu rakkomandat li l-ghoti flimkien ta' inibituri qawwija ta' ENT1, CNT3 jew BCRP jiġi evitat matul it-trattament ta' 4 sa 5 ijiem bi cladribine. Jekk dan ma jkunx possibbli, għandha tiġi kkunsidrata l-għażla ta' prodotti mediċinali alternattivi li jingħataw fl-istess hin, li ma jkollhom l-ebda, jew ammont minimu ta' propjetajiet li jinibixxu t-trasportaturi ENT1, CNT3 jew BCRP. Jekk dan ma jkunx possibbli, tnaqqis fid-doża għad-doża minima obbligatorja ta' prodotti mediċinali li fihom dawn il-komposti, separazzjoni fil-hin tal-ghoti, u monitoraġġ bir-reqqa tal-pazjent, hu rakkomandat.

#### Indutturi qawwija tat-trasportaturi BCRP u P-gp

L-effetti ta' indutturi qawwija tat-trasportaturi tal-effluss BCRP u l-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*) fuq il-bijodisponibilità u d-dispożizzjoni ta' cladribine ma ġewx studjati b'mod formali. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis possibbli fl-esponiment għal cladribine jekk indutturi qawwija tat-trasportaturi BCRP (eż. kortikosteroidi) jew P-gp (eż. rifampicin, St. John's Wort) jingħataw fl-istess waqt.

#### Kontraċettivi ormonali

Bħalissa mhux magħruf jekk cladribine jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku. Għalhekk, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku għandhom iżidu metodu ta' kontraċezzjoni mekkanika matul it-trattament bi cladribine u għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-aħħar doża f'kull sena ta' trattament (ara sezzjoni 4.6).

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Qabel jinbeda t-trattament kemm f'sena 1 kif ukoll f'sena 2, nisa li jistgħu joħorġu tqal u rġiel li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir dwar il-potenzjal ta' riskju serju għall-fetu u l-htieġa ta' kontraċettiv effettiv.

F'nisa li jistgħu joħorġu tqal, it-tqala għandha tiġi eskluża qabel il-bidu ta' MAVENCLAD f'sena 1 u sena 2, u evitata bl-użu ta' kontraċettiv effettiv waqt it-trattament bi cladribine u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża. Nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku għandhom iżidu metodu ta' kontraċezzjoni mekkanika matul it-trattament bi cladribine u għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-aħħar doża f'kull sena ta' trattament (ara sezzjoni 4.5). Nisa li joħorġu tqal waqt terapija b'MAVENCLAD għandhom iwaqqfu t-trattament.

Press li cladribine jinterferixxi mas-sintesi tad-DNA, jistgħu jkunu mistennija effetti avversi fuq il-gametoġenesi tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, pazjenti rġiel iridu jieħdu prekawzjonijiet biex jiġi evitat li s-sieħba tagħhom toħroġ tqila waqt trattament bi cladribine u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża.



## Tqala

Skont esperjenza mill-użu fil-bniedem ta' sustanzi oħrajn li jinibixxu s-sintesi tad-DNA, cladribine jista' jikkawża malformazzjonijiet kongenitali meta tingħata waqt it-tqala. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

MAVENCLAD huwa kontraindikata f'nisa tqal (ara sezzjoni 4.3).

## Treddiġh

Mhux magħruf jekk cladribine jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fi trabi li qegħdin jiġu mreddiġhin, it-treddiġh huwa kontraindikata waqt it-trattament b'MAVENCLAD u għal ġimgħa wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.3).

## Fertilità

Fil-ġrieden, ma kienx hemm effetti fuq il-fertilità jew fuq il-funzjoni riproduttiva tal-frieħ. Madankollu, kienu osservati effetti fuq it-testikoli fil-ġrieden u x-xadini (ara sezzjoni 5.3).

Peress li cladribine jinterferixxi mas-sintesi tad-DNA, jistgħu jkunu mistennija effetti ħżiena fuq il-gametogenesi fil-bniedem. Għalhekk, pazjenti rġiel iridu jieħdu prekawzjonijiet biex jiġi evitat li s-sieħba tagħhom toħroġ tqila waqt trattament bi cladribine u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża (ara fuq).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

MAVENCLAD m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti huma limfopenija (25.6%) u herpes zoster (3.0%). L-inċidenza ta' herpes zoster kienet oghla matul il-perjodu ta' limfopenija ta' grad 3 jew 4 (<500 sa 200 ċellula/mm<sup>3</sup> jew <200 ċellula/mm<sup>3</sup>) meta mqabbel maż-żmien meta l-pazjenti ma kellhomx limfopenija ta' grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.4).

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti fil-lista hawn taħt ġejjin minn *data* miġbura minn studji kliniċi f'MS fejn cladribine orali intuża bħala monoterapija b'doża kumulattiva ta' 3.5 mg/kg. Id-database tas-sigurtà minn dawn l-istudji tinkludi 923 pazjent. Reazzjonijiet avversi identifikati waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma indikati b'asterisk [\*].

Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminologija tal-frekwenza li tintuża minn hawn 'il quddiem: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ) u frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

#### Infazzjonijiet u infestazzjonijiet

Komuni: Herpes orali, herpes zoster dermatomali.  
Rari ħafna: Tuberkulożi (ara sezzjoni 4.4).

### Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Komuni ħafna: Limfopenija.  
Komuni: Tnaqqis fl-ġhadd ta' newtrofili.

### Disturbi fis-sistema immuni

Komuni: Sensittività eċċessiva\* inklużi ħakk, urtikarja, raxx u każijiet rari ta' angjoedima.

### Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: Ħsara fil-Fwied\*.

### Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni: Raxx, alopeċja.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### Limfopenija

Fi studji kliniċi, 20% sa 25% tal-pazjenti ttrattati b'doża kumulattiva ta' cladribine ta' 3.5 mg/kg fuq medda ta' sentejn bħala monoterapija żviluppaw limfopenija temporanja ta' grad 3 jew 4. Limfopenija ta' grad 4 kienet osservata f'inqas minn 1% tal-pazjenti. L-akbar proporzjon ta' pazjenti b'limfopenija ta' grad 3 jew 4 kien osservat xahrejn wara l-ewwel doża ta' cladribine f'kull sena (4.0% u 11.3% tal-pazjenti b'limfopenija ta' grad 3 f'sena 1 u sena 2, 0% u 0.4% tal-pazjenti b'limfopenija ta' grad 4 f'sena 1 u sena 2). Huwa mistenni li l-biċċa l-kbira tal-pazjenti jirkupraw għal għadd ta' limfoċiti normali jew limfopenija ta' grad 1 fi żmien 9 xhur.

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' limfopenija severa, l-għadd ta' limfoċiti għandu jiġi determinat qabel, waqt u wara t-trattament bi cladribine (ara sezzjoni 4.4) u għandhom jiġu segwiti kriterji stretti biex wiehed jibda u jkompli t-trattament bi cladribine (ara sezzjoni 4.2).

#### Tumuri Malinni

Fi studji kliniċi u segwitu fit-tul ta' pazjenti trattati b'doża kumulattiva ta' 3.5 mg/kg ta' cladribine orali, avvenimenti ta' tumuri malinni kienu osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti trattati bi cladribine (10 avvenimenti fi 3,414-il sena ta' pazjent [0.29 avveniment kull 100 sena ta' pazjent]) mqabbla ma' pazjenti li rċevew placebo (3 avvenimenti f'2,022 sena ta' pazjent [0.15 avvenimenti kull 100 sena ta' pazjent]) (ara sezzjoni 4.4).

#### Sensittività eċċessiva

Fi studji kliniċi ta' pazjenti ttrattati b'doża kumulattiva ta' 3.5 mg/kg ta' cladribine orali, avvenimenti ta' sensittività eċċessiva kienu osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ttrattati bi cladribine (11.8%) meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew placebo (8.4%). Kienu osservati avvenimenti ta' sensittività eċċessiva serji f'0.3% tal-pazjenti ttrattati bi cladribine u fl-ebda wiehed mill-pazjenti li rċevew placebo. Avvenimenti ta' sensittività eċċessiva wasslu għal twaqqif tat-trattament f'0.4% tal-pazjenti ttrattati bi cladribine u f'0.3% tal-pazjenti li rċevew placebo.

#### Ħsara fil-Fwied

Matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, avvenimenti mhux komuni ta' ħsara fil-fwied, inkluż każijiet serji u każijiet li jwasslu għal twaqqif tat-trattament, ġew irrappurtati b'assoċjazzjoni temporali ma' MAVENCLAD.

Iż-żidiet temporanji fil-livelli ta' transaminases fis-serum ġeneralment kienu akbar minn 5 darbiet aktar mil-limitu massimu tan-normal (ULN - *upper limit of normal*). Ġew osservati każijiet iżolati ta'

żidiet temporanji fil-livelli ta' transaminases fis-serum sa 40 darba aktar mill-ULN u / jew epatite sintomatika b'żieda temporanja fil-bilirubina u każijiet ta' suffeġra. Iż-żmien għall-bidu kien ivarja, bil-maġġor parti tal-każijiet isehhu fi żmien 8 ġimgħat wara l-ewwel kors tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm esperjenza limitata b'doża eċċessiva ta' cladribine orali. Limfopenija hija maġhrufa li tiddependi mid-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Monitoraġġ partikularment mill-qrib tal-parametri ematoloġiċi hu rakkomandat f'pazjenti li kienu esposti għal doża eċċessiva ta' cladribine.

M'hemm l-ebda antidot speċifiku maġhruf għal doża eċċessiva ta' cladribine. It-trattament jikkonsisti minn osservazzjoni b'attenzjoni u bidu ta' miżuri adattati ta' appoġġ. Jista' jkun meħtieġ li jiġi kkunsidrat twaqqif ta' MAVENCLAD. Minhabba distribuzzjoni rapida u estensiva intraċellulari u fit-tessut, dijalisi tad-demem x'aktarx ma jeliminax cladribine b'mod sinifikanti.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti selettivi,  
Kodiċi ATC: L04AA40

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cladribine huwa analogu nucleoside ta' deoxyadenosine. Sostituzzjoni ta' chlorine fiċ-ċirku purine tippoteġi cladribine minn degradazzjoni permezz ta' adenosine deaminase, u żżid iż-żmien ta' residenza intraċellulari tal-promediċina cladribine. Fosforilazzjoni sussegwenti ta' cladribine għall-forma attiva triphosphate tiegħu, 2-chlorodeoxyadenosine triphosphate (Cd-ATP), tinkiseb b'mod partikularment effiċjenti fil-limfoċiti, minhabba livelli għolja b'mod kostituttiv ta' deoxycytidine kinase (DCK) u livelli relattivament baxxi ta' 5'-nucleotidase (5'-NTase) tagħhom. Proporzjon għoli ta' DCK għal 5'-NTase jiffavorixxi l-akkumulazzjoni ta' Cd-ATP, u jagħmel il-limfoċiti partikularment suxxettibbli għall-mewt taċ-ċellula. Bħala riżultat ta' proporzjon DCK/5'-NTase aktar baxx ċelluli oħra derivati mill-mudullun huma inqas affettwati mil-limfoċiti. DCK hija l-enzima li tillimita r-rata tal-bidla tal-promediċina cladribine għall-forma triphosphate attiva tiegħu, li twassal għal tnaqqis selettiv ta' ċelluli T u B li jkunu qed jiddividu u dawk li ma jkunux qed jiddividu.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni primarja ta' induzzjoni ta' apoptosi ta' Cd-ATP għandu azzjonijiet diretti u indiretti fuq is-sintesi tad-DNA u l-funzjoni tal-mitokondrija. F'ċelluli li jkunu qed jiddividu, Cd-ATP jinterferixxi mas-sintesi tad-DNA permezz ta' inibizzjoni ta' ribonucleotide reductase u jikkompeti ma' deoxyadenosine triphosphate għall-inkorporazzjoni fid-DNA permezz ta' DNA polymerases. F'ċelluli li jkunu qed jistrieħu, cladribine jikkawża qtugħ f'*single-strand* tad-DNA, konsum rapidu ta' nicotinamide adenine dinucleotide, nuqqas ta' ATP u mewt taċ-ċellula. Hemm evidenza li cladribine jista' jikkawża wkoll apoptosi diretta dipendenti u indipendenti minn caspase permezz tal-ħruġ taċ-ċitokromju c u fattur li jikkawża l-apoptosi fis-cytosol ta' ċelluli li ma jkunux qed jiddividu.

Il-patoloġija ta' MS tinvolvi katina kumplessa ta' avvenimenti li fihom tipi differenti ta' ċelluli immuni, inklużi ċelluli T u B awtoreattivi għandhom rwol ewlieni. Il-mekkanizmu li bih cladribine jeżerċita l-effetti terapewtiċi tiegħu f' MS mhux spjegat għal kollox iżda l-effett predominanti tiegħu fuq limfoċiti B u T huwa maħsub li jinterrompi l-kaskata ta' avvenimenti immuni ċentrali għal MS.

Varjazzjonijiet fil-livelli ta' espressjoni ta' DCK u 5'-NTases bejn sottotipi ta' ċelluli immuni jistgħu jispjegaw differenzi fis-sensittività ta' ċelluli immuni għal cladribine. Minhabba dawn il-livelli ta' espressjoni, ċelluli tas-sistema immuni intrinsika huma inqas affettwati minn ċelluli tas-sistema immuni adattiva.

### Effetti farmakodinamiċi

Intwera li cladribine jeżerċita effetti li jdumu żmien twil billi jimmira b'mod preferenzjali l-limfoċiti u l-proċessi awtoimmuni involuti fil-patofizjoloġija ta' MS.

Matul studji, l-akbar proporzjon ta' pazjenti b'limfopenija ta' grad 3 jew 4 (<500 sa 200 ċellula/mm<sup>3</sup> jew <200 ċellula/mm<sup>3</sup>) kien osservat xahrejn wara l-ewwel doża ta' cladribine kull sena, li jindika spazju ta' żmien bejn il-koncentrazzjonijiet ta' cladribine fil-plażma u l-effett ematoloġiku massimu.

Matul studji kliniċi, *data* bid-doża kumulattiva proposta ta' 3.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem turi titjib gradwali fl-għadd medjan tal-limfoċiti lura għall-medda normali f'gimgha 84 wara l-ewwel doża ta' cladribine (bejn wiehed u ieħor 30 gimgha wara l-aħħar doża ta' cladribine). L-għadd tal-limfoċiti ta' aktar minn 75% tal-pazjenti reġa' lura għall-medda normali sa gimgha 144 wara l-ewwel doża ta' cladribine (bejn wiehed u ieħor 90 gimgha wara l-aħħar doża ta' cladribine).

It-trattament bi cladribine orali jwassal għal tnaqqis rapidu ta' ċelluli T CD4+ u CD8+ fiċ-ċirkolazzjoni. Ċelluli T CD8+ ikollhom tnaqqis inqas evidenti u rkupru aktar mgħaġġel minn ċelluli T CD4+, li jwassal għal tnaqqis temporanju fil-proporzjon ta' CD4 għal CD8. Cladribine inaqqas ċelluli B CD19+ u ċelluli *natural killer* CD16+/CD56+, li wkoll jirkupraw b'rata aktar mgħaġġla minn ċelluli T CD4+.

### Effikaċja klinika u sigurtà

#### MS li tirkada u tbatti

L-effikaċja u s-sigurtà ta' cladribine orali kienu evalwati fi studju kliniku (CLARITY) li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo f' 1,326 pazjenti b' MS li tirkada u tbatti. L-għanijiet tal-istudju kienu li tiġi evalwata l-effikaċja ta' cladribine kontra l-plaċebo biex inaqqas ir-rata annwali ta' rikaduti (ARR - *annualised relapse rate*) (punt finali primarju), inaqqas il-progressjoni tad-diżabilità u jnaqqas il-leżjonijiet attivi kif imkejla permezz ta' MRI.

Il-pazjenti rċievew plaċebo (n = 437), jew doża kumulattiva ta' cladribine ta' 3.5 mg/kg (n = 433) jew 5.25 mg/kg ta' piż tal-ġisem (n = 456) fuq il-perjodu tal-istudju ta' 96 gimgha (sentejn) f' 2 korsijiet ta' trattament. Pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għad-doża kumulattiva ta' 3.5 mg/kg irċievew l-ewwel kors tat-trattament f'gimghat 1 u 5 tal-ewwel sena u t-tieni kors tat-trattament f'gimghat 1 u 5 tat-tieni sena. Pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għad-doża kumulattiva ta' 5.25 mg/kg irċievew trattament addizzjonali f'gimghat 9 u 13 tal-ewwel sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti fil-gruppi ta' trattament bi plaċebo (87.0%) u cladribine 3.5 mg/kg (91.9%) u 5.25 mg/kg (89.0%) temmew is-96 gimgha shaħ tal-istudju.

Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom mill-inqas rikaduta waħda fit-12-il xahar ta' qabel. Fil-popolazzjoni globali tal-istudju, l-età medjana kienet ta' 39 sena (medda minn 18 sa 65 sena), u proporzjon ta' nisa u irġiel kien ta' madwar 2:1. It-tul ta' żmien medju ta' MS qabel ir-registrazzjoni fl-istudju kien ta' 8.7 snin, u l-medjan fil-linja bażi ta' diżabilità newroloġika bbażat fuq il-punteġġ tal-Iskala Estiża tal-Istat tad-Diżabilità (EDSS - *Expanded Disability Status Scale*) ta' Kurtzke fil-gruppi kollha tat-trattament kien ta' 3.0 (medda minn 0 sa 6.0). Aktar minn żewġ terzi tal-pazjenti fl-istudju qatt ma kienu rċivew trattament għal MS fil-passat b'medicini li jibdlu l-marda (DMDs - *disease-modifying drugs*). Il-kumpliment tal-pazjenti kienu ttrattati minn qabel b'interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetate jew natalizumab.

Pazjenti b'MS li tirkadi u tbbatti li kienu qed jirċievu cladribine 3.5 mg/kg urew titjib statistikament sinifikanti fir-rata ta' rikaduti fis-sena, proporzjon ta' pazjenti li ma kellhomx rikaduta matul 96 ġimgħa, proporzjon ta' pazjenti li ma kellhomx diżabilità sostnuta matul 96 ġimgħa u ż-żmien sal-progressjoni ta' EDSS ta' 3 xhur imqabbla ma' pazjenti fuq il-plaċebo (ara Tabella 3).

**Tabella 3 Rizultati kliniċi fl-istudju CLARITY (96 ġimgħa)**

Parametru	Plaċebo (n = 437)	Doża kumulattiva ta' cladribine	
		3.5 mg/kg (n = 433)	5.25 mg/kg (n = 456)
Rata ta' rikaduti fis-sena (CI ta' 95%)	0.33 (0.29, 0.38)	0.14* (0.12, 0.17)	0.15* (0.12, 0.17)
Tnaqqis relattiv (cladribine vs. plaċebo)		57.6%	54.5%
Proporzjon ta' pazjenti li ma kellhomx rikaduta matul 96 ġimgħa	60.9%	79.7%	78.9%
Żmien sa progressjoni ta' EDSS ta' 3 xhur, 10 perċentil (xhur)	10.8	13.6	13.6
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)		0.67 (0.48, 0.93) p = 0.018	0.69 (0.49, 0.96) p = 0.026

\* p < 0.001 meta mqabbel mal-plaċebo

Barra dan, il-grupp ta' trattament bi cladribine 3.5 mg/kg kien superjuri għal plaċebo b'mod statistikament sinifikanti fir-rigward tan-numru u t-tnaqqis relattiv ta' leżjonijiet T1 Gd+, leżjonijiet T2 attivi u leżjonijiet uniċi kombinati kif muri fuq MRI tal-moħħ fuq il-perjodu kollu ta' 96 ġimgħa tal-istudju. Il-pazjenti li kienu qed jiehdu cladribine meta mqabbla mal-grupp bi plaċebo, kellhom tnaqqis relattiv ta' 86% fin-numru medju ta' leżjonijiet T1 Gd+ (in-numru medju aġġustat għall-gruppi ta' cladribine 3.5 mg/kg, u plaċebo kien ta' 0.12 u 0.91, rispettivament), tnaqqis relattiv ta' 73% fin-numru medju ta' leżjonijiet T2 attivi (in-numru medju aġġustat għall-gruppi ta' cladribine 3.5 mg/kg, u plaċebo kien ta' 0.38 u 1.43, rispettivament), u tnaqqis relattiv ta' 74% fin-numru medju ta' leżjonijiet uniċi kkombinati għal kull pazjent f'kull skan (in-numru medju aġġustat għall-gruppi ta' cladribine 3.5 mg/kg, u plaċebo kien ta' 0.43 u 1.72, rispettivament) (p < 0.001 fir-rizultati kollha tat-3 MRIs).

Analizi post-hoc taż-żmien sa progressjoni kkonfermata ta' EDSS ta' 6 xhur irriżulta fi tnaqqis ta' 47% fir-riskju ta' progressjoni tad-diżabilità fil-grupp ta' cladribine 3.5 mg/kg meta mqabbel mal-plaċebo (proporzjon ta' periklu = 0.53, CI ta' 95% [0.36, 0.79], p < 0.05); fil-grupp tal-plaċebo l-10 perċentil intlaħaq wara 245 jum, u ma ntlahaqx matul il-perjodu tal-istudju fil-grupp ta' cladribine 3.5 mg/kg.

Kif muri fit-Tabella 3 hawn fuq, doži kumulattivi oghla ma žiedu l-ebda benefiċċju klinikament sinifikanti, iżda kienu assoċjati ma' incidenza oghla ta' limfopenija ta' ≥ grad 3 (44.9% fil-grupp ta' 5.25 mg/kg vs. 25.6% fil-grupp ta' 3.5 mg/kg).

Pazjenti li jkunu temmew l-istudju CLARITY setgħu jiġu rreġistrati fi CLARITY Extension. F'dan l-istudju ta' estensjoni, 806 pazjenti rċivew plaċebo jew doża kumulattiva ta' cladribine 3.5 mg/kg (f'kors ta' dożaġġ simili għal dak użat fi CLARITY) matul il-perjodu tal-istudju ta' 96 ġimgħa. L-għan ewlieni ta' dan l-istudju kien is-sigurtà, waqt li punti finali tal-effikaċja kienu esploratorji.

Id-daqs tal-effett ta' tnaqqis fil-frekwenza ta' rikaduti u tnaqqis fil-progressjoni tad-diżabilità f'pazjenti li kienu qed jirċievu d-doża ta' 3.5 mg/kg fuq medda ta' sentejn inżamm fi snin 3 u 4 (ara sezzjoni 4.2).

#### Effikaċja f'pazjenti b'attività għolja tal-marda

Twettqu analizijiet post-hoc tal-effikaċja ta' sottogrupp f'pazjenti b'attività għolja tal-marda ittrattati bi cladribine orali bid-doża kumulattiva rakkomandata ta' 3.5 mg/kg. Dawn kienu jinkludu:

- pazjenti b'rikaduta waħda fis-sena ta' qabel u mill-inqas leżjoni T1 Gd+ waħda jew 9 leżjonijiet T2 jew aktar, waqt terapija b'DMDs ohra,
- pazjenti b'2 rikaduti jew aktar fis-sena ta' qabel, kemm jekk fuq trattament b'DMD kif ukoll jekk le.

Fl-analizijiet ta' data minn CLARITY, kien osservat effett konsistenti tat-trattament fuq ir-rikaduti bir-rata ta' rikaduti fis-sena tvarja minn 0.16 sa 0.18 fil-gruppi ta' cladribine u 0.47 sa 0.50 fil-grupp tal-placebo ( $p < 0.0001$ ). Meta mqabbel mal-popolazzjoni ġenerali, kien osservat effett akbar fiż-żmien sa diżabilità sostnuta ta' 6 xhur fejn cladribine naqqas ir-riskju ta' progressjoni tad-diżabilità bi 82% (proporzjon ta' periklu = 0.18, CI ta' 95% [0.07, 0.47]). Għall-placebo l-10 perċentil għall-progressjoni tad-diżabilità intlaħaq bejn ġimgħa 16 u 23, filwaqt li għall-gruppi ta' cladribine ma ntlahaqx matul l-istudju kollu.

#### MS sekondarja progressiva b'irkadar

Studju ta' appoġġ f'pazjenti ttrattati bi cladribine bħala zieda ma' interferon beta kontra placebo + interferon beta inkluda wkoll numru limitat ta' pazjenti b'MS sekondarja progressiva (26 pazjent). F'dawn il-pazjenti, it-trattament bi cladribine 3.5 mg/kg wassal għal tnaqqis fir-rata ta' rikaduti fis-sena meta mqabbel ma' placebo (0.03 kontra 0.30, proporzjon ta' riskju: 0.11,  $p < 0.05$ ). Ma kien hemm l-ebda differenza fir-rata ta' rikaduti fis-sena bejn pazjenti b'MS li tirkadi u tbatti u pazjenti b'MS sekondarja progressiva b'irkadar. Effett fuq il-progressjoni tad-diżabilità ma seta jiġi muri fl-ebda sottogrupp.

Pazjenti b'MS sekondarja progressiva kienu esklużi mill-istudju CLARITY. Madankollu, analiżi post-hoc ta' koorti mhallat li kien jinkludi pazjenti minn CLARITY u ONWARD, definiti minn punteġġ ta' EDSS fil-linja bazi ta'  $\geq 3.5$  bħala figura li turi MS sekondarja progressiva, uriet tnaqqis simili fir-rata ta' rikaduti fis-sena meta mqabbel ma' pazjenti b'punteġġ ta' EDSS taħt 3.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'MAVENCLAD f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fi sklerozi multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Cladribine huwa promediċina li jrid ikun phosphorylated fiċ-ċelluli biex isir attiv bijoloġikament. Il-farmakokinetika ta' cladribine ġiet studjata wara l-għoti orali u ġol-vini f'pazjenti b'MS u pazjenti b'tumuri malinni, u f'sistemi *in vitro*.

#### Assorbiment

Wara l-għoti orali, cladribine jiġi assorbit malajr. L-għoti ta' 10 mg cladribine 10 mg irriżulta f' $C_{max}$  medja ta' cladribine fil-medda ta' 22 sa 29 ng/mL u AUC medja li tikkorrispondi fil-medda ta' 80 sa 101 ng•siegħa/mL (medji aritmetiċi minn diversi studji).

Meta cladribine orali ingħata fi stat sajjem,  $T_{max}$  medjan kien ta' 0.5 siegħa (medda 0.5 sa 1.5 sigħat). Meta jingħata ma' ikla b'kontetut għoli ta' xaħam, l-assorbiment ta' cladribine gie ttardjat ( $T_{max}$  medjan ta' 1.5 sigħat, medda minn 1 sa 3 sigħat) u  $s-C_{max}$  tnaqqas b'29% (abbaži tal-medja ġeometrika), waqt li l-AUC ma nbidilx. Il-bijodisponibilità ta' 10 mg cladribine orali kienet madwar 40%.

### Distribuzzjoni

Il-volum tad-distribuzzjoni hu kbir, li jindika distribuzzjoni estensiva fit-tessuti u assorbiment intracellulari. Studji wrew volum ta' distribuzzjoni medju ta' cladribine fil-firxa ta' 480 sa 490 L. It-twaħħil ta' cladribine mal-proteini tal-plażma hu ta' 20%, u hu indipendenti mill-koncentrazzjoni fil-plażma.

Id-distribuzzjoni ta' cladribine minn naħa għal oħra tal-membrani bijoloġiċi hija ffaċilitata minn diversi proteini tat-trasport, inklużi ENT1, CNT3 u BCRP.

Studji *in vitro* jindikaw li l-effluss ta' cladribine huwa relatat ma' P-gp b'mod minimu biss. Mhumiex mistennija interazzjonijiet klinikament rilevanti ma' inibituri ta' P-gp. Il-konsegwenzi potenzjali ta' induzzjoni ta' P-gp fuq il-bijodisponibilità ta' cladribine ma ġewx studjati b'mod formali.

Studji *in vitro* wrew assorbiment medjat minn trasportatur negligibbli ta' cladribine fl-epatoċiti umani.

Cladribine għandu l-potenzjal li jippenetra l-ostaklu ta' bejn id-demm u l-moħħ. Studju żgħir f'pazjenti bil-kanċer wera proporzjon ta' fluwidu ċerebrospinali/koncentrazzjoni fil-plażma ta' madwar 0.25.

Cladribine u/jew il-metaboliti fosforilati tiegħu jakkumulaw u jinżammu b'mod sostanzjali fil-limfoċiti umani. *In vitro*, proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni intracellulari kontra extracellulari nstabu li digà kienu madwar 30 sa 40, siegħa wara esponiment għal cladribine.

### Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' cladribine gie studjat f'pazjenti b'MS wara l-ġhoti ta' pillola orali waħda ta' 10 mg u doża waħda ta' 3 mg ġol-vini. Kemm wara l-ġhoti orali kif ukoll ġol-vini, il-kompost prinċipali cladribine kien il-komponent ewlieni preżenti fil-plażma u fl-awrina. Il-metabolit 2-chloroadenine kien metabolit minuri kemm fil-plażma kif ukoll fl-awrina, eż. responsabbli biss għal  $\leq 3\%$  ta' esponiment għall-medicina oriġinali fil-plażma wara għoti mill-ħalq. Instabu biss traċċi ta' metaboliti oħrajn fil-plażma u fl-awrina.

F'sistemi epatiċi *in vitro*, kien osservat metaboliżmu negligibbli ta' cladribine (mill-inqas 90% kien cladribine mhux mibdul).

Cladribine mhux sottostrat rilevanti għall-enzimi taċ-ċitokromju P450 u ma jurix potenzjal sinifikanti biex jaġixxi bħala inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 u CYP3A4. Inibizzjoni ta' dawn l-enzimi jew polimorfiżmi ġenetiċi (eż. CYP2D6, CYP2C9 jew CYP2C19) mhumiex mistennija li jwasslu għal effetti klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika jew l-esponiment għal cladribine. Cladribine m'għandu l-ebda effett induttiv klinikament sinifikanti fuq l-enzimi CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4.

Wara li jidhöl fiċ-ċelluli mmirati, cladribine jiġi phosphorylated għal *cladribine monophosphate* (Cd-AMP) minn DCK (u wkoll minn *deoxyguanosine kinase* fil-mitokondrija). Cd-AMP jiġi phosphorylated b'mod addizzjonali għal *cladribine diphosphate* (Cd-ADP) u *cladribine triphosphate* (Cd-ATP). Id-dephosphorylation u d-diżattivazzjoni ta' Cd-AMP huma kkatalizzati minn 5'-NTase taċ-ċitoplazma. Fi studju dwar il-farmakokinetika intracellulari ta' Cd-AMP u Cd-ATP f'pazjenti b'lewkimja majeloġena kronika, il-livelli ta' Cd-ATP kienu ta' madwar in-nofs tal-livelli ta' Cd-AMP.

Il-*half-life* intraċellulari ta' Cd-AMP kienet ta' 15-il siegħa. Il-*Half-life* intraċellulari ta' Cd-ATP kienet 10 sigħat.

### Eliminazzjoni

Abbaži ta' data farmakokinetika tal-popolazzjoni miġbura minn diversi studji, il-valuri medjani għall-eliminazzjoni kienu ta' 22.2 L/siegħa għal tneħħija mill-kliewi u 23.4 L/siegħa għal tneħħija mhux mill-kliewi. Tneħħija mill-kliewi kienet akbar mir-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli, li jindika tnixxija attiva ta' cladribine mit-tubuli tal-kliewi.

Il-parti ta' eliminazzjoni mhux mill-kliewi ta' cladribine (bejn wieħed u ieħor 50%) tikkonsisti minn metabolizmu negliġibbli fil-fwied u distribuzzjoni estensiva intraċellulari u qbid tal-prinċipju attiv ta' cladribine (Cd-ATP) fil-kompartiment intraċellulari immirat (jiġifieri l-limfoċiti) u eliminazzjoni sussegwenti ta' Cd-ATP intraċellulari skont iċ-ċiklu tal-ħajja u r-rotot tal-eliminazzjoni ta' dawn iċ-ċelluli.

Il-*half-life* terminali stmata għal pazjent tipiku mill-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni hija ta' madwar jum wieħed. Madankollu dan ma jwassalx għal akkumulazzjoni tal-medicina wara dożaġġ ta' darba kuljum għax din il-*half-life* hija responsabbli biss għal porzjon żgħir tal-AUC.

### Dipendenza mid-doża u ħin

Wara l-ġhoti mill-ħalq ta' cladribine fuq medda ta' doża minn 3 sa 20 mg, is- $C_{max}$  u l-AUC jiżdedu b'mod proporzjonali mad-doża, u dan jissuġġerixxi li l-assorbiment ma jiġix affettwat minn proċessi li huma limitati mir-rata ta' assorbiment u/jew eliminazzjoni, jew mill-kapaċità tal-passaġġi tal-metabolizmu sa doża orali ta' 20 mg.

Ma kienet osservata l-ebda akkumulazzjoni sinifikanti tal-konċentrazzjoni ta' cladribine fil-plażma wara dożaġġ ripetut. M'hemm l-ebda indikazzjoni li l-farmakokinetika ta' cladribine tista' tinbidel b'mod dipendenti miż-żmien wara ġhoti ripetut.

### Popolazzjonijiet speċjali

Ma saru l-ebda studji biex jevalwaw il-farmakokinetika ta' cladribine f'pazjenti anzjani jew f'pazjenti pedjatriċi b'MS, jew f'persuni b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied.

Analiżi kinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett tal-età (medda 18 sa 65 sena) jew tas-sess fuq il-farmakokinetika ta' cladribine.

### Indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija ta' cladribine mill-kliewi kien muri li tiddependi fuq tneħħija tal-kreatinina. Abbaži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi u b'indeboliment hafif tal-kliewi, it-tneħħija totali f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi ( $CL_{CR} = 60$  mL/min) hi mistennija li tonqos b'mod moderat, li jwassal għal zieda fl-esponiment ta' 25%.

### Indeboliment tal-fwied

Ir-rwol tal-funzjoni tal-fwied għat-tneħħija ta' cladribine hi kkunsidrata bħala negliġibbli.

### Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Studju dwar interazzjonijiet f'pazjenti b'MS wera li l-bijodisponibilità ta' 10 mg cladribine orali ma nbidlitx meta ngħata flimkien ma' pantoprazole.



### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Valutazzjoni mhux klinika tas-sigurtà farmakoloġika u tossikoloġika ta' cladribine f'mudelli ta' annimali rilevanti għall-valutazzjoni tas-sigurtà ta' cladribine ma wrietx sejbiet sinifikanti minbarra dawk imbassra mill-mekkanizmu farmakoloġiku ta' cladribine. L-organi ewlenin immirati identifikati fl-istudji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti b'rotot parenterali (fil-vini jew taħt il-ġilda) b'tul sa sena fi grieden u xadini kienu s-sistemi limfojde u ematopoetika. Organi oħra mmirati wara għoti aktar fit-tul (14-il ċiklu) ta' cladribine lil xadini b'għoti taħt il-ġilda kienu l-kliewi (karjomegalija tal-epitelju tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi), adrenali (atrofija tal-kortex u tnaqqis fil-preżenza ta' *vacuoles*), passaggġ gastrointestinali (atrofija tal-mukoża) u t-testikoli. L-effetti fuq il-kliewi kienu osservati wkoll fil-grieden.

#### Mutaġenicità

Cladribine huwa inkorporat fi *strands* tad-DNA u jinibixxi s-sintesi u t-tiswija tad-DNA. Cladribine ma induciex mutazzjoni tal-ġeni f'batterji jew ċelluli mammiferi, iżda kien klastoġeniku u kkawża ħsara lill-kromosomi f'ċelluli mammiferi *in vitro* f'koncentrazzjoni li kienet 17-il darba oġhla mis- $C_{max}$  klinika mistennija. Klastoġenicità *in vivo* fil-grieden kienet osservata b'10 mg/kg, li kienet l-inqas doża ttestjata.

#### Karċinoġenicità

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' cladribine kien evalwat fi studju fit-tul ta' 22 xahar b'għoti taħt il-ġilda fil-grieden u fi studju fuq żmien qasir ta' 26 ġimgħa b'għoti orali fi grieden transġeniċi.

- Fl-istudju fit-tul dwar il-karċinoġenicità fil-grieden, l-oġhla doża użata kienet ta' 10 mg/kg, li kienet osservata bħala ġenotossika fl-istudju tal-mikronuklei fil-grieden (ekwivalenti għal madwar 16-il darba l-esponiment mistenni fil-bniedem fl-AUC f'pazjenti li jiehdu d-doża massima ta' kuljum ta' 20 mg cladribine). Fil-grieden ma kienet osservata l-ebda żieda fl-inċidenza ta' disturbi limfoproliferattivi jew tipi ta' tumuri oħra (hlief għal tumuri tal-glandola Harderian, l-aktar adenomi). Tumuri tal-glandola Harderian mhux meqjusa li huma ta' rilevanza klinika, għax il-bnedmin m'għandhomx strutturi anatomici komparabbli.
- Fl-istudju fuq żmien qasir dwar il-karċinoġenicità fi grieden Tg rasH2, ma kienet osservata l-ebda żieda relatata ma' cladribine fl-inċidenza ta' disturbi limfoproliferattivi jew tipi ta' tumuri oħra kienu fl-ebda doża ttestjata sa 30 mg/kg kuljum (ekwivalenti għal madwar 25 darba l-esponiment mistenni fil-bniedem fl-AUC f'pazjenti li jiehdu d-doża massima ta' kuljum ta' 20 mg cladribine).

Cladribine kien evalwat ukoll fi studju fuq ix-xadini permezz tar-rota ta' taħt il-ġilda li dam sena. Ma kienet osservata l-ebda żieda fl-inċidenza ta' disturbi limfoproliferattivi u l-ebda tumor f'dan l-istudju.

Għalkemm cladribine jista' jkollu potenzjal ta' ġenotossicità, *data* minn perjodu ta' żmien twil fil-grieden u x-xadini ma tat l-ebda evidenza ta' żieda rilevanti fir-riskju ta' karċinoġenicità fil-bnedmin.

#### Tossicità riproduttiva

Waqt li ma kien hemm l-ebda effetti fuq il-fertilità fin-nisa, il-funzjoni riproduttiva jew il-prestazzjoni ġenerali tal-frieh, intwera li cladribine hu embrijoletali meta jingħata lil grieden tqal, u l-kompost kien teratoġeniku fil-grieden (wara trattament tal-irġiel biss ukoll) u fil-fniek. L-effetti embrijoletali u teratoġeniċi osservati huma konsistenti mal-mekkanizmi farmakoloġiċi ta' cladribine. Fi studju dwar il-fertilità fi grieden irġiel, kienu osservati feti malformati b'aġenesi ta' porzjonijiet ta' appendiġi fit-tarf tal-humerus u/jew tal-wirk. L-inċidenza ta' feti tal-grieden affettwati f'dan l-istudju kienet fl-istess firxa ta' inċidenza spontanja ta' amelija u fokomelija f'din ir-razza ta' grieden. Madankollu, meta wiehed iqis il-ġenotossicità ta' cladribine, ma jistgħux jiġu esklużi effetti medjati mill-irġiel relatati ma' bidla ġenetika potenzjali fid-differenzazzjoni ta' ċelluli tal-isperma.

Cladribine ma affettwax il-fertilità ta' ġrieden irġiel, iżda effetti testikulari osservati kienu piżijiet testikulari mnaqqsa u żieda fin-numru ta' sperma li ma tiċċaqlaqx. Ġew osservati wkoll deġenerazzjoni testikulari u tnaqqis reversibbli fl-ispermatożoa b' moviment progressiv mghaġġel fix-xadini. Istoloġikament, deġenerazzjoni testikulari kienet osservata biss f' xadin raġel wieħed fi studju ta' sena dwar l-effett tossiku b' għoti taħt il-ġilda.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Hydroxypropylbetadex (2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin)  
Sorbitol  
Magnesium stearate

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja magħmula minn oriented polyamide (OPA)/aluminium (Al)/polyvinyl chloride (PVC) – aluminium (Al) issiġillata f' portafoll tal-kartun u mwaħħla f' kartuna ta' barra li ma tinfetaħx mit-tfal. Daqsijiet tal-pakkett ta' 1, 4, 5, 6, 7, jew 8 pilloli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
L-Olanda

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Awwissu 2017

Data tal-aħħar tiġdid:

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Strasse 35  
89257 Illertissen  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tqeghid fis-suq ta' Mavenclad (cladribine) f'kull Stat Membru (MS - *Member State*), id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-suq (MAH - *Marketing Authorisation Holder*) għandu jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-materjal edukattiv (EM - *educational materials*), inklużi mezzi

ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti (NCA - *National Competent Authority*).

L-MAH għandu jiżgura li f'kull MS fejn Mavenclad jitqiegħed fis-suq, it-tobba u l-pazjenti kollha li huma mistennija jippreskrivu/jużaw Mavenclad huma pprovduti bi:

- Gwida għal Minn Jippreskrivi
- Gwida għall-Pazjent

**Il-Gwida għal Minn Jippreskrivi** għandha tinkludi:

- Introduzzjoni għal Mavenclad, li tfakkar lill-persuni li jippreskrivu biex jikkunsidraw il-Gwida għall-Pazjent waqt li jiddiskutu t-trattament ta' Mavenclad mal-pazjent, biex jappoġġjaw l-identifikazzjoni bikrija ta' sinjal u sintomi ta' reazzjonijiet avversi u t-trattament f'waqtu tagħhom;
- Il-korsijiet ta' trattament;
- Tfakkira biex tiġi kkunsidrata b'attenzjoni d-*data* dwar il-monitoraġġ tal-għadd tad-demem u eżami għal infezzjonijiet mhux attivi qabel il-bidu tat-trattament;
- Tfakkira biex jinkisbu valuri tal-fwied u tiġi kkunsidrata l-istorja medika tal-pazjent dwar ħsara fil-fwied qabel il-bidu tat-trattament;
- Gwida għall-monitoraġġ tal-pazjent matul it-trattament;
- Informazzjoni dwar il-prevenzjoni tat-tqala.

**Il-Gwida għall-Pazjent** għandha tinkludi introduzzjoni għat-trattament ta' Mavenclad, l-effetti sekondarji tiegħu, riskji potenzjali u informazzjoni dwar il-prevenzjoni tat-tqala.

**Il-gwida għal minn jippreskrivi / għall-pazjent** għandha tinkludi informazzjoni dwar it-tħassib dwar is-sigurtà li ġej:

- Riskji importanti identifikati
  1. Limfopenija severa ( $\text{Grad} \geq 3$ ), biex tkun żgurata l-konformità mal-ittejtjar ematoloġiku u l-htigijiet tat-trattament;
  2. Infezzjonijiet ta' herpes zoster, biex jiġi żgurat għarfien ta' sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn l-infezzjonijiet;
  3. Tuberkulosi, biex jitqajjem għarfien dwar dan ir-riskju;
  4. Ħsara fil-fwied, għandha tiġi kkunsidrata l-istorja medika tal-pazjent dwar ħsara fil-fwied, għandhom jinkisbu valuri tal-fwied qabel it-trattament u għandu jiġi żgurat l-għarfien ta' sinjali u sintomi kliniċi li jissuġġerixxu r-riskju.
- Riskji potenzjali importanti
  1. Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - *Progressive multifocal leukoencephalopathy*), infezzjonijiet opportunistiċi (minbarra PML u tuberkulosi) u infezzjonijiet severi, biex jiġi żgurat għarfien ta' sinjali u sintomi li jissuġġerixxu dawn ir-riskji;

2. Tumuri malinni, biex jitqajjem għarfien dwar dan ir-riskju peress li:
  - a. Pazjenti b'tumuri malinni attivi attwali m'għandhomx jirċievu trattament b'Mavenclad;
  - b. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex iwettqu eżami standard tal-kanċer wara t-trattament b'Mavenclad;
  
3. Teratogeniċità/riżultati avversi tat-tqala, sabiex jiġi żgurat li pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal / siehba ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jirċievu Mavenclad:
  - a. Jirċievu *counselling* qabel il-bidu tat-trattament (li jikkonsisti f'żewġ korsijiet ta' trattament mogħtija fil-bidu ta' sentejn konsekuttivi) kemm f'sena 1 kif ukoll f'sena 2;
  - b. Jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża.

Bhalissa mhux magħruf jekk Mavenclad jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku. Għalhekk nisa li jistgħu joħorġu tqal li jużaw kontraċettivi ormonali li jaħdmu b'mod sistemiku, għandhom iżidu metodu ta' kontraċezzjoni mekkanika waqt it-trattament bi cladribine u sa 4 ġimghat wara l-aħħar doża.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

## TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

### KARTUNA

#### 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

MAVENCLAD 10 mg pilloli  
cladribine

#### 2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 10 mg cladribine.

#### 3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

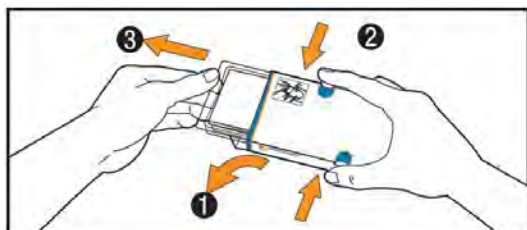
Fih sorbitol. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

#### 4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

1 pillola  
4 pilloli  
5 pilloli  
6 pilloli  
7 pilloli  
8 pilloli

#### 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.  
Pakkett li ma jinfetaħx mit-tfal.



- 1 Iftaħ it-tinja
- 2 Imbotta u zomm it-truf mgħawġa
- 3 Iġbed it-trej 'il barra sakemm jieqaf

Imbotta (kitba li tindika ż-żewġ gancijiet li jridu jiġu magħfusa biex jinfetaħ)

Il-Kodiċi QR irid jiġi inkluż [www.mavenclad-instructions.com](http://www.mavenclad-instructions.com)

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Sustanza ċitotossika: immaniġġja b'attenzjoni.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/17/1212/001 – pillola waħda  
EU/1/17/1212/002 - 4 pilloli  
EU/1/17/1212/003 - 5 pilloli  
EU/1/17/1212/004 - 6 pilloli  
EU/1/17/1212/005 - 7 pilloli  
EU/1/17/1212/006 - 8 pilloli

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

mavenclad

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**PORTAFOLL TAL-KARTUN**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

MAVENCLAD 10 mg pilloli  
cladribine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Europe B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Cladribine 10 mg

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### MAVENCLAD 10 mg pilloli cladribine

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu MAVENCLAD u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu MAVENCLAD
3. Kif għandek tiehu MAVENCLAD
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen MAVENCLAD
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu MAVENCLAD u għalxiex jintuża

MAVENCLAD fih is-sustanza attiva cladribine, sustanza ċitotossika (li toqtol iċ-ċelluli) li taħdem l-aktar fuq limfociti, ċelluli tas-sistema immuni li huma involuti fl-infjammazzjoni.

MAVENCLAD huwa medicina użata biex tittrata **sklerozi multipla** (MS - *multiple sclerosis*) f'persuni **adulti**. MS hija marda li fiha l-infjammazzjoni teqred il-kisja protettiva madwar in-nervituri.

It-trattament b'MAVENCLAD għe muri li jnaqqas l-irkadar tas-sintomi u jnaqqas il-progressjoni tad-dizabilità.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu MAVENCLAD

##### Tihux MAVENCLAD

- jekk inti **allergiku** għal **cladribine** jew għal xi **sustanza oħra** ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti **pożittiv għall-HIV**, li jfisser li inti infettat bil-virus uman tal-immunodeficijenza (HIV - *human immunodeficiency virus*).
- jekk għandek **tuberkulozi attiva** jew infjammazzjoni fil-fwied (epatite).



- jekk għandek **sistema immuni dgħajfa** minhabba kundizzjonijiet mediċi jew għax **qed tiehu mediċini oħrajn li jdghajfu s-sistema immuni** jew inaqqsu l-produzzjoni taċ-ċelluli tad-demem **fil-mudullun** tiegħek. Dawn jinkludu:
  - ciclosporin, cyclophosphamide u azathioprine, (li jintużaw biex irażżnu s-sistema immuni, pereżempju wara trapjant ta' organu);
  - methotrexate, (li jintuża għat-trattament ta' kundizzjonijiet bħal psorjasi jew artrite reumatojde);
  - kortikosteroidi li jintużaw fit-tul (li jintużaw biex inaqqsu l-infjammazzjoni, pereżempju fl-ażżma).
 Ara wkoll 'Mediċini oħra u MAVENCLAD'.
- jekk għandek kanċer attiv.
- jekk għandek **problemi moderati jew severi tal-kliewi**.
- Jekk inti **tqila** jew qed **tredda** (ara wkoll 'Tqala u treddigh').

**Tiħux** MAVENCLAD u kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert/a jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu MAVENCLAD.

#### Testijiet tad-demem

Se jsirulek testijiet tad-demem qabel tibda t-trattament biex jiġi ċċekkjat jekk tistax tiehu MAVENCLAD. It-tabib se jagħmel ukoll testijiet tad-demem matul u wara t-trattament biex jiġi ċċekkjat inti tistax tkompli tiehu MAVENCLAD, u li mhux qed tiżviluppa kumplikazzjonijiet ikkawżati mit-trattament.

#### Infezzjonijiet

Inti se tiġi ttestjat biex tara jekk għandek xi infezzjonijiet qabel tibda t-trattament b'MAVENCLAD. Huwa importanti li tkellem lit-tabib tiegħek jekk taħseb li għandek infezzjoni. Sintomi ta' infezzjonijiet jistgħu jinkludu: deni, ugiġh, ugiġh fil-muskoli, ugiġh ta' ras, tħossok ma tiflaħx b'mod generali jew sfurija l-għajnejn. It-tabib tiegħek jista' jittardja t-trattament, jew jinterrompih, sakemm l-infezzjoni tgħaddi.

#### *Hruq ta' Sant'Antnin*

Jekk meħtieġ, inti se tiġi mlaqqma kontra l-hruq ta' Sant'Antnin qabel ma tibda t-trattament. Se jkollok tistenna bejn 4 u 6 ġimgħat biex t-tilqima issir effettiva. **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sintomi ta' hruq ta' Sant'Antnin**, komplikazzjoni komuni ta' MAVENCLAD (ara sezzjoni 4), li jista' jeħtieġ trattament speċifiku.

#### *Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - progressive multifocal leukoencephalopathy)*

Jekk taħseb li l-**MS tiegħek qed taggrava** jew jekk **tinnota xi sintomi godda**, pereżempju bidliet fil-burdata jew fl-imġiba, telf ta' memorja, diffikultajiet biex titkellem u tikkomunika, **kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun**. Dawn jistgħu jkunu s-sintomi ta' disturb rari fil-moħħ ikkawżat minn infezzjoni u msejjaħ lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*). PML hija kundizzjoni serja li tista' twassal għal diżabilità severa jew mewt.

Għalkemm PML ma gietx osservata b'MAVENCLAD, bħala prekawzjoni **tista' tagħmel MRI** (immaġni bir-rizonanza manjetika) **tar-ras** qabel tibda t-trattament.

## Kanċer

Avvenimenti uniċi ta' kanċer kienu osservati f'pazjenti li rċevew cladribine fi studji kliniċi. Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi darba kellek kanċer. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi l-aħjar għażliet ta' trattament għalik. Bħala miżura ta' prekawzjoni, inti għandek issegwi r-rakkomandazzjonijiet standard tal-iskrinjar għall-kanċer, skont il-parir tat-tabib tiegħek.

## Problemi fil-fwied

MAVENCLAD jista' jikkawża problemi fil-fwied. **Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu MAVENCLAD jekk għandek jew qatt kellek problemi fil-fwied. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa wiehed jew aktar mis-sintomi li ġejjin:** thossok imdardar (dardir), rimettar, uġiġh fl-istonku, għeja, nuqqas t'aptit, sfurija tal-gilda jew tal-ghajnejn (suffejra) jew awrina skura. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi serji fil-fwied.

## Kontraċezzjoni

Irgiel u nisa għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża. Dan huwa importanti għax MAVENCLAD jista' jagħmel ħsara serja lit-tarbija tiegħek.

Ara wkoll 'Tqala u treddiġh'.

## Trasfużjonijiet tad-demem

Jekk tehtieg trasfużjonijiet tad-demem, għid lit-tabib li qed tiehu MAVENCLAD. Jista' jkollok bżonn li d-demem jiġi irradjat biex jiġu evitati kumplikazzjonijiet.

## Bidla tat-trattamenti

Jekk tibdel minn trattamenti oħra għal MS għal MAVENCLAD, it-tabib tiegħek se jiċċekkja li l-għadd ta' ċelluli tad-demem (limfoċiti) tiegħek ikun normali qabel tibda t-trattament.

Jekk tibdel minn MAVENCLAD għal trattamenti oħra għal MS, kellem lit-tabib tiegħek. Jista' jkun hemm koinċidenzi fl-effett fuq is-sistema immuni tiegħek.

## **Tfal u adolexxenti**

Użu ta' MAVENCLAD mhux rakkomandat f'pazjenti ta' età inqas minn 18-il sena, minhabba li ma giex investigat f'dan il-grupp ta' età.

## **Mediċini oħra u MAVENCLAD**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

**Tibdiex tiehu MAVENCLAD** flimkien ma' mediċini li jdghajfu s-sistema immuni jew inaqqsu l-produzzjoni ta' ċelluli tad-demem mill-mudullun tiegħek. Dawn jinkludu:

- ciclosporin, cyclophosphamide u azathioprine, (li jintużaw biex irażżnu s-sistema immuni, pereżempju wara trapjant ta' organu);
- methotrexate, (li jintuża għat-trattament ta' kundizzjonijiet bħal psorjasi jew artrite rewmatojde);
- kortikosteroidi li jintużaw fit-tul (li jintużaw biex inaqqsu l-infjammazzjoni, pereżempju fl-ażżma). Kortikosteroidi li jintużaw għal żmien qasir jistgħu jintużaw meta jkunu rakkomandati mit-tabib tiegħek.

**Tużax MAVENCLAD** flimkien ma' mediċini oħra għal MS hliet jekk ma tkunx ingħatajt parir speċifiku mit-tabib tiegħek.

**Tihux MAVENCLAD fl-istess hin ma' kwalunkwe mediċina oħra.** Halli intervall ta' **mill-inqas 3 sigħat** jgħaddu bejn meta tiegħu MAVENCLAD u meta tiegħu mediċina oħra meħuda mill-ħalq. MAVENCLAD fih hydroxypropylbetadex li jista' jinteraġixxi ma' mediċini oħra fl-istonku tiegħek.

**Kellem lit-tabib tiegħek** jekk qed tiġi ttrattat jew kont ittrattat b':

- mediċini li jistgħu jaffettwaw liċ-ċelluli tad-demem tiegħek (pereżempju carbamazepine, li jintuża biex jittratta l-epilessija). It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jissorveljak aktar mill-qrib.
- ċertu tipi ta' tilqim (tilqim ħaj u ħaj attenwat). Jekk tkun tlaqqamt fl-aħħar 4 sa 6 ġimgħat, it-terapija b'MAVENCLAD għandha tiġi ttardjata. M'għandekx tirċievi tilqim bħal dan matul it-trattament b'MAVENCLAD. Is-sistema immuni tiegħek trid tirkupra qabel ma tkun tista' tiġi mlaqqam, u testijiet tad-demem se jiċċekkjaw dan).
- dilazep, nifedipine, nimodipine, reserpine, cilostazol jew sulindac (li jintużaw għat-trattament tal-qalb, pressjoni għolja, kundizzjonijiet vaskulari jew infjammazzjoni), jew eltrombopag (li jintuża biex jittratta kundizzjonijiet assoċjati ma' hruġ ta' demem). It-tabib tiegħek se jgħidlek x'għandek tagħmel jekk teħtieġ tiegħu dawn il-mediċini.
- rifampicin (li jintuża biex jittratta ċerti tipi ta' infezzjonijiet), St. John's wort (li jintuża biex jittratta d-depressjoni) jew kortikosteroidi (li jintużaw biex irażżnu l-infjammazzjoni). It-tabib tiegħek se jgħidlek x'għandek tagħmel jekk teħtieġ tiegħu dawn il-mediċini.

**Kellem lit-tabib tiegħek** jekk qed tiegħu kontraċettivi ormonali (eż. "il-pillola kontraċettiva"). Għandek bżonn it-tieni metodu ta' kontraċezzjoni matul it-trattament b'MAVENCLAD u għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-aħħar doża.

### **Tqala u treddigh**

**Tihux MAVENCLAD** jekk inti tqila jew qed tipprowa toħroġ tqila. Dan huwa importanti għaliex MAVENCLAD jista' jagħmel ħsara serja lit-tarbija tiegħek.

Għandek **tuża metodi effettivi ta' kontraċezzjoni** sabiex tevita li toħroġ tqila matul it-trattament b'MAVENCLAD u għal 6 xhur wara li tkun hadt l-aħħar doża. **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk qed tiegħu kontraċettivi ormonali (eż. "il-pillola kontraċettiva"). Għandek bżonn it-tieni metodu ta' kontraċezzjoni matul it-trattament b'MAVENCLAD u għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-aħħar doża. Jekk toħroġ tqila aktar minn 6 xhur wara l-aħħar doża f'sena 1, ma huwa mistenni l-ebda riskju għas-sigurtà iżda dan ifisser li inti ma tistax tirċievi trattament b'MAVENCLAD waqt li tkun tqila.

L-irġiel għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni biex jiġi evitat li s-sieħba tiegħek toħroġ tqila, waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'MAVENCLAD u għal 6 xhur wara l-aħħar doża.

It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

**Tihux MAVENCLAD** jekk qed tredda'. Jekk it-tabib tiegħek jaħseb li MAVENCLAD hu essenzjali għalik, it-tabib tiegħek se jagħtik parir biex twaqqaf it-treddigh waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

MAVENCLAD mhux mistenni li jkollu effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

## MAVENCLAD fih sorbitol

Din il-medicina fiha 64 mg ta' sorbitol f'kull pillola.

### 3. Kif ghandek tiehu MAVENCLAD

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Iccekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

#### Il-korsijiet ta' trattament

Inti se tinghata MAVENCLAD bhala **zewg korsijiet ta' trattament** fuq medda ta' **sentejn**.

Kull kors ta' trattament jikkonsisti minn **gimghatejn ta' trattament**, li huma xahar boghod minn xulxin fil-bidu ta' kull sena ta' trattament.

**Gimgha ta' trattament** tikkonsisti minn **4 jew 5 ijiem li fihom tircievi pillola 1 jew 2 kuljum(ara t-Tabella 1).**

*Ezempju:* jekk tibda t-trattament tieghek f'nofs April, hu l-pilloli tieghek kif muri.

**Tabella 1**

Sena 1		Sena 2	
L-ewwel gimgha ta' trattament	1 jew 2 pilloli kuljum ghal 4 jew 5 ijiem, f'nofs April	L-ewwel gimgha ta' trattament	1 jew 2 pilloli kuljum ghal 4 jew 5 ijiem, f'nofs April
It-tieni gimgha ta' trattament	1 jew 2 pilloli kuljum ghal 4 jew 5 ijiem, f'nofs Mejju	It-tieni gimgha ta' trattament	1 jew 2 pilloli kuljum ghal 4 jew 5 ijiem, f'nofs Mejju

Qabel ma tibda kors ta' trattament, it-tabib tieghek se jaghmel test tad-demmm biex jiccekkja li l-livelli ta' limfociti (tip ta' celluli bojod tad-demmm) humiex qeghdin f' medda accettabbli. Jekk dan ma jkunx il-każ, it-trattament tieghek se jigi ttardjat.

Ladarba tkun spiccajt iz-zewg korsijiet ta' trattament fuq sentejn, it-tabib tieghek se jkompli jimmonitorja s-sahha tieghek ghal sentejn ohra, li fihom inti m'ghandekx bzonn tiehu l-medicina.

#### Doza

1. Inti se tigi preskritt in-numru korrett ta' pilloli ghal kull gimgha ta' trattament, abbażi tal-piz tal-gisem tieghek kif muri fit-Tabella 2.
2. Se jkollok bzonn pakkett wiehed jew aktar biex jipprovdu n-numru korrett ta' pilloli.
3. Meta tircievi l-provvista tal-medicina tieghek, iccekkja li ghandek in-numru korrett ta' pilloli.
4. Fil-kolonna tax-xellug tat-tabella t'hawn taht sib il-filliera x-xierqa ghall-piz tal-gisem tieghek (f'kg), u mbaghad iccekkja n-numru ta' pilloli li ghandhom ikunu fil-pakkett(i) ghall-gimgha ta' trattament li tkun se tibda.
5. Jekk in-numru ta' pilloli fil-pakkett(i) tieghek huwa differenti min-numru muri ghall-piz tieghek fit-tabella t'hawn taht, kellem lit-tabib tieghek.
6. Innota li ghal xi firxa ta' pizijiet in-numru ta' pilloli jista' jvarja minn gimgha ta' trattament ghall-ohra.

*Eżempju:* jekk inti tiżen 85 kg u se tibda ġimgħa 1 tat-trattament, se tingħata 8 pilloli.

**Tabella 2**

Il-piż tiegħek	Numru ta' pilloli li għandek tiegħu			
	Kors ta' trattament għal sena 1		Kors ta' trattament għal sena 2	
	Ġimgħa ta' trattament 1	Ġimgħa ta' trattament 2	Ġimgħa ta' trattament 1	Ġimgħa ta' trattament 2
Inqas minn 40 kg	It-tabib tiegħek se jgħidlek x'numru ta' pilloli għandek tiegħu			
40 sa inqas minn 50 kg	4	4	4	4
50 sa inqas minn 60 kg	5	5	5	5
60 sa inqas minn 70 kg	6	6	6	6
70 sa inqas minn 80 kg	7	7	7	7
80 sa inqas minn 90 kg	8	7	8	7
90 sa inqas minn 100 kg	9	8	9	8
100 sa inqas minn 110 kg	10	9	10	9
110 kg u iżjed	10	10	10	10

### Kif għandek tiegħu l-mediċina tiegħek

Ħu l-pillola(i) bejn wiehded u ieħor fl-istess ħin kuljum. Iblahom mal-ilma u mingħajr ma tomgħodhom. M'għandekx għalfejn tiegħu l-pilloli fil-ħin tal-ikel. Tista' tehodhom mal-ikel jew bejn l-ikket.

**Aqra l-'Gwida Pass Pass' fl-aħħar ta' dan il-fuljett ta' taġġir dwar kif għandu jigi mmanigġjat il-pakkett li ma jinfetaħx mit-tfal u kif għandek tiegħu l-pilloli inkluzi fil-pakkett.**

### Importanti

- Kun ċert li idejk ikunu xotti qabel ma taqbad il-pillola(i) tiegħek.
- Imbotta l-pillola(i) tiegħek minn ġol-folja u iblagħha immedjament.
- Thallix il-pillola(i) tiegħek espota(i) fuq ucuħ, pereżempju fuq mejda, u tmissx il-pilloli għal ħin itwal milli meħtieġ.
- Jekk pillola tithalla fuq xi wiċċ, jew jekk tinkiser u jaqgħu xi frak mill-folja, iż-żona trid tinhasel bir-reqqa.
- Aħsel idejk bir-reqqa wara li tkun missejt il-pilloli.
- Jekk tiflef pillola, ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir.

### Tul ta' żmien ta' ġimgħa ta' trattament

Skont in-numru totali ta' pilloli li ġejt preskritt, inti għandek tehodhom fuq medda ta' 4 jew 5 ijiem, f'kull ġimgħa ta' trattament.

Tabella 3 turi kemm pilloli (1 jew 2 pilloli) għandek tiegħu f'kull ġurnata. Jekk id-doża tiegħek ta' kuljum hija 2 pilloli, ħudhom fl-istess ħin.

*Eżempju:* jekk għandek bżonn tiegħu 8 pilloli, inti se tiegħu **2 pilloli** f' Jum 1, Jum 2, Jum 3, imbagħad **pillola waħda** f' Jum 4 u Jum 5.

**Tabella 3**

Numru totali ta' pilloli f'kull ġimgħa ta' trattament	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4	Jum 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

**Jekk tieħu MAVENCLAD aktar milli suppost**

Jekk tkun ħadt aktar pilloli milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx bżonn twaqqaf it-trattament jew le.

Hemm esperjenza limitata b'doża eċċessiva ta' MAVENCLAD. Huwa magħruf li aktar ma tieħu mediċina aktar jonqos l-ġidd ta' limfoċiti preżenti fil-ġisem tiegħek, li jwassal għal limfopenija (ara sezzjoni 4).

**Jekk tinsa tieħu MAVENCLAD**

Jekk tinsa tieħu doża u tiftakar fl-istess jum li suppost kellek teħodha	Jekk tinsa tieħu doża u ma tiftakarx qabel il-jum ta' wara
Ħu d-doża li tkun insejt tieħu f'dak il-jum.	Tiħux id-doża li tkun insejt tieħu flimkien mad-doża skedata li jmiss. Ħu d-doża li tkun insejt tieħu fil-jum ta' wara u żid in-numru ta' jiem f'dik il-ġimgħa ta' trattament.

*Eżempju:* Jekk tinsa tieħu d-doża ta' Jum 3 u ma tiftakarhiex sa Jum 4, hu d-doża ta' Jum 3 f'Jum 4, u tawwal in-numru totali ta' jiem f'dik il-ġimgħa ta' trattament b'jum wieħed. Jekk tinsa tieħu 2 doži konsekuttivi (pereżempju d-doži kemm ta' Jum 3 u Jum 4), hu d-doži li tkun insejt tieħu għall-jumejn li jkunu miss, u mbagħad tawwal ġimgħa ta' trattament b'jumejn.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu jew jistgħu jsiru serji****Limfopenija u hruq ta' Sant'Antnin** (jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)

L-aktar effett sekondarju importanti hu tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmi imsejha limfoċiti (**limfopenija**), li huwa komuni ħafna u jista' jkun sever. Il-limfopenija tista' żżid ir-riskju li tieħu xi infezzjoni. Infezzjoni osservata b'mod komuni b'MAVENCLAD hi hruq ta' **Sant'Antnin**.

**Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sintomi ta' hruq ta' Sant'Antnin** bħal 'faxxa' ta' wġiħ sever u raxx bl-inafet, tipikament fuq naha waħda tal-parti ta' fuq tal-ġisem jew tal-wiċċ. Sintomi oħra jistgħu jkunu wġiħ ta' ras, hruq, tingiż, tneħħim jew ħakk tal-ġilda fiż-żona affettwata, tħossok ma tiflahx b'mod generali jew ikollok id-deni fl-istadji bikrija tal-infezzjoni.

Il-Ħruq ta' Sant' Antnin ikun jehtieg li jigi ttrattat u t-trattament b'MAVENCLAD jista' jkollu bżonn li jigi mwaqqaf sakemm l-infezzjoni tgħaddi.

**Problemi fil-fwied** (mhux komuni - jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

**Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sintomi** bħal thossok imdardar (dardir), rimettar, ugiġh fl-istonku, għeja, nuqqas ta' aptit, sfurija tal-gilda jew tal-għajnejn (suffejra) jew awrina skura. It-trattament b'MAVENCLAD għandu mnejn ikollu bżonn jitwaqqaf b'mod temporanju jew għal kollox.

**Effetti sekondarji possibbli oħrajn**

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- ponta tad-deni (herpes orali)
- raxx
- telf ta' xagħar
- tnaqqis fin-numru ta' ċerti ċelluli bojod tad-dem (newtrofili)
- reazzjonijiet allergiċi, inkluzi ħakk, ħorriqija, raxx u nefha tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-wieċ

**Rari hafna** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000)

- tuberkulozi

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen MAVENCLAD

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-portafoll tal-kartun u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**X'fih MAVENCLAD**

- Is-sustanza attiva hi cladribine. Kull pillola fiha 10 mg ta' cladribine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma hydroxypropylbetadex, sorbitol u magnesium stearate.

**Kif jidher MAVENCLAD u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli MAVENCLAD huma bojod, tondi, bikonvessi, imnaqqxa b''C' fuq naħa waħda u '10' fuq in-naħa l-oħra. Kull pakkett fih 1, 4, 5, 6, 7 jew 8 pilloli f'folja, issiġillata f'portafoll tal-kartun u

mwahhla f'kartuna li ma tinfetaħx mit-tfal. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
L-Olanda

### **Manifattur**

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

R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Strasse 35  
89257 Illertissen  
Il-Ġermanja

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'.**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

---

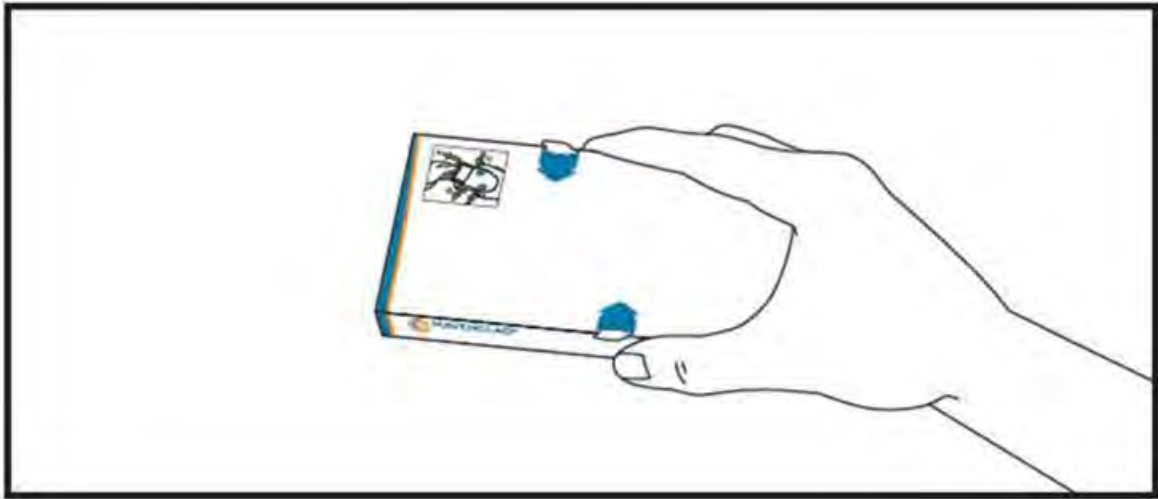
### **Gwida Pass Pass dwar kif għandek tieħu l-pilloli MAVENCLAD 10 mg tiegħek**

MAVENCLAD huwa ppakkjat f'kartuna li tista' terġa' tingħalaq, li ma tinfetaħx mit-tfal u għandha tinzamm fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal. Ara hawn taħt għal gwida pass pass dwar kif għandek timmaniġġja l-pakkett u tieħu l-pilloli MAVENCLAD. Kun ċert li tkun taf kemm hemm pilloli fil-pakkett. Ara l-fuljett ta' tagħrif għall-gwida.

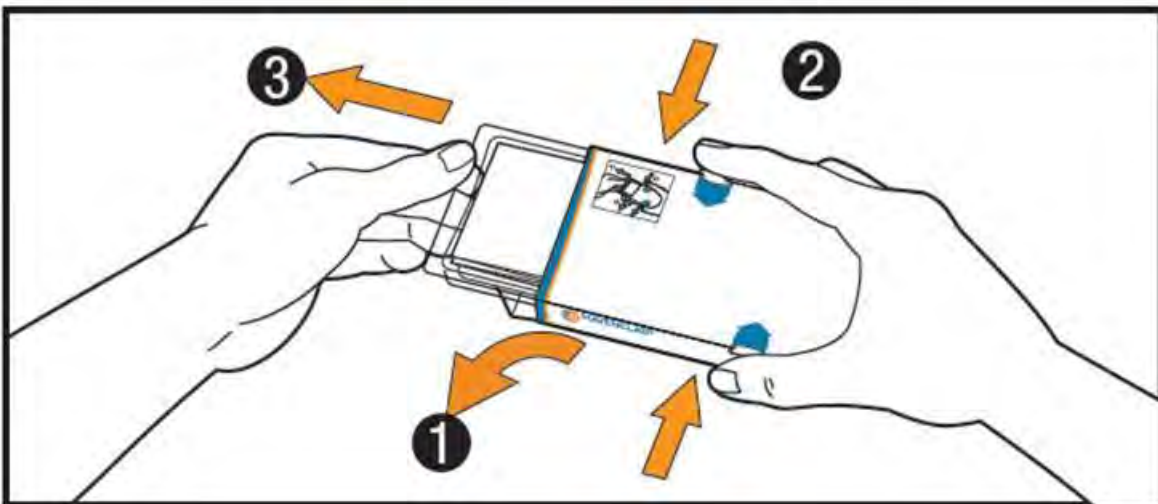


1. Lesti tazza ilma u kun ċert li idejk ikunu nodfa u xotti qabel ma tieħu l-pillola(i).

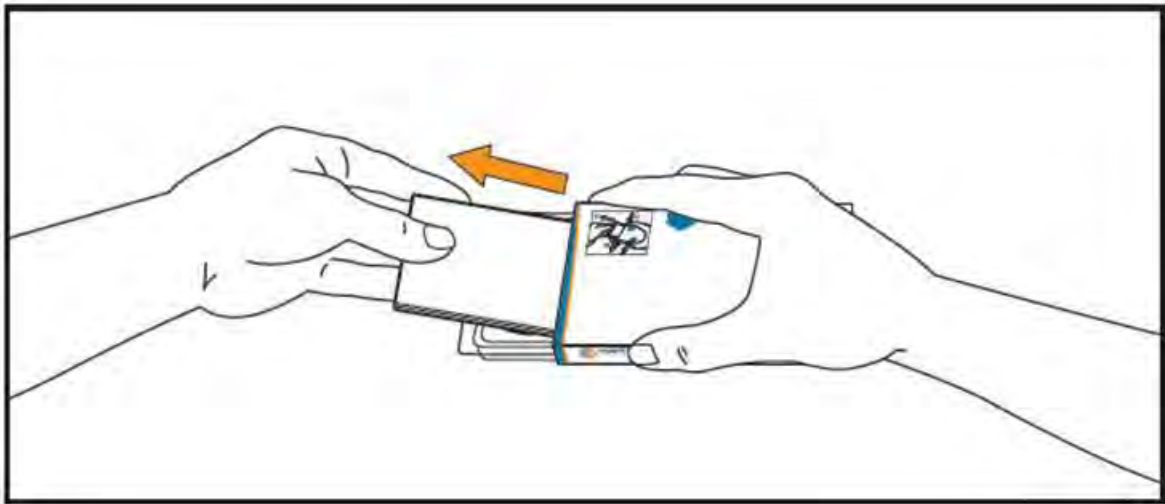




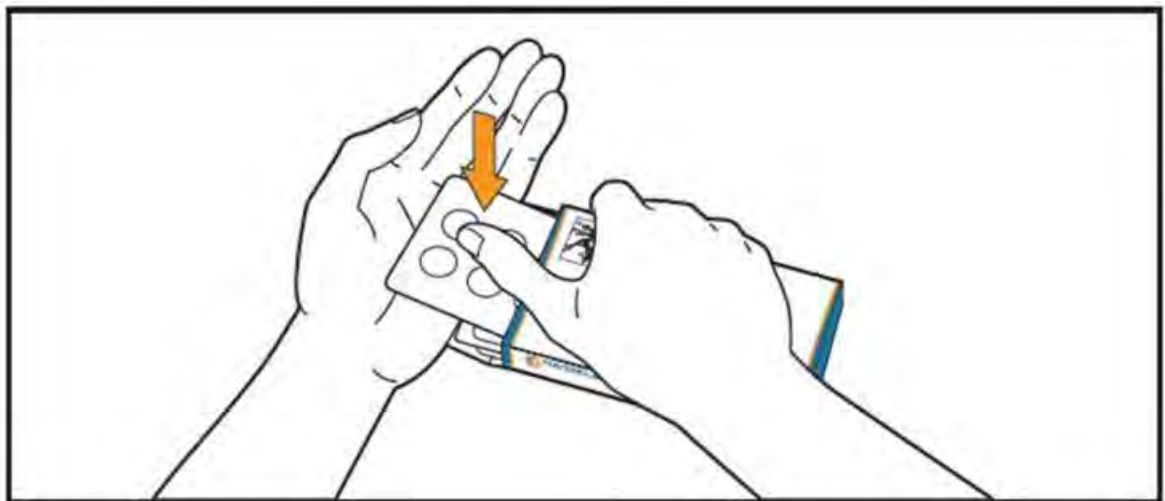
2. Aqbad il-kartuna bl-istruzzjonijiet dwar kif ghandek tiftahha jharsu 'l fuq.



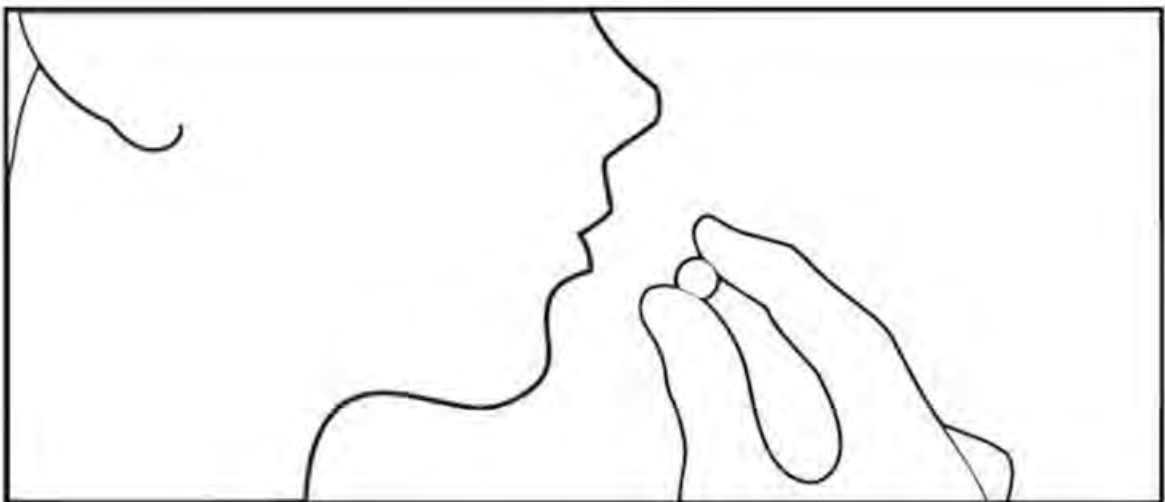
3. (1) Iftaħ it-tinja li hemm fin-naħa tax-xellug.  
(2) Imbotta it-trufijiet mgħawġa fil-ġnub tal-kaxxa fl-istess waqt b'subgħajk il-werrej u subgħajk il-kbir, u kompli mbotta it-trufijiet mgħawġa.  
(3) Iġbed it-trej 'il barra sakemm jieqaf. **Attenzjoni:** Tneħhix it-trej mill-kartuna.



4. Hfu l-fuljett ta' tagħrif mit-trej. Kun ċert li taqra l-fuljett ta' tagħrif kollu inkluż din il-gwida pass pass u żommu f' post sikur.



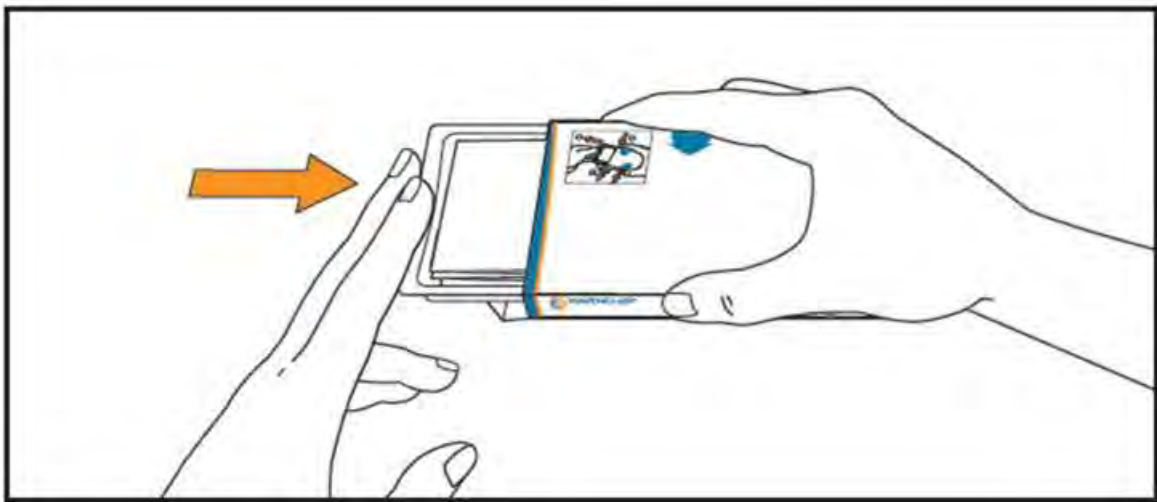
5. Għolli l-ippakkjar tal-folja billi timbotta subgħajk minn ġot-toqba fit-trej. Poġġi idejk taht l-ippakkjar tal-folja u mbotta pillola waħda jew 2 f' idejk, skont id-doża preskritta tiegħek.



6. Ibla l-pillola(i) mal-ilma. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u m'għandhomx jintmagħdu jew jithallew jinħallu f'ħalqek. Kuntatt mal-ġilda għandu jkun limitat. Evita li tmiss innieħrek, għajnejk, u partijiet oħra tal-ġisem.



7. Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma.



8. Imbotta t-trej lura fil-kartuna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Żomm il-pilloli tiegħek fil-folja sad-doża li jmiss tiegħek. M'għandekx toħroġ il-pilloli mill-folja. Tahżinx il-pilloli f'kontenitur differenti.