

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MAVENCLAD 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 10 mg kladribin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 64 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita, runda, bikonvexa tabletter med 8,5 mm diameter, märkta med "C" på den ena sidan och "10" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

MAVENCLAD är avsett för behandling av vuxna patienter med högaktiv skovvis multipel skleros (MS) som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling får endast inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av MS.

Dosering

Rekommenderad kumulativ dos är 3,5 mg/kg kroppsvikt under 2 år, administrerat som en behandlingskur på 1,75 mg/kg per år. Varje behandlingskur består av två behandlingsveckor, en i början av den första månaden och en i början av den andra månaden för respektive behandlingsår. Vid medicinskt behov (t.ex. för återhämtning av antalet lymfocyter) kan behandlingskuren år 2 senareläggas med upp till 6 månader. Varje behandlingsvecka består av 4 eller 5 dagar under vilka en patient får 10 mg eller 20 mg (en eller två tabletter) som en daglig engångsdos, beroende på kroppsvikt. Se tabell 1 och 2 nedan för ytterligare information.

När de två behandlingskurerna har avslutats behövs ingen ytterligare kladribinbehandling år 3 och 4 (se avsnitt 5.1). Återinsättning av behandling efter år 4 har inte studerats.

Kriterier för att initiera och fortsätta behandling

Antalet lymfocyter ska vara

- inom normalvärdet innan behandling initieras år 1.
- minst 800 celler/mm³ innan behandling initieras år 2.

Vid behov kan behandlingskuren år 2 senareläggas med upp till 6 månader för att tillåta återhämtning av antalet lymfocyter. Om återhämtningen tar mer än 6 månader ska patienten inte erhålla ytterligare behandling med kladribintabletter.

Dosfördelning

Tabell 1 anger fördelningen av den totala dosen under 2 års behandling. För vissa viktintervall kan antalet tabletter variera från en behandlingsvecka till nästa. Användning av oralt kladribin hos patienter som väger mindre än 40 kg har inte undersökts.

Tabell 1 Dos kladribin per behandlingsvecka efter patientvikt under varje behandlingsår

Viktintervall	Dos i mg (antal tabletter) per behandlingsvecka	
	Behandlingsvecka 1	Behandlingsvecka 2
Kg		
40 till < 50	40 mg (4 tabletter)	40 mg (4 tabletter)
50 till < 60	50 mg (5 tabletter)	50 mg (5 tabletter)
60 till < 70	60 mg (6 tabletter)	60 mg (6 tabletter)
70 till < 80	70 mg (7 tabletter)	70 mg (7 tabletter)
80 till < 90	80 mg (8 tabletter)	70 mg (7 tabletter)
90 till < 100	90 mg (9 tabletter)	80 mg (8 tabletter)
100 till < 110	100 mg (10 tabletter)	90 mg (9 tabletter)
110 och högre	100 mg (10 tabletter)	100 mg (10 tabletter)

Tabell 2 visar hur det totala antalet tabletter per behandlingsvecka är fördelade över enskilda dagarna. Den dagliga dosen av kladribin bör tas med 24 timmars mellanrum vid ungefär samma tidpunkt varje dag i varje behandlingsvecka. Om en daglig dos består av två tabletter ska båda tabletterna tas tillsammans som en enda engångsdos.

Tabell 2 Antal tabletter per veckodag

Totalt antal tabletter per vecka	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

En missad dos ska tas enligt behandlingsschemat samma dag så snart patienten kommer ihåg den.

En missad dos under en dag får inte tas tillsammans med nästa planerade dos följande dag. I händelse av en missad dos måste patienten ta den missade dosen följande dag och utöka antalet dagar i den behandlingsveckan. Om två följande doser missas, gäller samma regel och antalet dagar i behandlingsveckan förlängs med två dagar.

Samtidig behandling med andra orala läkemedel

Det rekommenderade tidsintervallet mellan administrering av andra orala läkemedel och MAVENCLAD bör vara minst 3 timmar under det begränsade antalet dagar som kladribin administreras (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika studier på patienter med nedsatt njurfunktion har genomförts.

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 60 till 89 ml/min) anses inte dosjustering vara nödvändig (se avsnitt 5.2).

Säkerhet och effekt hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion har inte fastställts. Därför är kladribin kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har genomförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

Trots att leverfunktionen anses ha marginell betydelse för elimineringen av kladribin (se avsnitt 5.2) är, i avsaknad av data, ingen dosjustering nödvändig hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Användning av kladribin rekommenderas inte till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng > 6).

Äldre

Försiktighet bör iaktas hos äldre patienter som behandlas med kladribin, med hänsyn till en potentiellt högre incidens av nedsatt lever- eller njurfunktion, samtida sjukdomar och andra medicinska behandlingar.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för MAVENCLAD för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

MAVENCLAD är avsett för oral användning. Tabletterna måste tas tillsammans med vatten, och sväljs utan att tuggas. Tabletterna kan tas oberoende av födointag.

Eftersom tabletterna är odragerade måste de sväljas omedelbart efter att de har tagits ut ur blisterförpackningen och får inte lämnas oskyddade på ytor eller handhas under längre tid än vad som är nödvändigt för dosering. Om en tablett lämnas på en yta, eller om en trasig eller fragmenterad tablett släpps från blisterförpackningen, måste området rengöras noggrant.

Patientens händer måste vara torra vid hanteringen av tabletterna och tvättas noggrant efteråt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Infektion med humant immunbristvirus (hiv).

Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit).

Insättning av behandling med kladribin hos patienter med försvagat immunförsvar, inklusive patienter som står på immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling (se avsnitt 4.5).

Aktiv malignitet.

Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologisk övervakning

Kladribins verkningsmekanism är nära kopplad med en minskning av lymfocytantalet. Effekten på lymfocytantalet är dosberoende. Minskning av antal neutrofiler, antal röda blodkroppar, hematokrit, hemoglobin eller trombocytantal jämfört med utgångsvärden har också observerats i kliniska studier, även om dessa parametrar vanligtvis förblir inom normalgränserna.

Additiva hematologiska biverkningar kan förväntas om kladribin administreras före eller samtidigt med andra substanser som påverkar den hematologiska profilen (se avsnitt 4.5).

Antalet lymfocyter måste fastställas

- innan behandling påbörjas år 1
- innan behandling påbörjas år 2
- två och sex månader efter behandlingsstart för varje behandlingsår. Om antalet lymfocyter understiger 500 celler/mm^3 , ska det aktivt övervakas tills värdena stiger igen.

För beslut av behandling baserade på patientens lymfocytantal, se avsnitt 4.2 och underrubriken ”Infektioner” nedan.

Infektioner

Kladribin kan försämra kroppens immunförsvar och öka risken för infektioner. Hiv-infektion, aktiv tuberkulos och aktiv hepatit måste uteslutas innan behandling med kladribin påbörjas (se avsnitt 4.3).

Latenta infektioner kan aktiveras, däribland tuberkulos och hepatit. Därför måste screening för latenta infektioner, särskilt tuberkulos och hepatit B och C, genomföras innan behandling påbörjas år 1 och år 2. Insättning av MAVENCLAD ska senareläggas tills dess att infektionen har behandlats på ett adekvat sätt.

En senarelagd insättning av kladribin ska även övervägas hos patienter med akut infektion tills dess att infektionen är fullständigt kontrollerad.

Särskild uppmärksamhet rekommenderas för patienter som inte har exponerats för varicella zoster-virus. Vaccination av antikroppsnegativa patienter rekommenderas innan behandling med kladribin påbörjas. Insättning av behandling med MAVENCLAD ska skjutas upp med 4 till 6 veckor tills vaccinationen har fått full effekt.

Incidensen av herpes zoster ökade hos dessa patienter på kladribin. Om lymfocytantalet sjunker under 200 celler/mm^3 ska anti-herpesprofylax enligt gällande lokal standardpraxis övervägas under tiden som lymfopeni grad 4 består (se avsnitt 4.8).

Patienter med ett lymfocytantal under 500 celler/mm^3 ska aktivt övervakas med avseende på tecken och symtom som tyder på infektioner, i synnerhet herpes zoster. Om sådana tecken och symtom uppträder ska antiinfektiv behandling påbörjas om det är kliniskt indicerat. Avbrytande eller senareläggning av behandling med MAVENCLAD kan övervägas tills att infektionen har läkt ut ordentligt.

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats för parenteralt kladribin hos patienter som behandlas för hårcellsleukemi med en annan behandlingsregim.

Även om inga fall av PML har rapporterats med kladribintabletter, bör en undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRI) göras innan behandling med kladribintabletter påbörjas (vanligen inom tre månader).

Maligniteter

I kliniska studier har fall av maligniteter observerats oftare hos patienter som behandlas med kladribin än hos patienter som fått placebo (se avsnitt 4.8).

MAVENCLAD är kontraindicerat till MS-patienter med aktiva maligniteter (se avsnitt 4.3). En individuell nytta-riskbedömning ska göras hos patienter med tidigare malignitet innan behandling påbörjas. Patienter som behandlas med kladribin ska rådas att följa riktlinjerna för standardiserad cancerscreening.

Leverfunktion

Leverskada, inklusive allvarliga fall, har rapporterats som mindre vanligt hos patienter som behandlas med MAVENCLAD.

Innan behandling med MAVENCLAD initieras ska en omfattande anamnes avseende tidigare episoder av leverskada i samband med andra läkemedel eller underliggande leversjukdom tas. Patienternas serumnivåer av transaminaser (ALAT, ASAT), alkaliskt fosfat och totalt bilirubin ska bedömas innan behandling påbörjas år 1 och år 2. Under behandling ska kontroller av leverenzym och bilirubin utföras baserat på kliniska tecken och symtom.

Om en patient utvecklar kliniska tecken, oförklarad förhöjning av leverenzym eller symtom som tyder på leverdysfunktion (t.ex. oförklarad illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi eller gulsot och/eller mörk urin), ska serumtransaminaser och totalt bilirubin omedelbart kontrolleras. Behandlingen med MAVENCLAD ska avbrytas tillfälligt eller sättas ut permanent, beroende på vad som är lämpligt.

Preventivmedel

Innan behandling påbörjas, både år 1 och år 2, ska fertila kvinnor och män få rådgivning om den möjliga allvarliga risken för fostret och behovet av en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.6).

Fertila kvinnor måste förhindra graviditet genom att använda en effektiv preventivmetod under behandling med kladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.5).

Manliga patienter måste vidta åtgärder för att förhindra graviditet hos sin kvinnliga partner under behandling med kladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen.

Blodtransfusioner

Hos patienter som behöver blodtransfusion rekommenderas bestrålning av cellulära blodkomponenter före administrering för att förhindra transfusionsrelaterad transplanterat-mot-värd-reaktion. Konsultation med hematolog rekommenderas.

Byte till och från kladribinbehandling

Hos patienter som tidigare behandlats med immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel ska det andra läkemedlets verkningsmekanism och effektduration övervägas innan behandling påbörjas. En potentiellt additiv effekt på immunsystemet ska också övervägas när denna typ av läkemedel används efter behandling (se avsnitt 4.5).

Vid byte från ett annat MS-läkemedel ska en MRI-undersökning göras innan behandlingen påbörjas (se underrubriken "Infektioner" ovan).

Nedsatt leverfunktion

Trots att leverfunktionen anses ha försumbar betydelse för elimineringen av kladribin (se avsnitt 5.2) rekommenderas inte, i avsaknad av data, användning av kladribin till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng > 6) (se avsnitt 4.2).

Sorbitol

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Detta läkemedel innehåller hydroxietylpropylbetadex, som kan vara tillgängligt för komplexbindning med andra läkemedel, och eventuellt leda till en ökad biotillgänglighet för en sådan produkt (särskilt läkemedel med låg löslighet). Därför bör tidsintervallet mellan administrering av andra orala läkemedel och administrering av MAVENCLAD vara minst 3 timmar under det begränsade antalet dagar som kladribin administreras.

Immunsuppressiva läkemedel

Insättning av kladribinbehandling är kontraindicerad hos patienter med sänkt immunförsvar, inklusive patienter som står på immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling med t.ex. metotrexat, cyklofosamid, ciklosporin eller azatioprin, eller kronisk användning av kortikosteroider på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet (se avsnitt 4.3).

Akut korttidsbehandling med systemiska kortikosteroider kan administreras under kladribinbehandling.

Andra sjukdomsmodifierande läkemedel

Användning av kladribin tillsammans med interferon beta leder till ökad risk för lymfopeni. Säkerhet och effekt för kladribin i kombination med andra sjukdomsmodifierande läkemedel mot MS har inte fastställts. Samtidig behandling rekommenderas inte.

Hematotoxiska läkemedel

På grund av den kladribininducerade reduktionen av lymfocytantalet kan additiva hematologiska biverkningar förväntas om kladribin administreras före eller samtidigt med andra substanser som påverkar den hematologiska profilen (t.ex. karbamazepin). Noggrann övervakning av hematologiska parametrar rekommenderas i dessa fall.

Levande eller levande försvagade vacciner

Behandling ska inte påbörjas inom 4 till 6 veckor efter vaccination med levande eller levande försvagade vacciner på grund av risken för aktiv vaccininfection. Vaccination med levande eller levande försvagade vacciner ska undvikas under och efter kladribinbehandling så länge som patientens leukocytantal inte ligger inom normalgränserna.

Potenta hämmare av transportproteinerna ENT1, CNT3 och BCRP

När det gäller absorption av kladribin verkar den enda möjliga interaktionsvägen av klinisk relevans vara det bröstcancerresistenta proteinet (BCRP eller ABCG2). Hämmning av BCRP i magtarmkanalen kan öka kladribins orala biotillgänglighet och systemiska exponering. Kända BCRP-hämmare, som kan förändra farmakokinetiken för BCRP-substrat med 20 % *in vivo*, inkluderar eltrombopag.

In vitro-studier tyder på att kladribin är ett substrat för transportproteinerna ekvilibrativ nukleosidtransportör (ENT1) och koncentrativ nukleosidtransportör (CNT3). Därmed kan potenta hämmare av ENT1 och CNT3 såsom dilazep, nifedipin, nimodipin, cilostazol, sulindak eller reserpin teoretiskt förändra kladribins biotillgänglighet, intracellulära distribution och renala eliminering. Nettoeffekterna med avseende på potentiella förändringar i kladribinexponering är dock svåra att förutsäga.

Även om den kliniska relevansen av sådana interaktioner är okänd rekommenderas att samtidig administrering av potenta hämmare av ENT1, CNT3 eller BCRP undviks under de 4-5 dagar som behandling med kladribin pågår. Om detta inte är möjligt bör val av alternativa samtidiga läkemedel utan, eller med minimal, hämmning av transportproteinerna ENT1, CNT3 eller BCRP övervägas. Om detta inte är möjligt rekommenderas dosreduktion till lägsta rekommenderade dos av läkemedel innehållande dessa substanser, att tidpunkten för administrering separeras och noggrann patientövervakning.

Potenta inducerare av BCRP och P-gp

Effekterna på potenta inducerare av effluxtransportörerna BCRP och P-glukoprotein (P-gp) på kladribins biotillgänglighet och disposition har inte specifikt studerats. En möjlig minskning av exponeringen med kladribin ska övervägas vid samtidig behandling med potenta inducerare av BCRP (t.ex. kortikosteroider) eller P-gp (t.ex. rifampicin, johannesört).

Hormonella preventivmedel

Det är för närvarande okänt om kladribin kan minska effekten av systemiskt verkande hormonella preventivmedel. Därför ska kvinnor som använder systemiskt verkande hormonella preventivmedel lägga till en barriärmetod under kladribinbehandlingen och i minst fyra veckor efter den sista dosen varje behandlingsår (se avsnitt 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

Innan behandling påbörjas, både år 1 och år 2, ska fertila kvinnor och män få rådgivning om den möjliga allvarliga risken för fostret och nödvändigheten av en effektiv preventivmetod.

Hos fertila kvinnor måste graviditet uteslutas innan behandling med MAVENCLAD påbörjas år 1 och år 2, och förhindras genom användning av en effektiv preventivmetod under behandling med kladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen. Kvinnor som använder systemiskt verkande hormonella preventivmedel ska lägga till en barriärmetod under kladribinbehandlingen och i minst fyra veckor efter den sista dosen varje behandlingsår (se avsnitt 4.5). Kvinnor som blir gravida under behandling med MAVENCLAD bör avbryta behandlingen.

Eftersom kladribin påverkar DNA-syntesen kan negativa effekter på human gametogenes inte uteslutas (se avsnitt 5.3). Därför måste manliga patienter vidta åtgärder för att förhindra graviditet hos sin partner under tiden de behandlas med kladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Baserat på erfarenhet hos människa med andra substanser som hämmar DNA-syntesen, kan kladribin orsaka medfödda missbildningar om det ges under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

MAVENCLAD är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om kladribin utsöndras i bröstmjölks. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn är amning kontraindicerad under behandling med MAVENCLAD och i 1 vecka efter den sista dosen (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Hos möss sågs inga effekter på fertilitet eller reproduktiv funktion hos avkomman. Testikeleffekter observerades dock hos möss och apor (se avsnitt 5.3).

Eftersom kladribin påverkar DNA-syntesen kan negativa effekter på könsellsalstring hos människa inte uteslutas. Därför måste manliga patienter vidta åtgärder för att förhindra graviditet hos sin partner under kladribinbehandlingen och i minst 6 månader efter den sista dosen (se ovan).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

MAVENCLAD har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest kliniskt relevanta biverkningarna är lymfopeni (25,6 %) och herpes zoster (3,0 %). Incidensen av herpes zoster var högre under perioden med lymfopeni av grad 3 eller 4 (< 500 till 200 celler/ mm^3 eller < 200 celler/ mm^3) jämfört med tiden då patienter inte hade lymfopeni av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.4).

Lista över biverkningar i tabellform

De biverkningar som beskrivs i nedanstående lista är hämtade från poolade data från kliniska studier på MS-patienter i vilka oralt kladribin användes som monoterapi med en kumulativ dos på $3,5$ mg/kg. Säkerhetsdatabasen från dessa studier omfattar 923 patienter. Biverkningar som identifierats vid övervakning efter marknadsföring indikeras med en asterisk (*).

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer

Vanliga: Oral herpes, dermatomal herpes zoster.
Mycket sällsynta: Tuberkulos (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Lymfopeni.
Vanliga: Minskat antal neutrofiler.

Immunsystemet

Vanliga: Överkänslighet*, inklusive pruritus, urtikaria, utslag och sällsynta fall av angioödem.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Leverskada*.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Utslag, alopeci.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lymfopeni

I kliniska studier utvecklade 20 till 25 % av patienterna som behandlades med en kumulativ dos av kladribin 3,5 mg/kg under 2 år som monoterapi övergående lymfopeni av grad 3 eller 4. Lymfopeni av grad 4 sågs hos mindre än 1 % av patienterna. Den största andelen patienter med lymfopeni av grad 3 eller 4 sågs för båda åren 2 månader efter den första dosen kladribin (4,0 % respektive 11,3 % av patienterna med lymfopeni av grad 3 år 1 och år 2; 0 % respektive 0,4 % av patienterna med lymfopeni av grad 4 år 1 och år 2). Hos flertalet patienter förväntas lymfopenin antingen normaliseras eller återgå till grad 1 inom 9 månader.

För att minska risken för svår lymfopeni måste lymfocytantal bestämmas före, under och efter kladribinbehandling (se avsnitt 4.4) och strikta kriterier för att påbörja och fortsätta kladribinbehandling måste tillämpas (se avsnitt 4.2).

Maligniteter

I kliniska studier och vid långsiktig uppföljning av patienter som behandlas med en kumulativ dos på 3,5 mg/kg peroralt kladribin har fall av maligniteter observerats oftare hos kladribinbehandlade patienter (10 fall på 3 414 patientår [0,29 fall per 100 patientår]) jämfört med patienter som fick placebo (3 fall på 2 022 patientår [0,15 fall per 100 patientår]) (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet

I kliniska studier av patienter behandlade med en kumulativ dos på 3,5 mg/kg peroralt kladribin observerades överkänslighetsreaktioner oftare hos kladribinbehandlade patienter (11,8 %) jämfört med patienter som fick placebo (8,4 %). Allvarliga överkänslighetsreaktioner observerades hos 0,3 % av de kladribinbehandlade patienterna och hos inga patienter som fick placebo. Överkänslighetshändelserna ledde till utsättning av behandling hos 0,4 % av de kladribinbehandlade och hos 0,3 % av patienterna som fick placebo.

Leverskada

Efter marknadsföring har mindre vanliga fall av leverskada, inklusive allvarliga fall och fall som lett till utsättning av behandling, rapporterats ha tidsmässigt samband med MAVENCLAD. Övergående förhöjningar av serumtransaminaser var vanligtvis större än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN). Enstaka fall av övergående förhöjningar av serumtransaminaser upp till 40 gånger ULN och/eller symtomatisk hepatit med övergående förhöjning av bilirubin och gulsot har observerats. Tid till debut varierade och de flesta fall inträffade inom 8 veckor efter den första behandlingens kuren (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering av oralt kladribin. Det är känt att lymfopeni är dosberoende (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Särskilt noggrann övervakning av hematologiska parametrar rekommenderas hos patienter som har exponerats för en överdos av kladribin.

Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering av kladribin. Behandlingen består av noggrann observation och insättning av lämpliga stödjande åtgärder. Utsättning av MAVENCLAD kan behöva övervägas. På grund av snabb och omfattande intracellulär distribution och vävnadsdistribution elimineras troligen inte kladribin i någon betydande utsträckning genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA40

Verkningsmekanism

Kladribin är en nukleosidanalog till deoxiadenosin. En klorsubstitution i purinringen skyddar kladribin från nedbrytning av adenosindeaminas, vilket förlänger den intracellulära tiden för kladribin som prodrug. Efterföljande fosforylering av kladribin till dess aktiva trifosfatform, 2-klordeoxiadenosintrifosfat (Cd-ATP), uppnås särskilt effektivt i lymfocyter på grund av deras höga nivåer av deoxycytidinkinasa (DCK) och relativt låga nivåer av 5'-nukleotidas (5'-NTas). En hög DCK:5'-NTas-kvot främjar ackumulering av Cd-ATP, vilket gör lymfocyter särskilt känsliga för celldöd. Till följd av en lägre DCK:5'-NTas-kvot påverkas andra celler som härrör från benmärg i mindre utsträckning än lymfocyter. DCK är det hastighetsbestämmande enzymet för omvandling av kladribin som prodrug till den aktiva trifosfatformen vilket leder till selektiv uttömning av delande och icke-delande T- och B-celler.

Den primära apoptosinducerande verkningsmekanismen för Cd-ATP påverkar DNA-syntesen och mitokondriefunktion direkt och indirekt. I delande celler stör Cd-ATP DNA-syntesen genom att hämma ribonukleotidreduktas, och konkurrerar med deoxiadenosintrifosfat om att införlivas i DNA via DNA-polymeraser. I vilande celler orsakar kladribin enkelsträngade DNA-brott, snabb förbrukning av nikotinamidadeninindinukleotid, ATP-uttömning och celldöd. Det finns belägg för att kladribin även kan orsaka direkt kaspasberoende och -oberoende apoptos via frisättning av cytokrom C och apoptosinducerande faktor till cytosolen i icke-delande celler.

MS-patologin omfattar en komplex kedja av händelser i vilken olika typer av immunceller, inklusive autoreaktiva T- och B-celler, spelar en avgörande roll. Den mekanism varigenom kladribin utövar sin terapeutiska effekt vid MS är inte helt klarlagd men den dominerande effekten på B- och T-lymfocyter antas avbryta kaskaden av immunhändelser som är centrala vid MS.

Variationer i uttrycksnivåerna av DCK och 5'-NTaser mellan undergrupper av immunceller kan förklara skillnader i immuncellers kladribinkänslighet. På grund av dessa uttrycksnivåer påverkas celler från det naturliga immunsystemet i mindre utsträckning jämfört med celler från det adaptiva immunsystemet.

Farmakodynamisk effekt

Kladribin har visats ha långvariga effekter genom att företrädesvis målsöka lymfocyter och autoimmuna processer som är involverade i patofysiologin vid MS.

I kliniska studier noterades den största andelen patienter med lymfopeni av grad 3 eller 4 (< 500 till 200 celler/ mm^3 eller < 200 celler/ mm^3) 2 månader efter den första dosen kladribin under respektive år, vilket tyder på en tidsförskjutning mellan kladribinkoncentrationerna i plasma och den maximala hematologiska effekten.

I kliniska studier med den föreslagna kumulativa dosen på 3,5 mg/kg kroppsvikt visade data en gradvis förbättring i medianantalet lymfocyter med återgång till normala värden vecka 84 från den första dosen kladribin (ungefär 30 veckor efter den sista dosen kladribin). Antalet lymfocyter hade återgått till normala värden hos över 75 % av patienterna vid vecka 144 från den första dosen kladribin (ungefär 90 veckor efter den sista dosen kladribin).

Behandling med oralt kladribin leder till snabb minskning av cirkulerande CD4-positiva och CD8-positiva T-celler. En mindre uttalad minskning och en snabbare återhämtning ses för CD8-positiva T-celler jämfört med CD4-positiva T-celler, vilket medför en tillfälligt sänkt CD4-CD8-kvot. Kladribin minskar antalet CD19-positiva B-celler och CD16-positiva/CD56-positiva naturliga mördarceller, som också återhämtar sig snabbare än CD4-positiva T-celler.

Klinisk effekt och säkerhet

Skovvis förlöpande MS

Effekt och säkerhet för oralt kladribin utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie (CLARITY) på 1 326 patienter med skovvis förlöpande MS. Studiens syften var att utvärdera effekten av kladribin jämfört med placebo vad avser minskning av den årlig skovfrekvensen (*annualised relapse rate*, ARR) (primärt resultatmått), förlängning av tiden till progression av funktionsnedsättning och minskning av aktiva lesioner mätt med MRI.

Patienterna fick antingen placebo ($n = 437$) eller en kumulativ dos kladribin på 3,5 mg/kg ($n = 433$) eller 5,25 mg/kg kroppsvikt ($n = 456$) i 2 behandlingsskuror under studieperioden på 96 veckor (2 år). Patienter som randomiserats till den kumulativa dosen på 3,5 mg/kg fick en första behandlingsskur vecka 1 och vecka 5 under det första året och en andra behandlingsskur vecka 1 och vecka 5 under det andra året. Patienter som randomiserats till den kumulativa dosen på 5,25 mg/kg fick ytterligare behandling vecka 9 och vecka 13 under det första året. Majoriteten av patienterna i behandlingsgrupperna med placebo (87,0 %), kladribin 3,5 mg/kg (91,9 %) och kladribin 5,25 mg/kg (89,0 %) fullföljde studiens alla 96 veckor.

Ett krav var att patienterna skulle ha haft minst 1 skov under de föregående 12 månaderna. I den totala studiepopulationen var medianåldern 39 år (spridning 18 till 65 år) och fördelningen mellan kvinnor och män var ungefär 2:1. Medeldurationen av MS före studierekrytering var 8,7 år och medianvärdet för neurologisk funktionsnedsättning, baserat på poäng enligt Kurtzkes funktionsskala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), var i alla behandlingsgrupper 3,0 (spridning 0 till 6,0) vid studiestart. Över två tredjedelar av studiepatienterna var behandlingsnaiva med avseende på sjukdomsmodifierande läkemedel (*disease-modifying drugs*, DMD) mot MS. Resterande patienter hade tidigare behandlats med antingen interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatirameracetat eller natalizumab.

Patienter med skovvis förlöpande MS som fick kladribin 3,5 mg/kg uppvisade statistiskt signifikanta förbättringar vad gäller årlig skovfrekvens, andel patienter som var skovfria under 96 veckor, andel patienter utan funktionsnedsättning under 96 veckor och tid till 3 månaders EDSS-progression jämfört med patienter som fick placebo (se tabell 3).

Tabell 3 Kliniska resultat i CLARITY-studien (96 veckor)

Parameter	Placebo (n = 437)	Kladribin, kumulativ dos	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Årlig skovfrekvens (95 % KI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Relativ minskning (kladribin jämfört med placebo)		57,6 %	54,5 %
Andel patienter som var skovfria under 96 veckor	60,9 %	79,7 %	78,9 %
Tid till 3 månaders EDSS-progression 10:e percentilen (månader)	10,8	13,6	13,6
Risikkvot (95 % KI)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 jämfört med placebo

Dessutom var behandlingsgruppen med kladribin 3,5 mg/kg statistiskt signifikant överlägsen placebo med avseende på antal och relativ minskning av T1-viktade Gd+ lesioner, aktiva T2-lesioner och kombinerade unika lesioner som visades vid hjärn-MRI under studiens alla 96 veckor. Patienterna som behandlades med kladribin hade jämfört med behandlingsgruppen med placebo 86 % relativ minskning i det genomsnittliga antalet T1-viktade Gd+ lesioner (justerat genomsnitt för gruppen som fick kladribin 3,5 mg/kg och placebo var 0,12 respektive 0,91), 73 % relativ minskning i det genomsnittliga antalet aktiva T2-lesioner (justerat genomsnitt för gruppen som fick kladribin 3,5 mg/kg och placebo var 0,38 respektive 1,43) samt 74 % relativ minskning i det genomsnittliga antalet kombinerade unika lesioner per patient och MRI-undersökning (justerat genomsnitt för gruppen som fick kladribin 3,5 mg/kg och placebo var 0,43 respektive 1,72) (p < 0,001 i alla tre MRI-resultaten).

Post hoc-analys av tid till 6 månaders bekräftad EDSS-progression resulterade i en 47 % reduktion av risken för progression av funktionsnedsättning i gruppen som fick kladribin 3,5 mg/kg jämfört med placebo (riskkvot = 0,53, 95 % KI [0,36, 0,79], p < 0,05); den 10:e percentilen uppnåddes efter 245 dagar i placebogruppen och uppnåddes inte alls under studieperioden i gruppen som fick kladribin 3,5 mg/kg.

Som framgår av tabell 3 ovan gav en högre kumulativ dos inte någon ytterligare kliniskt betydelsefull fördel men var förenad med en högre incidens av lymfopeni \geq grad 3 (44,9 % i gruppen som fick 5,25 mg/kg jämfört med 25,6 % i gruppen som fick 3,5 mg/kg).

Patienter som fullbordat CLARITY-studien hade möjlighet att inkluderas i CLARITY Extension studien. I denna förlängningsstudie fick 806 patienter antingen placebo eller en kumulativ dos kladribin på 3,5 mg/kg (med en behandlingsregim snarlik den som användes i CLARITY) under en 96 veckors studieperiod. Det primära syftet med studien var att fastställa säkerhet, medan resultatmått för effekt var explorativa.

Effekten vad avser minskad skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning kvarstod år 3 och 4 hos patienter som fick dosen 3,5 mg/kg under 2 år (se avsnitt 4.2).

Effekt hos patienter med hög sjukdomsaktivitet

Post hoc-subanalys avseende effekt har genomförts i undergrupper av patienter med hög sjukdomsaktivitet som behandlats med oralt kladribin i den rekommenderade kumulativa dosen på 3,5 mg/kg. Dessa inkluderade

- patienter med 1 skov under det föregående året och minst 1 T1 Gd+ lesion eller 9 eller fler T2-lesioner, under pågående behandling med andra sjukdomsmodifierande läkemedel (DMD)
- patienter med två eller fler skov under det föregående året, med eller utan pågående DMD-behandling.

I analyserna av CLARITY-data observerades en konsekvent behandlingseffekt på skov med en årlig skovfrekvens på 0,16-0,18 i kladribingruppen och 0,47-0,50 i placebogruppen ($p < 0,0001$). Jämfört med den totala populationen sågs en större effekt på tid till 6 månaders oförändrad funktionsnedsättning, där kladribin minskade risken för sjukdomsprogress med 82 % (riskkvot = 0,18, 95 % KI [0,07, 0,47]). För placebo uppnåddes den 10:e percentilen för progression av funktionsnedsättning efter 16-23 veckor, medan den inte uppnåddes under hela studien för kladribingruppen.

Sekundär progressiv MS med skov

En understödande studie hos patienter behandlade med kladribin som ett tillägg till interferon beta jämfört med placebo + interferon beta omfattade även ett antal patienter med sekundär progressiv MS (26 patienter). Hos dessa patienter resulterade behandling med kladribin 3,5 mg/kg i en sänkning av den årliga skovfrekvensen jämfört med placebo (0,03 jämfört med 0,30; riskkvot: 0,11; $p < 0,05$). Det förelåg ingen skillnad i årlig skovfrekvens mellan patienter med skovvis förlöpande MS och patienter med sekundär progressiv MS med skov. En effekt på för progression av funktionsnedsättning kunde inte visas i endera subgruppen.

Patienter med sekundär progressiv MS exkluderades i CLARITY-studien. En post hoc-analys av en blandad kohort inkluderande CLARITY- och ONWARD-patienter, definierad av en EDSS-poäng på $\geq 3,5$ som ett substitutvärde för sekundär progressiv MS, visade en liknande minskning i annualiserad skovfrekvens jämfört med patienter med en EDSS-poäng under 3.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för MAVENCLAD för alla grupper av den pediatrika populationen för multipel skleros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kladribin är en prodrug som måste fosforyleras intracellulärt för att bli biologiskt aktivt. Kladribins farmakokinetik studerades efter oral och intravenös administrering hos MS-patienter och patienter med maligniteter, samt i *in vitro*-system.

Absorption

Efter oral administrering absorberas kladribin snabbt. Administrering av 10 mg kladribin resulterade i en genomsnittlig C_{max} av kladribin i området 22 till 29 ng/ml och motsvarande genomsnittlig AUC i området 80 till 101 ng•timme/ml (aritmetiska medelvärden från olika studier).

När oralt kladribin gavs i fastande tillstånd var medianvärdet för T_{max} 0,5 timme (spridning 0,5 till 1,5 timme). Vid administrering tillsammans med en fettrik måltid fördröjdes absorptionen av kladribin (medianvärdet för T_{max} var 1,5 timme, spridning 1 till 3 timmar) och C_{max} reducerades med 29 % (baserat på geometriskt medelvärde), medan AUC var oförändrad. Biotillgängligheten för 10 mg oralt kladribin var ungefär 40 %.

Distribution

Distributionsvolymen är stor, vilket tyder på en omfattande vävnadsdistribution och intracellulärt upptag. Studier har visat en genomsnittlig distributionsvolym för kladribin i området 480 till 490 liter. Plasmaproteinbindningen av kladribin är 20 % och oberoende av plasmakoncentration.

Distribution av kladribin genom biologiska membran främjas av olika transportproteiner, inklusive ENT1, CNT3 och BCRP.

In vitro-studier tyder på att kladribinutflödet endast i ytterst liten utsträckning är relaterat till P-gp. Kliniskt relevanta interaktioner med hämmare av P-gp förväntas inte. De potentiella följderna av P-gp-induktion på kladribins biotillgänglighet har inte specifikt studerats.

In vitro-studier har visat försumbart transportörmedierat upptag av kladribin i humana leverceller.

Kladribin har potential att penetrera blodhjärnbarriären. En liten studie av cancerpatienter har visat en kvot mellan koncentrationen i cerebrospinalvätska och plasma på ungefär 0,25.

Kladribin och/eller dess fosforylerade metaboliter ackumuleras i hög grad och återfinns i humana lymfocyter. *In vitro* befanns kvoten mellan intra- och extracellulär ackumulation vara 30 till 40 redan en timme efter kladribinexponering.

Metabolism

Kladribins metabolism studerades hos MS-patienter efter administrering av en enda oral tablett à 10 mg och en enda intravenös dos på 3 mg. Efter såväl oral som intravenös administrering var modersubstansen kladribin den huvudsakliga substansen i plasma och urin. Metaboliten 2-kloradenin var en mindre metabolit i såväl plasma som urin, och svarar exempelvis bara för ≤ 3 % av modersubstansens exponering i plasma efter oral administrering. Endast spår av andra metaboliter kunde upptäckas i plasma och i urin.

I hepatiska *in vitro*-system observerades att kladribin metaboliseras i försumbar utsträckning (minst 90 % var oförändrat kladribin).

Kladribin är inte ett relevant substrat för cytokrom P450-enzymerna och uppvisar ingen signifikant potential att verka som hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4. Hämmning av ett av dessa enzymerna eller genetiska polymorfismer (t.ex. CYP2D6, CYP2C9 eller CYP2C19) förväntas inte resultera i kliniskt signifikanta effekter på kladribins farmakokinetik eller exponering. Kladribin har ingen kliniskt betydelsefull inducerande effekt på enzymerna CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

Efter upptag i målceller fosforyleras kladribin till kladribinmonofosfat (Cd-AMP) av DCK (och även av deoxiguanosinkinasa i mitokondrierna). Cd-AMP fosforyleras ytterligare till kladribindifosfat (Cd-ADP) och kladribintrifosfat (Cd-ATP). Defosforyleringen och deaktiveringen av Cd-AMP katalyseras av cytoplasmiskt 5'-NTas. I en studie av den intracellulära farmakokinetiken för Cd-AMP och Cd-ATP hos patienter med kronisk myelogen leukemi var nivåerna av Cd-ATP ungefär hälften av Cd-AMP-nivåerna.

Intracellulär halveringstid för Cd-AMP var 15 timmar. Intracellulär halveringstid för Cd-ATP var 10 timmar.

Eliminering

Baserat på poolade populationsfarmakokinetiska data från olika studier var medianvärdena för eliminering 22,2 liter/timme för renalt clearance och 23,4 liter/timme för icke-renalt clearance. Renalt clearance överskred den glomerulära filtreringshastigheten, vilket indikerar aktiv renal tubulär sekretion av kladribin.

Den icke-renala delen av kladribins eliminering (ungefär 50 %) består av försumbar levermetabolism och av omfattande intracellulär distribution och infångning av den aktiva formen av kladribin (Cd-ATP) i intracellulärt målkompartment (dvs. lymfocyterna), samt efterföljande eliminering av intracellulärt Cd-ATP i enlighet med dessa cellers livscykel och elimineringsvägar.

Den uppskattade terminala halveringstiden för en typisk patient från den farmakokinetiska populationsanalysen är ungefär en dag. Detta resulterar dock inte i någon läkemedelsackumulering efter dosering en gång dagligen eftersom denna halveringstid endast svarar för en liten andel av AUC.

Dos- och tidsberoende

Efter oral administrering av kladribin i dosområdet 3 till 20 mg ökar C_{\max} och AUC på ett dosproportionellt sätt, vilket tyder på att absorptionen inte påverkas av hastighets- eller kapacitetsbegränsade processer upp till en oral dos på 20 mg.

Ingen signifikant ackumulering av plasmakoncentrationen av kladribin observerades efter upprepad dosering. Det finns ingen indikation på någon förändring i kladribins farmakokinetik på ett tidsberoende sätt efter upprepad administrering.

Särskilda populationer

Inga studier har genomförts för att utvärdera kladribins farmakokinetik hos äldre eller hos pediatrika MS-patienter, eller hos personer med nedsatt njur- eller leverfunktion.

En populationskinetisk analys visade inte någon effekt av ålder (i området 18 till 65 år) eller kön på kladribins farmakokinetik.

Nedsatt njurfunktion

Kladribins renala clearance visades vara beroende av kreatininclearance. Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys som omfattade patienter med normal njurfunktion och med lätt nedsatt njurfunktion, förväntas en måttlig minskning av totalt clearance hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ($CL_{CR} = 60$ ml/min) som resulterar i en ökning av exponeringen med 25 %.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionens roll för elimineringen av kladribin anses vara försumbar.

Farmakokinetiska interaktioner

En interaktionsstudie på MS-patienter visade att biotillgängligheten för 10 mg oralt kladribin inte förändrades när den administrerades tillsammans med pantoprazol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologisk utvärdering avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet för kladribin i djurmodeller relevanta för säkerhetsbedömning av kladribin gav inga betydelsefulla fynd utöver de som förväntats utifrån kladribins farmakologiska mekanism. De primära målorganen som identifierades i allmäntoxicitetsstudier med parenteral administrering (intravenöst eller subkutant) med upp till 1 års duration hos möss och apor var det lymfatiske systemet och det hematopoetiska systemet. Andra målorgan efter längre administrering (14 cykler) av kladribin till apor givet subkutant var njurarna (karyomegali i njurtubuliepitel), binjurarna (binjurebarkatrofi och minskad vakuolbildning), magtarmkanalen (slemhinneatrofi) och testiklarna. Effekter på njurarna sågs även hos möss.

Mutagenicitet

Kladribin inkorporeras i DNA-strängar och hämmar syntesen och reparationen av DNA. Kladribin inducerade inte genmutation i bakterier eller däggdjursceller, men var klastogent och orsakade kromosomskador i däggdjursceller *in vitro* vid en koncentration som var 17 gånger högre än förväntad klinisk C_{\max} . Klastogenitet *in vivo* hos möss påvisades vid 10 mg/kg vilket var den lägsta dos som testades.

Karcinogenicitet

Kladribins karcinogena potential utvärderades i en 22-månaders långtidsstudie med subkutan administrering hos möss och i en 26-veckors korttidsstudie med oral administrering till transgena möss.

- I långtidskarcinogenicitetsstudien hos möss var den högsta dos som användes 10 mg/kg, vilken konstaterades vara gentoxisk i musmikrokärnstudien (motsvarande ungefär 16 gånger högre än förväntad human exponering mätt med AUC hos patienter som tar den högsta dygnsdosen 20 mg kladribin). Ingen ökad incidens av lymfoproliferativa sjukdomar eller andra typer av tumörer (förutom tumörer i Harders körtel, framför allt adenom) sågs hos möss. Tumörer i Harders körtel anses sakna klinisk relevans eftersom människor inte har jämförbara anatomiska strukturer.
- I korttidskarcinogenicitetsstudien på Tg rasH2-möss sågs ingen kladribinrelaterad ökning i incidensen av lymfoproliferativa sjukdomar eller andra typer av tumörer vid någon testad dos upp till 30 mg/kg per dag (motsvarande ungefär 25 gånger högre än förväntad human exponering mätt med AUC hos patienter som tar den högsta dygnsdosen 20 mg kladribin).

Kladribin utvärderades också i en 1-årsstudie på apor med subkutan tillförsel. Ingen ökad incidens av lymfoproliferativa sjukdomar och inga tumörer sågs i denna studie.

Även om kladribin kan ha en gentoxisk potential har långsiktiga data från möss och apor inte gett några belegg för en relevant förhöjd karcinogenicitetsrisk hos människa.

Reproduktionstoxikologiska effekter

Även om det inte förekom några effekter på honornas fertilitet, reproduktiv funktion eller avkommans allmänna prestationsförmåga, visades kladribin vara embryoletalt när det administrerades till dräktiga möss och substansen var teratogen hos möss (även efter behandling av enbart hanen) och kaniner. De observerade embryoletala och teratogena effekterna överensstämmer med kladribins farmakologiska mekanismer. I en fertilitetsstudie på hanmöss sågs missbildade foster med agenes i distala delar av humerus och/eller femur. Incidensen av påverkade musfoster i denna studie var av samma omfattning som spontana fall av ameli och fokomeli i denna musstam. Med hänsyn till kladribins potentiellt gentoxiska effekt på spermatozoer kan effekter på embryot, medierade via hanen dock inte uteslutas.

Kladribin påverkade inte fertiliteten hos hanmöss, men observerade testikeffekter var reducerade testikelvikter och ökat antal orörliga spermier. Testikeldegeneration och reversibel minskning av spermatozoer med snabb framåtriktad rörlighet sågs även hos apa. Histologiskt sågs testikeldegeneration endast hos en hanapa i en 1-års toxicitetsstudie med subkutan administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxiipropylbetadex (2-hydroxiipropyl- β -cyklodextrin)

Sorbitol

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisters av orienterad polyamid (OPA)/aluminium (Al)/polyvinylklorid (PVC)–aluminium (Al), förseglat i en plånboksförpackning av papp och fäst i en barnskyddande ytterkartong. Förpackningsstorlekar med 1, 4, 5, 6, 7 eller 8 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 augusti 2017
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

Merck S.L.
Polígono Merck
08100 Mollet del Vallés (Barcelona)
Spanien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Mavenclad (kladribin) i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning och behöriga nationella myndigheter vara ense om innehållet och formatet för utbildningsmaterialet, däribland kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter och alla andra aspekter av programmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att, i varje medlemsstat där Mavenclad marknadsförs, alla förskrivare och patienter som förväntas förskriva/ använda Mavenclad förses med:

- förskrivningsguiden
- patientguiden

Förskrivningsguiden ska inkludera:

- en introduktion till Mavenclad, som påminner förskrivaren att beakta patientguiden när behandling med Mavenclad diskuteras med patienten, för att stötta tidig identifiering av tecken och symtom på biverkningar och insättning behandling vid lämplig tidpunkt
- behandlingsregimerna
- en påminnelse att noga överväga data från övervakning av antalet blodkroppar och screening för latent infektioner innan behandling påbörjas
- en påminnelse om att kontrollera levervärden och ta hänsyn till eventuell tidigare anamnes på leverskada innan behandling påbörjas
- vägledning för patientövervakning under behandlingen
- information om förebyggande av graviditet

Patientguiden ska inkludera en introduktion till Mavenclad-behandling, dess biverkningar, eventuella risker och information om förebyggande av graviditet.

Förskrivnings-/patientguiden ska inkludera information om följande säkerhetsangelägenheter:

- Viktiga identifierade risker:
 1. Allvarlig (grad ≥ 3) lymfopeni, för att säkerställa följsamhet med hematologiska analyser och behandlingskrav.
 2. Herpes zoster-infektioner, för att säkerställa medvetenhet om tecken och symtom som tyder på dessa infektioner.
 3. Tuberkulos, för att öka medvetenhet om denna risk.
 4. Leverskada, för att ta hänsyn till eventuell tidigare anamnes på leverskada, för att kontrollera levervärden innan behandling påbörjas och för att säkerställa medvetenhet om kliniska tecken och symtom som tyder på denna risk.
- Viktiga eventuella risker
 1. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), opportunistiska infektioner (andra än PML och tuberkulos) och allvarliga infektioner, för att säkerställa medvetenhet om tecken och symtom som tyder på dessa risker.

2. Maligniteter, för att öka medvetenhet om denna risk eftersom:
 - a. patienter med pågående aktiva maligniteter ska inte få behandling med Mavenclad
 - b. patients ska rådas att genomgå sedvanlig cancerscreening efter behandling med Mavenclad.

3. Teratogenitet/negativa resultat av graviditet, för att säkerställa att kvinnliga fertila patienter/partners till manliga patienter som får Mavenclad
 - a. får rådgivning före behandlingen på börjas (består av tillfällen i början av två på varandra följande år) både år 1 och år 2.
 - b. använder effektiv preventivmedel under behandlingen och i minst 6 månader efter den sista dosen.

Det är för närvarande inte känt om Mavenclad kan minska effekten av systemverkande hormonella preventivmedel. Därför ska fertila kvinnor so använder systemverkande hormonella preventivmedel använda en barriärmetod under behandling med kladribin och upp till 4 veckor efter den sista dosen.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MAVENCLAD 10 mg tabletter
kladribin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 10 mg kladribin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

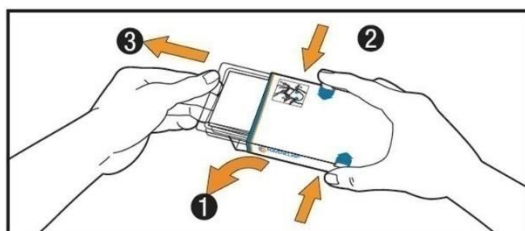
Innehåller sorbitol. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 tablett
4 tabletter
5 tabletter
6 tabletter
7 tabletter
8 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Barnskyddande förpackning.



- 1 Öppna fliken
- 2 Tryck in knapparna och håll dem intryckta
- 3 Dra ut brickan så långt det går

Tryck (text som visar att man måste trycka in två flikar för att öppna)

QR-kod som ska inkluderas www.mavenclad-instructions.com

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt: hanteras varsamt.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

mavenclad

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

PLÅNBOKSFÖRPACKNING AV PAPP

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MAVENCLAD 10 mg tabletter
kladribin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cladribine 10 mg

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

MAVENCLAD 10 mg tabletter kladribin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad MAVENCLAD är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar MAVENCLAD
3. Hur du tar MAVENCLAD
4. Eventuella biverkningar
5. Hur MAVENCLAD ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad MAVENCLAD är och vad det används för

MAVENCLAD innehåller den aktiva substansen kladribin, en cytotoxisk (celldödande) substans som främst påverkar lymfocyterna, de celler i immunsystemet som är involverade vid inflammation.

MAVENCLAD är ett läkemedel som används för behandling av **multipel skleros (MS)** hos **vuxna**. MS är en sjukdom vid vilken inflammation förstör den skyddande skidan runt nerverna.

Behandling med MAVENCLAD har visats minska attacker av symtom och bromsa funktionsnedsättningens utveckling.

2. Vad du behöver veta innan du tar MAVENCLAD

Ta inte MAVENCLAD

- om du är **allergisk** mot **kladribin** eller något **annat innehållsämne** i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **hiv-positiv**, dvs. är infekterad med humant immunbristvirus (hiv).
- om du har aktiv tuberkulos eller leverinflammation (hepatit).
- om du har **försvagat immunsystem** på grund av medicinska tillstånd eller för att du **tar andra läkemedel som försvagar ditt immunsystem eller** minskar produktionen av blodkroppar i din **benmärg**. Dessa omfattar:
 - ciklosporin, cyklofosamid och azatioprin (används för att hämma immunsystemet, t.ex. efter organtransplantation)
 - metotrexat (används för att behandla tillstånd som psoriasis eller reumatoid artrit)
 - långtidsbehandling med kortikosteroider (används för att minska inflammation, t.ex. vid astma).

Se även ”Andra läkemedel och MAVENCLAD”.

- om du har aktiv cancer.
- om du har **måttliga till allvarliga problem med njurarna**.
- om du är **gravid** eller **ammar** (se även ”Graviditet och amning”).

Ta **inte** MAVENCLAD och tala med läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar MAVENCLAD.

Blodprover

Du kommer att få lämna blodprov innan behandling påbörjas för att kontrollera om MAVENCLAD är lämpligt för dig. Läkaren kommer också att ta blodprover under och efter behandlingen för att kontrollera att du kan fortsätta ta MAVENCLAD, och att du inte utvecklar några komplikationer till följd av behandlingen.

Infektioner

Du kommer att undersökas för att ta reda på om du har någon infektion innan du påbörjar behandling med MAVENCLAD. Det är viktigt att du talar med läkaren om du tror att du har en infektion. Symtom på infektion kan vara: feber, smärta, muskelvärk, huvudvärk, allmän sjukdomskänsla eller guldfärgade ögonvitor. Läkaren kan senarelägga behandlingen eller avbryta den tills infektionen har läkt ut.

Bältros

Vid behov kommer du att vaccineras mot bältros innan du påbörjar behandlingen. Du måste vänta i mellan 4 och 6 veckor tills vaccinationen har effekt. **Kontakta läkare omedelbart om du får symtom på bältros**, en vanlig komplikation till MAVENCLAD (se avsnitt 4) som kan behöva särskild behandling.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Om du tycker att din **MS blir värre** eller om du **märker några nya symtom**, t.ex. förändrat humör eller beteende, försämrat minne, talsvårigheter eller svårigheter att kommunicera, ska du **kontakta läkare så fort som möjligt**. Detta kan vara symtom på en ovanlig hjärnsjukdom orsakad av en infektion, så kallad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML är ett allvarligt tillstånd som kan leda till svår funktionsnedsättning eller död.

Även om PML inte har rapporterats med MAVENCLAD är det möjligt att du som en försiktighetsåtgärd **får genomgå en MRI-undersökning** (magnetisk resonanstomografi) **av hjärnan** innan du påbörjar behandlingen.

Cancer

Enstaka fall av cancer har observerats hos patienter som fått cladribin i kliniska studier. Tala med läkaren om du tidigare har haft cancer. Läkaren avgör vilka behandlingsalternativ som är bäst för dig. Som en försiktighetsåtgärd bör du följa rekommendationerna för standardiserad cancerscreening, enligt din läkares råd.

Leverproblem

MAVENCLAD kan orsaka leverproblem. **Tala med läkare innan du tar MAVENCLAD om du har eller någonsin har haft leverproblem. Kontakta läkare omedelbart om du får ett eller flera av följande symtom:** illamående, kräkningar, magont, trötthet, minskad aptit, gulfärgning av huden eller ögonen (gulstot) eller mörk urin. Dessa kan vara symtom på allvarliga leverproblem.

Preventivmedel

Män och kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling och i minst 6 månader efter den sista dosen. Detta är viktigt eftersom MAVENCLAD kan orsaka allvarliga fosterskador.

Se även ”Graviditet och amning”.

Blodtransfusioner

Om du behöver blodtransfusioner ska du tala om för läkaren att du tar MAVENCLAD. Blodet kan behöva bestrålas för att förebygga komplikationer.

Behandlingsbyte

Om du byter till MAVENCLAD från andra behandlingar mot MS kommer läkaren att kontrollera att antalet blodkroppar (lymfocyter) är normalt innan du påbörjar behandlingen.

Om du byter från MAVENCLAD till andra behandlingar mot MS ska du tala med läkaren. Effekterna på immunsystemet kan överlappa varandra.

Barn och ungdomar

Behandling med MAVENCLAD rekommenderas inte till patienter under 18 år eftersom läkemedlet inte har undersökts i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och MAVENCLAD

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Påbörja inte behandling med MAVENCLAD tillsammans med läkemedel som försvagar immunsystemet eller minskar produktionen av blodkroppar i benmärgen. Dessa omfattar:

- ciklosporin, cyklofosamid och azatioprin (används för att hämma immunsystemet, till exempel efter organtransplantation)
- metotrexat (används för att behandla tillstånd såsom psoriasis eller reumatoid artrit)
- långtidsbehandling med kortikosteroider (används för att minska inflammation, till exempel vid astma). Korttidsbehandling med kortikosteroider kan användas om din läkare ordinerar det.

Använd inte MAVENCLAD tillsammans med andra läkemedel mot MS såvida det inte sker specifikt på läkares ordination.

Ta inte MAVENCLAD samtidigt med något annat läkemedel. Låt det gå **minst 3 timmar** mellan intag av MAVENCLAD och något annat läkemedel som tas via munnen. MAVENCLAD innehåller hydroxietylpropylbetadex som kan påverka eller påverkas av andra läkemedel i magen.

Tala med läkare om du får eller har fått behandling med:

- läkemedel som kan påverka blodkropparna (t.ex. karbamazepin, används mot epilepsi). Läkaren kan behöva övervaka dig noggrannare.
- vissa typer av vacciner (levande eller levande försvagade vacciner). Om du har vaccinerats med vissa vacciner inom de senaste 4 till 6 veckorna, måste behandling med MAVENCLAD senareläggas. Du får inte heller ges sådana vacciner under behandling med MAVENCLAD. Immunsystemet måste ha hunnit återhämta sig innan du kan vaccineras, och detta kontrolleras med ett blodprov.
- dilazep, nifedipin, nimodipin, reserpin, cilostazol eller sulindak (används för behandling av hjärtat, högt blodtryck, kärlsjukdomar eller inflammation), eller eltrombopag (används för behandling av blödningsrelaterade tillstånd). Din läkare kommer att tala om för dig vad du behöver göra om du måste ta dessa läkemedel.
- rifampicin (används för behandling av vissa typer av infektioner), johannesört (används för behandling av nedstämdhet) eller kortikosteroider (används för att hämma inflammation). Läkaren kommer att tala om för dig vad du behöver göra om du måste ta dessa läkemedel.

Tala med läkare om du tar hormonella preventivmedel (t.ex. p-piller). Du behöver ytterligare en preventivmedelsmetod under behandlingen med MAVENCLAD och i minst fyra veckor efter den sista dosen.

Graviditet och amning

Ta **inte** MAVENCLAD om du är gravid eller försöker bli gravid. Detta är viktigt eftersom MAVENCLAD kan skada ditt barn allvarligt.

Du måste använda en **effektiv preventivmetod** för att undvika att bli gravid under behandling med MAVENCLAD och under minst 6 månader efter att du har tagit den sista dosen. **Tala med läkare** om du tar hormonella preventivmedel (t.ex. p-piller). Du behöver ytterligare en preventivmedelsmetod under behandlingen med MAVENCLAD och i minst fyra veckor efter den sista dosen. Om du blir gravid mer än 6 månader efter den sista dosen under år 1 förväntas ingen säkerhetsrisk, men detta innebär att du inte kan få behandling med MAVENCLAD medan du är gravid.

Män måste du använda en effektiv preventivmetod för att förhindra att din partner blir gravid under tiden du behandlas med MAVENCLAD och i 6 månader efter den sista dosen.

Läkaren kommer att ge råd om lämpliga preventivmetoder.

Ta **inte** MAVENCLAD om du ammar. Om läkaren anser att MAVENCLAD är nödvändigt för dig, kommer läkaren råda dig att sluta amma under behandling och i minst en vecka efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

MAVENCLAD förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

MAVENCLAD innehåller sorbitol.

Detta läkemedel innehåller 64 mg sorbitol per tablett.

3. Hur du tar MAVENCLAD

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Behandlingskurer

Du kommer att få MAVENCLAD som **två behandlingskurer** under **2 år**.

Varje behandlingskur består av **två behandlingsveckor** med en månads mellanrum i början av respektive behandlingsår.

En behandlingsvecka består av **4 eller 5 dagar på vilka du får 1 eller 2 tabletter dagligen (se tabell 1)**.

Exempel: Om du påbörjar din behandling i mitten av april, tar du tabletterna enligt nedan.

Tabell 1

År 1		År 2	
1:a behandlingsveckan	1 eller 2 tabletter dagligen i 4 eller 5 dagar i mitten av april	1:a behandlingsveckan	1 eller 2 tabletter dagligen i 4 eller 5 dagar i mitten av april
2:a behandlingsveckan	1 eller 2 tabletter dagligen i 4 eller 5 dagar i mitten av maj	2:a behandlingsveckan	1 eller 2 tabletter dagligen i 4 eller 5 dagar i mitten av maj

Innan du påbörjar en behandlingskur kommer läkaren att ta ett blodprov för att kontrollera att nivåerna av lymfocyter (ett slags vita blodkroppar) ligger inom acceptabla gränser. Om så inte är fallet skjuts behandlingen upp.

När du har avslutat de två behandlingskurerna under 2 år kommer läkaren att fortsätta att observera din hälsa i ytterligare två år, under denna tid behöver du inte ta läkemedlet.

Dos

1. Du kommer att ordinerats det rätta antalet tabletter för varje behandlingsvecka, baserat på din kroppsvikt så som framgår av tabell 2.
2. Du kommer att behöva en eller flera förpackningar för att erhålla rätt antal tabletter.
3. Kontrollera att du har rätt antal tabletter när du får ditt läkemedel.
4. Sök upp raden som stämmer in på din kroppsvikt (i kg) i vänster kolumn i nedanstående tabell och kontrollera hur många tabletter som ska finnas i förpackningen (förpackningarna) för den behandlingsvecka du ska påbörja.
5. Tala med läkare om antalet tabletter i din förpackning (dina förpackningar) inte motsvarar antalet som anges för din vikt i nedanstående tabell.
6. Observera att för vissa viktintervall kan antalet tabletter variera från en behandlingsvecka till nästa.

Exempel: Om du väger 85 kg och ska påbörja behandlingsvecka 1 kommer du få 8 tabletter.

Tabell 2

Din vikt	Antal tabletter som du ska ta			
	Behandlingskur år 1		Behandlingskur år 2	
	Behandlings- vecka 1	Behandlings- vecka 2	Behandlings- vecka 1	Behandlings- vecka 2
mindre än 40 kg	Läkaren kommer att tala om för dig hur många tabletter du ska ta			
40 till mindre än 50 kg	4	4	4	4
50 till mindre än 60 kg	5	5	5	5
60 till mindre än 70 kg	6	6	6	6
70 till mindre än 80 kg	7	7	7	7
80 till mindre än 90 kg	8	7	8	7
90 till mindre än 100 kg	9	8	9	8
100 till mindre än 110 kg	10	9	10	9
110 kg och högre	10	10	10	10

Hur du tar ditt läkemedel

Ta tablett/tabletterna vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Svälj dem med vatten och utan att tugga. Du behöver inte ta tabletterna i samband med måltid. Du kan ta dem vid eller mellan måltiderna.

Läs steg-för-steg-guiden i slutet av denna bipacksedel om hur du hanterar den barnskyddande förpackningen och hur du ska ta tabletterna i förpackningen.

Viktigt

- Se till att händerna är torra innan du rör tablett/tabletterna.
- Tryck ut tabletterna genom blistret och svälj omedelbart.
- Lägg inte dina tabletter oskyddade på ytor, till exempel på ett bord, och hantera inte tabletterna längre än vad som är nödvändigt.
- Om en tablett lämnas på en yta, eller om den går sönder och bitar faller från blistret måste området rengöras noggrant.
- Tvätta händerna noggrant efter att du har tagit i tabletterna.
- Om du tappar bort en tablett, kontakta din läkare för rådgivning.

Längden på en behandlingsvecka

Beroende på det totala antalet tabletter som förskrivits ska du ta dem under 4 eller 5 dagar i varje behandlingsvecka.

I tabell 3 visas hur många tabletter (1 eller 2 tabletter) du måste ta varje dag. Om din dagliga dos består av 2 tabletter ska du ta dem samtidigt.

Exempel: Om du ska ta 8 tabletter så tar du **2 tabletter** på dag 1, dag 2, dag 3, sedan **1 tablett** på dag 4 och dag 5.

Tabell 3

Totalt antal tabletter per behandlingsvecka	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Om du har tagit för stor mängd av MAVENCLAD

Om du har tagit fler tabletter än du ska, kontakta omedelbart läkare. Läkaren kommer att avgöra om du behöver avbryta behandlingen eller inte.

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering av MAVENCLAD. Man vet att ju mer läkemedel du tar desto lägre kan antalet lymfocyter i kroppen bli, vilket kan orsaka lymfopeni (se avsnitt 4).

Om du har glömt att ta MAVENCLAD

Om du missar en dos och du kommer ihåg det samma dag som du skulle ha tagit den	Om du missar en dos och inte kommer ihåg den förrän följande dag
Ta den missade dosen den dagen.	Ta inte den missade dosen tillsammans med nästa planerade dos. Ta i detta fall den missade dosen nästa dag och utöka antalet dagar i den behandlingsveckan.

Exempel: Om du glömmet att ta dosen dag 3 och inte kommer ihåg den förrän dag 4, ta dosen för dag 3 under dag 4 och förläng antalet dagar i behandlingskuren med en dag. Om du missar två doser i följd (till exempel dosen både dag 3 och dag 4), ta de missade doserna under de följande två dagarna och förläng sedan behandlingsveckan med två dagar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara eller bli allvarliga

Lymfopeni och bältros (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Den viktigaste biverkningen är en minskning av antalet vita blodkroppar som kallas lymfocyter (**lymfopeni**), vilket är mycket vanligt och kan vara allvarligt. Lymfopeni kan öka risken att få en infektion. En infektion som ofta observerats med MAVENCLAD är **bältros**.

Tala genast om för din läkare om du får symtom på bältros såsom ett ”bälte” med svår smärta och utslag med blåsbildning, vanligtvis på ena sidan av överkroppen eller ansiktet. Andra symtom kan vara huvudvärk, sveda, stickningar, domningar eller klåda i det drabbade området, allmän sjukdomskänsla eller feber under infektionens tidiga stadier.

Bältros kräver behandling och behandlingen med MAVENCLAD kan behöva avbrytas tills infektionen har läkt ut.

Leverproblem (mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Tala genast om för din läkare om du får symtom såsom illamående, kräkningar, magont, trötthet, minskad aptit, gulfärgning av huden eller ögonen (gulsot) eller mörk urin. Behandling med MAVENCLAD kan behöva avbrytas tillfälligt eller sättas ut permanent.

Andra möjliga biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- munsår (oral herpes)
- hudutslag
- håravfall
- minskat antal av vissa vita blodkroppar (neutrofiler)
- allergiska reaktioner, inklusive klåda, nässelutslag, hudutslag och svullnad i läppar, tunga eller ansikte

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- tuberkulos

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur MAVENCLAD ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på plånboksförpackningen av papp och kartongen efter EXP eller Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kladribin. Varje tablett innehåller 10 mg kladribin.
- Övriga innehållsämnen är hydroxipropylbetadex, sorbitol och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

MAVENCLAD tabletter är vita, runda, bikonvexa tabletter märkta med "C" på den ena sidan och "10" på den andra sidan. Varje förpackning innehåller 1, 4, 5, 6, 7 eller 8 tabletter i ett blister, förseglat i en plånboksförpackning av papp och fäst i en barnskyddande kartong. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Merck S.L.
Polígono Merck
08100 Mollet del Vallés (Barcelona)
Spanien

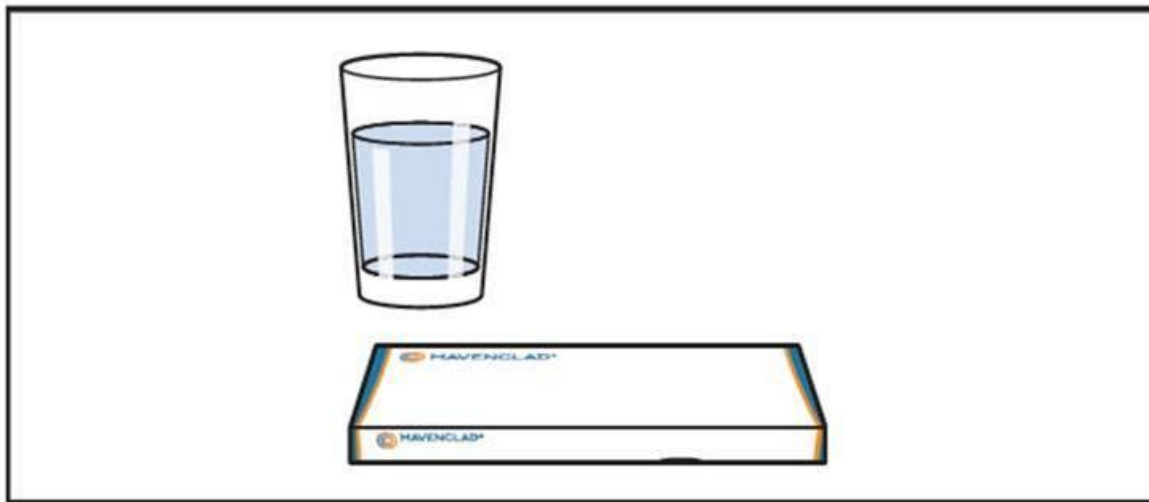
Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

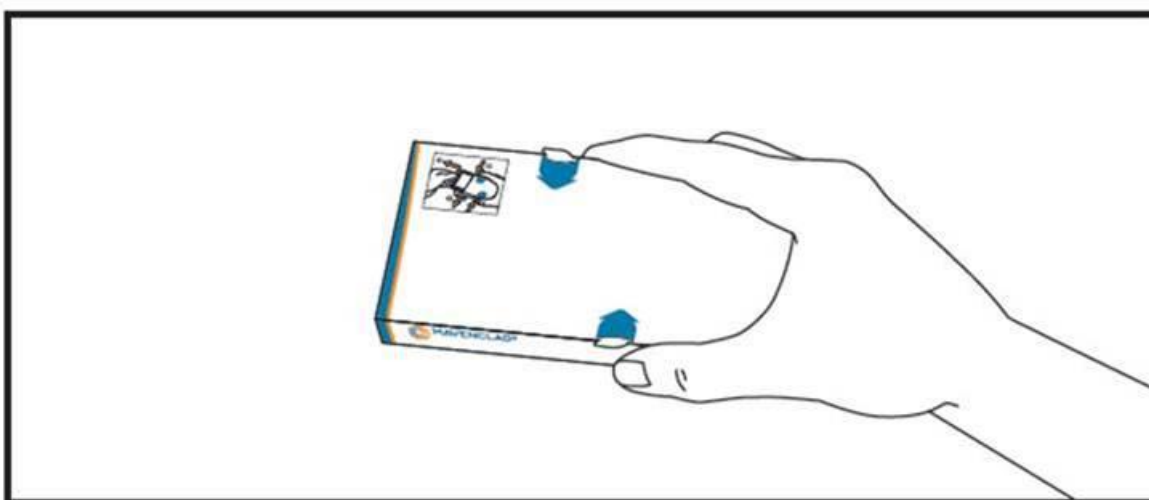
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

En steg-för-steg-guide hur du tar MAVENCLAD 10 mg tabletter

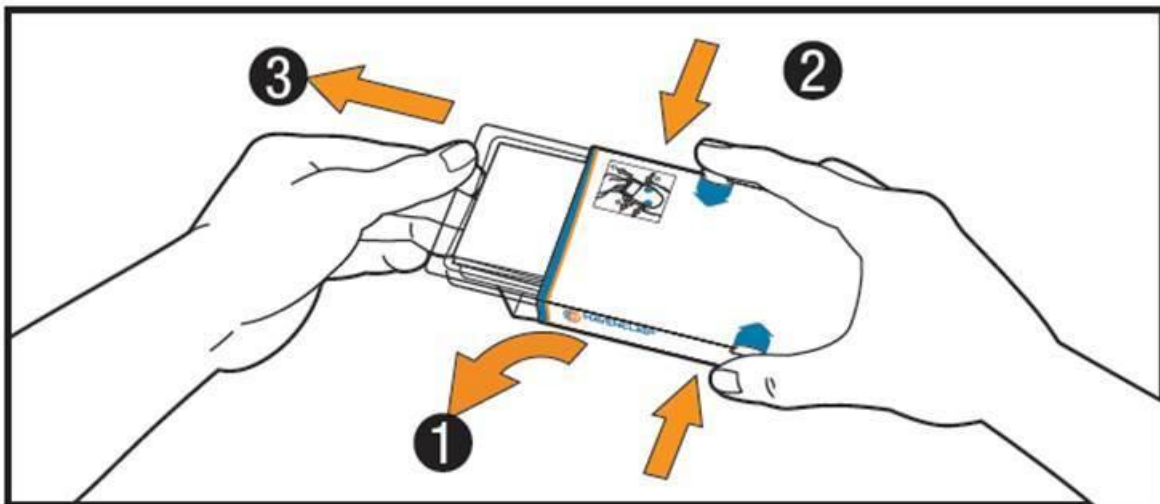
MAVENCLAD är förpackat i en återförslutningsbar, barnskyddande kartong och måste förvaras utom syn- och räckhåll för barn. Se nedanstående steg-för-steg-guide hur förpackningen ska hanteras och hur MAVENCLAD-tabletterna ska tas. Se till att du vet hur många tabletter förpackningen innehåller. Läs bipacksedeln för vägledning.



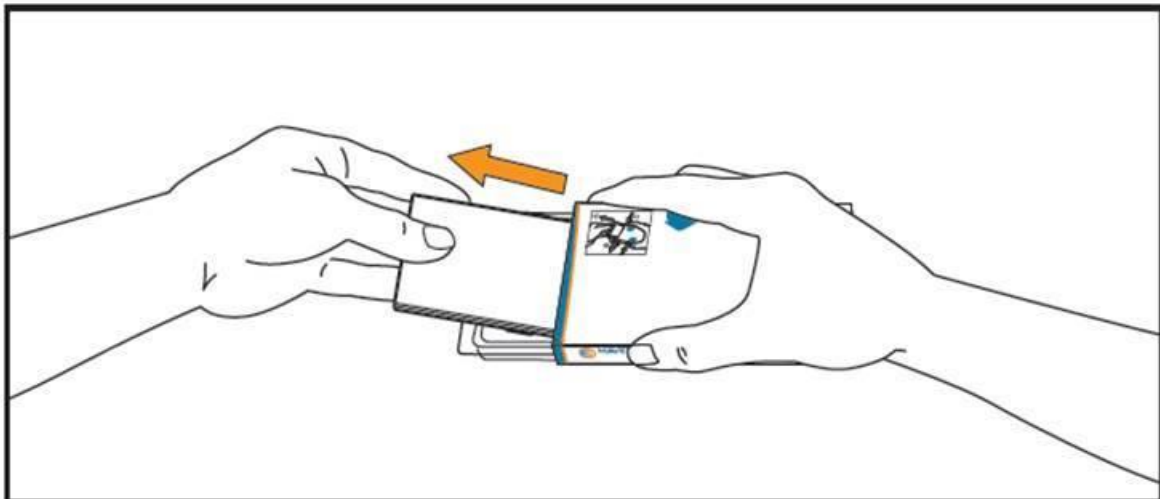
1. Ha ett glas vatten redo och se till att händerna är rena och torra innan du tar tabletten/tabletterna.



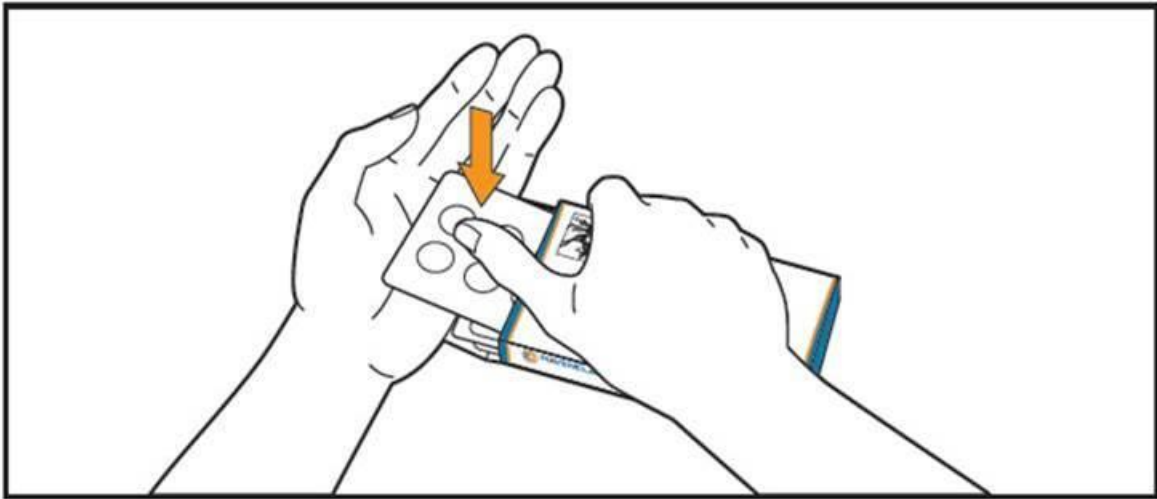
2. Ta upp kartongen med öppningsanvisningarna vända uppåt.



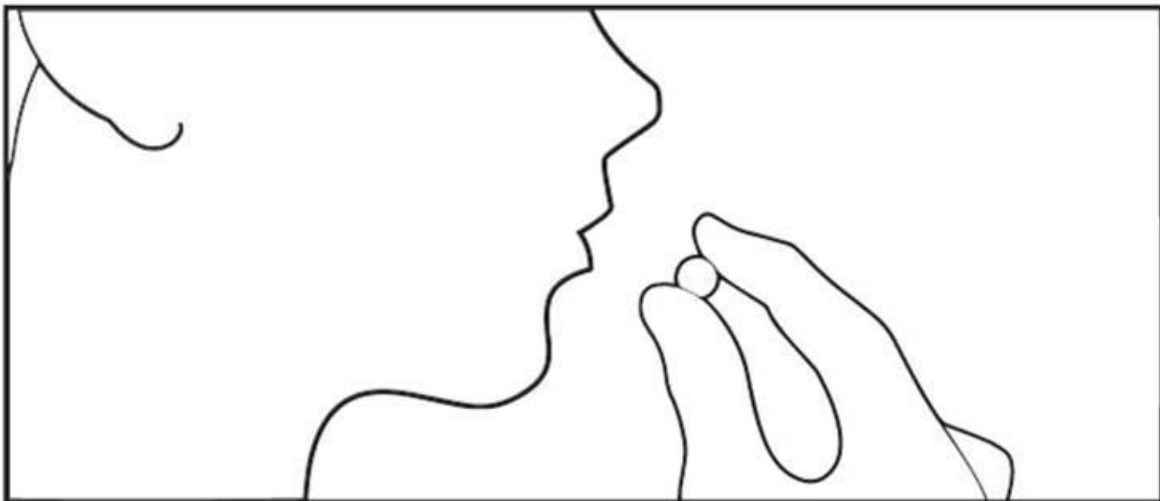
3. (1) Öppna fliken på vänster sida.
(2) Tryck in flikarna på kartongens sidor samtidigt med pekfingeret och tummen och håll dem intryckta.
(3) Dra ut brickan så långt det går. **Varning:** Ta inte ut brickan ur kartongen.



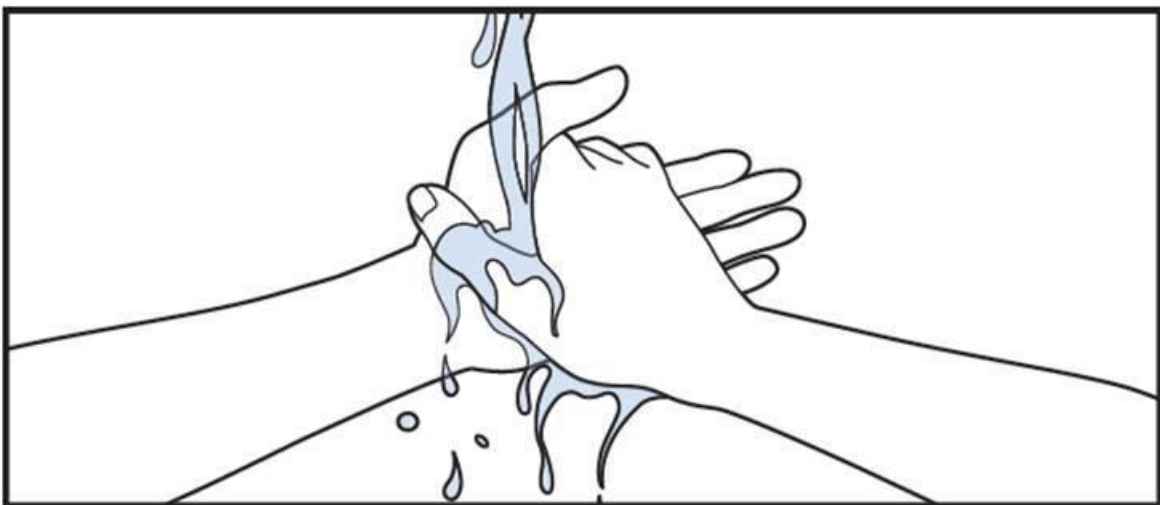
4. Ta ut bipacksedeln ur brickan. Se till att du har läst hela bipacksedeln, inklusive denna steg-för-steg-guide, och förvarar den på ett säkert ställe.



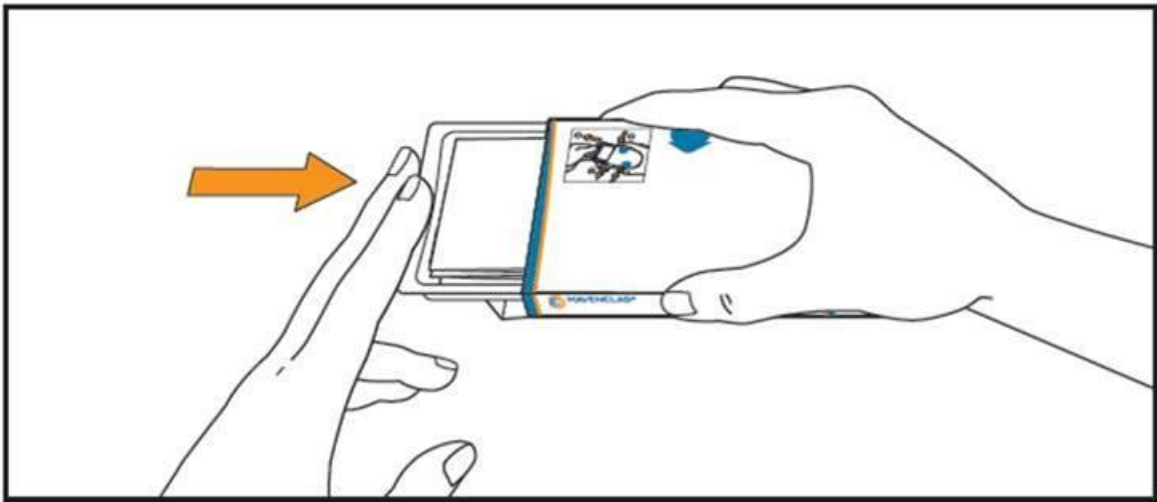
5. Lyft upp blisterförpackningen genom att trycka fingret genom hålet i brickan. Placera din hand under blisterförpackningen och tryck ut 1 eller 2 tabletter i handen enligt den dos du ordinerats.



6. Svälj tabletterna med vatten. Tabletterna ska sväljas hela och får inte tuggas eller smälta i munnen. Kontakt med hud ska begränsas. Undvik att vidröra näsan, ögonen och andra delar av kroppen.



7. Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten.



8. Skjut in brickan i kartongen igen. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Förvara dina tabletter i blistret tills det är dags för nästa dos. Tryck inte ut tabletterna ur blisterförpackningen. Förvara inte tabletterna i en annan behållare.