

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MAVENCLAD 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg kladribiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 64 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 8,5 mm ja joiden toisella puolella on kaiverrus "C" ja toisella puolella "10".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

MAVENCLAD on tarkoitettu kliinisen taudinkuvan tai kuvantamislöydösten perusteella määritellyn, erittäin aktiivista, aaltomaista MS-tautia (multippeliskleroosia) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavalla ja hoitoa valvovalla lääkäriellä on oltava kokemusta MS-taudin hoidosta.

Annostus

Suosittelut kumulatiivinen annos on 3,5 mg/kg (kehon paino) kahden vuoden kuluessa. Potilaalle annetaan yksi 1,75 mg/kg:n (kehon paino) annostelujakso kerran vuodessa. Jokainen annostelujakso koostuu kahdesta hoitojaksosta, joista ensimmäinen on ensimmäisen kuukauden alussa ja toinen saman annosteluvuoden toisen kuukauden alussa. Toisen vuoden annostelujaksoa voidaan lykätä korkeintaan 6 kuukautta, jos se on lääketieteellisesti tarpeen (esim. jotta lymfosyyttimäärä toipuu). Jokainen hoitojakso koostuu 4 tai 5 päivästä, jolloin potilas saa painostaan riippuen 10 mg tai 20 mg (yksi tai kaksi tablettia) yhtenä päivittäisenä annoksena. Yksityiskohtaiset tiedot on esitetty alla, taulukot 1 ja 2.

Näiden kahden annostelujakson jälkeen kladribiinihoitoa ei tarvitse antaa vuosina 3 ja 4 (ks. kohta 5.1). Hoidon aloittamista uudelleen vuoden 4 jälkeen ei ole tutkittu.

Perusteet hoidon aloittamiselle ja jatkamiselle

Lymfosyyttien määrän on oltava

- normaali ennen hoidon aloittamista vuonna 1
- vähintään $0,8 \times 10^9$ solua/l ennen hoidon aloittamista vuonna 2.

Toisen vuoden annostelujaksoa voidaan tarvittaessa lykätä korkeintaan 6 kuukautta, jotta lymfosyyttimäärä toipuu. Jos tämä toipuminen kestää yli 6 kuukautta, potilaalle ei pidä enää antaa kladribiinitabletteja.

Annoksen jakautuminen

Kokonaisannoksen jakautuminen kahdelle annosteluvuodelle käy ilmi taulukosta 1. Joissakin painoryhmissä tablettien määrä saattaa vaihdella hoitojaksosta toiseen. Kladribiinin oraalista annostelua ei ole tutkittu alle 40 kiloa painaville potilaille.

Taulukko 1 Kladribiiniannos hoitojaksoa kohti potilaan painon mukaisesti kumpanakin annosteluvuonna

Paino	Annos mg:na (tablettien määrä) hoitojaksoa kohti	
kg	hoitojakso 1	hoitojakso 2
40 - < 50	40 mg (4 tablettia)	40 mg (4 tablettia)
50 - < 60	50 mg (5 tablettia)	50 mg (5 tablettia)
60 - < 70	60 mg (6 tablettia)	60 mg (6 tablettia)
70 - < 80	70 mg (7 tablettia)	70 mg (7 tablettia)
80 - < 90	80 mg (8 tablettia)	70 mg (7 tablettia)
90 - < 100	90 mg (9 tablettia)	80 mg (8 tablettia)
100 - < 110	100 mg (10 tablettia)	90 mg (9 tablettia)
110 ja yli	100 mg (10 tablettia)	100 mg (10 tablettia)

Taulukossa 2 esitetään hoitojaksoa kohti tablettien kokonaismäärien jakautuminen viikon yksittäisille päiville. On suositeltavaa ottaa jokaisen hoitojakson päivittäiset kladribiiniannokset 24 tunnin välein suunnilleen samaan aikaan vuorokaudesta. Jos päivittäinen annos koostuu kahdesta tablettista, molemmat tabletit otetaan samalla kertaa yhtenä annoksena.

Taulukko 2 Tablettien jakautuminen jakson eri päiville

Tablettien kokonaismäärä hoitojaksoa kohti	Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3	Päivä 4	Päivä 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

Unohdettu annos on otettava niin pian kuin se muistetaan samana päivänä hoitosuunnitelman mukaisesti.

Unohdettua annosta ei saa ottaa yhdessä hoitojakson seuraavan annoksen kanssa seuraavana päivänä. Jos annoksen ottaminen unohtuu, potilaan on otettava vain unohdettu annos seuraavana päivänä ja pidennettävä kyseisen annosteluviikon päivien lukumäärää. Jos kaksi peräkkäistä annosta unohtuu, sama sääntö pätee ja hoitojaksoa pidennetään kahdella päivällä.

Muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

On suositeltavaa, että muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden ja MAVENCLAD-valmisteen oton välillä on vähintään 3 tuntia kladribiinin annostelupäivinä (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Valmistetta ei ole tutkittu erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 60-89 ml/min) sairastavilla potilailla annoksen säätämistä ei pidetä tarpeellisena (ks. kohta 5.2).

Turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tämän vuoksi kladribiini on vasta-aiheinen näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, koska maksan toiminnan merkityksen katsotaan olevan kladribiinin eliminaation kannalta mitättömän pieni (ks. kohta 5.2).

Tietojen puuttuessa kladribiinin käyttöä ei suositella kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-pisteet > 6).

Iäkkäät potilaat

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä kladribiinia iäkkäille potilaille, koska tässä potilasryhmässä maksan tai munuaisten heikentyneen toiminnan sekä muiden samanaikaisten sairauksien ja lääketoimien mahdollisuus on suurempi.

Pediatriset potilaat

MAVENCLAD-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

MAVENCLAD on tarkoitettu suun kautta otettavaksi. Tabletit on otettava veden kanssa ja nieltävä pureskelematta. Tabletteja ei tarvitse ottaa ruokailun yhteydessä.

Koska tabletit ovat päällystämättömiä, ne pitää niellä välittömästi läpipainopakkauksesta ottamisen jälkeen, eikä niitä saa jättää paljaana esille tai käsitellä pidempää aikaa kuin mitä annosteluun kuluu. Jos tabletti jätetään jonkin pinnan päälle, tai jos läpipainopakkauksesta tuleva tabletti on murtunut tai pirstoutunut, on tabletin kanssa kosketuksiin joutunut alue puhdistettava huolellisesti.

Potilaan käsien on oltava kuivat tablettien käsittelyn aikana ja ne on pestävä huolellisesti jälkikäteen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ihmisen immuunikatovirus (HIV) -infektio.

Aktiivinen krooninen infektio (tuberkuloosi tai hepatiitti).

Kladribiinihoidon aloittaminen potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt, mukaan lukien potilaat, jotka saavat hoidon aloitushetkellä immunosuppressiivista tai myelosuppressiivista hoitoa (ks. kohta 4.5).

Aktiivinen syöpä.

Kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) (ks. kohta 5.2).

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologinen seuranta

Kladribiinin vaikutusmekanismi kytkeytyy läheisesti lymfosyyttien määrän vähenemiseen. Vaikutus lymfosyyttien määrään on annosriippuvainen. Kliinisissä tutkimuksissa on myös havaittu neutrofiilien määrän, punasolujen määrän, hematokriitin, hemoglobiinin ja verihiutaleiden määrän vähenemistä lähtötason arvoihin verrattuina, vaikka nämä parametrit yleensä pysyvätkin normaaliarvojen sisäpuolella.

Additiivisia hematologisia haittavaikutuksia on odotettavissa, jos kladribiinia annetaan ennen muita hematologiseen profiiliin vaikuttavia aineita tai samanaikaisesti niiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Lymfosyyttimäärä on mitattava

- ennen hoidon aloittamista vuonna 1
- ennen hoidon aloittamista vuonna 2
- 2 ja 6 kuukautta annostelun aloittamisen jälkeen molempina annosteluvuosina. Jos lymfosyyttimäärä on alle $0,5 \times 10^9$ solua/l, sitä on seurattava aktiivisesti, kunnes arvo on noussut.

Potilaan lymfosyyttimäärään perustuvat hoitopäätökset, ks. kohta 4.2, ja alakohta ”Infektiot” alla.

Infektiot

Kladribiini voi heikentää elimistön immuunipuolustusta ja lisätä infektioiden todennäköisyyttä. MAVENCLAD-hoidon yhteydessä on todettu vakavia, vaikeita ja opportunistisia infektiota ja myös tapauksia, jotka ovat johtaneet kuolemaan. HIV-infektio, aktiivinen tuberkuloosi ja aktiivinen hepatiitti on suljettava pois ennen kladribiinihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Piilevät infektiot, mukaan lukien tuberkuloosi tai hepatiitti, voivat aktivoitua. Tämän vuoksi suositellaan latenttien infektioiden, etenkin tuberkuloosin ja hepatiitti B- ja C -infektioiden, seulontaa ennen hoidon aloittamista vuosina 1 ja 2. MAVENCLAD-hoidon aloittamista on lykättävä, kunnes infektio on hoidettu asianmukaisesti.

Myös akuuttia infektiota sairastavilla potilailla on harkittava kladribiinihoidon aloituksen lykkäämistä, kunnes infektio on täysin hallinnassa.

On suositeltavaa noudattaa erityistä varovaisuutta niiden potilaiden kohdalla, jotka eivät ole aiemmin altistuneet *varicella zoster* -virukselle. Vasta-ainenegatiiviset potilaat suositellaan rokottamaan ennen kladribiinihoidon aloittamista. MAVENCLAD-hoidon aloittamista on lykättävä 4-6 viikkoa, jotta rokote ehtii tehoita täysin.

Herpes zoster -infektion esiintyvyys kasvoi kladribiinihoitoa saavilla potilailla. Jos lymfosyyttien määrä laskee alle arvon $0,2 \times 10^9$ /l, on harkittava herpesen estolääkityksen käyttöä paikallisten suositusten mukaisesti 4. asteen lymfopenian keston ajan (ks. kohta 4.8).

Potilaiden, joilla lymfosyyttien määrä on alle arvon $0,5 \times 10^9$ solua/l, vointia tulee seurata infektioiden, etenkin *herpes zoster* -infektioon, viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Jos tällaisia oireita ja löydöksiä esiintyy, infektion hoito on aloitettava kliinisen tarpeen mukaisesti. MAVENCLAD-hoidon keskeyttämistä tai siirtämistä on harkittava, kunnes infektio on kunnolla parantunut.

Progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on raportoitu parenteraalista kladribiinihoitoa karvasoluleukemian hoitoon saaneilla potilailla käytettäessä eri hoito-ohjelmaa.

Kladribiinitablettien käytön yhteydessä ei ole raportoitu yhtään PML-tapausta, mutta lähtötason magneettikuvaus (MK) on kuitenkin suoritettava ennen kladribiinitableteilla toteutettavan hoidon aloittamista (tavallisesti kolmen kuukauden sisällä).

Syövät

Kliinisissä tutkimuksissa kladribiinihoitoa saaneilla potilailla havaittiin syöpätapahtumia useammin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

MAVENCLAD on vasta-aiheinen aktiivista syöpää sairastavilla MS-potilaille (ks. kohta 4.3). Yksilöllinen hyöty-haitta-arviointi on suoritettava ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on aiemmin ollut syöpä. Kladribiinihoitoa saavia potilaita on neuvottava osallistumaan syövän seurantatutkimuksiin normaalisti.

Maksan toiminta

Maksavaurioita, mukaan lukien vakavia tapauksia, on raportoitu melko harvinaisissa tapauksissa MAVENCLAD-hoitoa saavilla potilailla.

Ennen MAVENCLAD-hoidon aloittamista potilaalta on otettava perusteelliset esitiedot muiden lääkkeiden aiheuttamista maksavaurioista tai piilevistä maksasairauksista. Potilaan seerumin aminotransferaasi-, alkalinen fosfataasi- ja kokonaisbilirubiinipitoisuudet on määritettävä ennen hoidon aloittamista vuonna 1 ja vuonna 2. Hoidon aikana maksaentsyymiarvojen ja bilirubiiniarvon seurannan tulee perustua kliinisiin merkkeihin ja oireisiin.

Jos potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä merkkejä, selittämätöntä maksaentsyymiarvojen nousua tai maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita (esim. selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ruokahaluttomuutta tai keltaisuutta ja/tai virtsan tummuutta), seerumin transaminaasi- ja kokonaisbilirubiiniarvot on mitattava viipymättä. MAVENCLAD-hoito on keskeytettävä tai lopetettava tarvittaessa.

Ehkäisy

Ennen hoidon aloittamista annosteluvuosina 1 ja 2 naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä miehille, jotka voivat mahdollisesti hedelmöittää naisen, on kerrottava sikiöön kohdistuvan vakavan riskin mahdollisuudesta sekä tehokkaan ehkäisyn tärkeydestä (ks. kohta 4.6).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on ehkäistävä raskaus käyttämällä tehokasta ehkäisyä kladribiinihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Miespotilaiden on noudatettava varotoimenpiteitä kumppaninsa raskauden ehkäisemiseksi kladribiinihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Verensiirrot

Verikomponenttien sädetys on suositeltavaa ennen niiden antamista verensiirtoja tarvitseville potilaille verensiirtoon liittyvän käänteishyljinnän välttämiseksi. Hematologin konsultaatiota suositellaan.

Siirtyminen kladribiinihoitoon ja siitä pois

Jos potilas on aiemmin saanut immunomodulatorisia tai immunosuppressiivisia lääkevalmisteita, niiden vaikutustapa ja -aika on otettava huomioon hoidon aloitusta suunniteltaessa. Additiivisen vaikutuksen mahdollisuus on huomioitava myös siinä tapauksessa, että tällaisia lääkevalmisteita käytetään hoidon jälkeen (ks. kohta 4.5).

Jos potilas on aiemmin käyttänyt muuta MS-lääkevalmistetta, hänelle on suoritettava lähtötason magneettikuvaus (MK) (ks. alakohta ”Infektiot” edellä).

Maksan vajaatoiminta

Kladribiinin käyttöä ei suositella kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-pisteet > 6) (ks. kohta 4.2).

Sorbitoli

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämä lääkevalmiste sisältää hydroksipropylibetadeksia, joka saattaa johtaa kompleksien muodostumiseen muiden lääkevalmisteiden kanssa, mikä voi mahdollisesti aiheuttaa tällaisen lääkevalmisteen (koskien erityisesti heikosti liukenevia lääkevalmisteita) hyötyosuuden suurenemisen. Näin ollen on suositeltavaa, että muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden ja MAVENCLAD-valmisteen annon välillä on vähintään 3 tuntia niinä muutamana päivänä, joina kladribiinia annetaan.

Immunosuppressiiviset lääkevalmisteet

Kladribiinihoidon aloittaminen on immuunijärjestelmälle aiheutuvien additiivisten vaikutusten riskin vuoksi vasta-aiheista potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt, mukaan lukien potilaat, jotka saavat hoidon aloitushetkellä immunosuppressiivista tai myelosuppressiivista hoitoa esim. metotreksaatilla, siklofosamidilla, siklosporiinilla tai atsatiopriinilla, tai kortikosteroidien kroonisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Akuuttia lyhytaikaista systeemistä kortikosteroidihoitoa voidaan antaa kladribiinihoidon aikana.

Muut taudin kulkua muuntavat lääkevalmisteet

Kladribiinin käyttö beetainterferonin kanssa lisää lymfopenian riskiä. Kladribiinin turvallisuutta ja tehoa muihin taudin kulkua muuntaviin MS-lääkevalmisteisiin yhdistettynä ei ole varmistettu. Yhdistelmähoitoa ei suositella.

Hematotoksiset lääkevalmisteet

Additiivisia hematologisia haittavaikutuksia voidaan odottaa kladribiinin aikaansaaman lymfopenian takia, jos kladribiinia annetaan ennen muita hematologiseen profiiliin vaikuttavia aineita tai samanaikaisesti niiden kanssa (esim. karbamatsepiini). Hematologisten parametrien tarkka seuranta on suositeltavaa näissä tapauksissa.

Eläviä tai eläviä heikennettyjä viruksia sisältävät rokkeet

Hoitoa ei pidä aloittaa 4-6 viikon kuluessa eläviä tai eläviä heikennettyjä viruksia sisältävän rokkeen saamisesta rokkeen aktiivisen infektion riskin vuoksi. Eläviä tai eläviä heikennettyjä viruksia sisältävien rokkeiden antamista on vältettävä kladribiinin annostelujakson aikana sekä sen jälkeen kunnes potilaan valkosolujen määrä on normaalirajoissa.

Tehokkaat ENT1-, CNT3- ja BCRP-kuljettajaproteiinien estäjät

Kladribiinin soluunoton yhteydessä ainoa mahdollinen kliinisesti merkittävä yhteisvaikutusreitti näyttää olevan rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP tai ABCG2). BCRP:n estäminen maha-suolikanavassa saattaa lisätä kladribiinin oraalista hyötyosuutta ja systeemistä altistusta. Tunnettuihin BCRP:n estäjiin, jotka saattavat muuttaa BCRP-substraattien farmakokinetiikkaa 20 %:lla *in vivo*, kuuluu muun muassa eltrombopagi.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että kladribiini on tasapainottavan nukleosidi- (ENT1) ja konsentroivan nukleosidi (CNT3) -kuljettajaproteiinin substraatti. Tästä johtuen tehokkaat ENT- ja CNT-kuljettajaproteiinien estäjät, kuten dilatsepi, nifedipiini, nimodipiini, silostatsoli, sulindaakki tai reserpiini voivat teoriassa muuttaa kladribiinin hyötyosuutta, solunsisäistä jakautumista ja munuaiseliminaatiota. Lopullista vaikutusta mahdolliseen kladribiinille altistumisen muutokseen on kuitenkin vaikea ennustaa.

Vaikka näiden yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei tiedetä, on suositeltavaa välttää tehokkaiden ENT1-, CNT3- ja BCRP-kuljettajaproteiinien samanaikaista käyttöä 4-5 päivää kestävä kladribiinihoidon aikana. Jos tämä ei ole mahdollista, on harkittava vaihtoehtoisia samanaikaisia lääkevalmisteita, joilla ei ole ENT1-, CNT3- tai BCRP-kuljettajaproteiineja estävää vaikutusta tai joiden vaikutus on vähäinen. Jos tämä ei ole mahdollista, suositellaan annoksen pienentämistä näitä aineita sisältävien lääkevalmisteiden pienimpään vaadittavaan annokseen, taukoa lääkevalmisteiden annon välillä ja potilaan tarkkaa seurantaa.

Tehokkaat BCRP- ja P-gp-kuljettajien indusoiijat

Tehokkaiden BCRP- ja P-glykoproteiini (P-gp) –solukalvon ulosvirtauksen vaikutusta kladribiinin hyötyosuuteen ei ole tutkittu virallisesti. Käytettäessä samanaikaisesti tehokasta BCRP-kuljettajan indusoijaa (esim. kortikosteroidit) tai tehokasta P-gp-kuljettajan indusoijaa (esim. rifampisiini, mäkikuisma) on otettava huomioon, että kladribiinaltistus voi vähentyä.

Hormonaalinen ehkäisy

Kladribiinin ja suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin) samanaikaisen käytön yhteydessä ei havaittu mitään kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kladribiinin kanssa. Näin ollen kladribiinin samanaikaisen käytön ei odoteta heikentävän hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.6).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Ennen hoidon aloittamista annosteluvuosina 1 ja 2 naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä miehille, jotka voivat mahdollisesti hedelmöittää naisen, on kerrottava sikiöön kohdistuvan vakavan riskin mahdollisuudesta sekä tehokkaan ehkäisyn tärkeydestä.

Naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaus on suljettava pois ennen MAVENCLAD-hoidon aloittamista annosteluvuosina 1 ja 2, ja luotettava ehkäisyä on käytettävä kladribiinihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Naisten, jotka tulevat raskaaksi MAVENCLAD-hoidon aikana, on keskeytettävä hoito.

Koska kladribiini vaikuttaa DNA-synteesiin, ihmisen gametogeneesiin kohdistuvia haittavaikutuksia voidaan olettaa esiintyvän (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi miespotilaiden on noudatettava varotoimenpiteitä kumppaninsa raskauden ehkäisemiseksi kladribiinihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Muilla DNA-synteesiä estävillä aineilla ihmisissä havaittuihin vaikutuksiin perustuen kladribiini saattaa aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

MAVENCLAD on vasta-aiheinen raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.3).

Imetys

Tapauskertomuksista saadut vähäiset tiedot ovat osoittaneet, että kladribiini erittyy ihmisillä äidinmaitoon. Määrää ei toistaiseksi tiedetä tarkasti. Koska kladribiini saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia rintaruokituille imeväisille, rintaruokinta on vasta-aiheista MAVENCLAD-hoidon aikana ja yhden viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Hiirillä ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen tai jälkeläisten lisääntymiseen. Kiveksiin kohdistuvia vaikutuksia havaittiin kuitenkin hiirillä ja apinoilla (ks. kohta 5.3).

Koska kladribiini vaikuttaa DNA-synteesiin, ihmisen gametogeneesiin kohdistuvia haittavaikutuksia voidaan olettaa esiintyvän. Tämän vuoksi miespotilaiden on noudatettava varotoimenpiteitä kumppaninsa raskauden ehkäisemiseksi kladribiinihoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. edellä).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

MAVENCLAD-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisesti merkittävimmät haittavaikutukset ovat lymfopenia (25,6 %) ja herpes zoster (3,0 %). Herpes zosterin esiintyvyys oli korkeampi 3. tai 4. asteen lymfopenian ($0,5-0,2 \times 10^9/l$ tai $< 0,20 \times 10^9/l$) aikana kuin jaksoina, jolloin 3. tai 4. asteen lymfopeniaa ei havaittu (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa luettelossa kuvatut haittavaikutukset ovat peräisin sellaisten kliinisten MS-tauditutkimusten yhdistetyistä tiedoista, joissa suun kautta annettavaa kladribiinia käytettiin monoterapiana kumulatiivisella annoksella 3,5 mg/kg. Näiden tutkimusten turvallisuustietokanta käsittää 923 potilasta. Markkinoilletulon jälkeen tunnistetut haittavaikutukset on merkitty asteriskilla [*].

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu seuraavalla tavalla esiintymistiheyden mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Yleinen:	Suun alueen herpes, vyöruusu (<i>herpes zoster</i>).
Hyvin harvinainen:	Tuberkuloosi (ks. kohta 4.4).

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: Lymfopenia.
Yleinen: Neutrofiilien määrän väheneminen.

Immuunijärjestelmä

Yleinen: Yliherkkyys* mukaan lukien kutina, nokkosihottuma, ihottuma ja harvinaiset angioödeemataapaukset.

Maksa ja sappi

Melko harvinainen: Maksavauriot*.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen: Ihottuma, alopekia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lymfopenia

Kliinisissä tutkimuksissa 20-25 %:lle potilaista, jotka saivat monoterapiana kumulatiivisen annoksen 3,5 mg/kg kladribiinia kahden vuoden aikana, kehittyi ohimenevä 3. tai 4. asteen lymfopenia. Alle 1 %:lla potilaista oli 4. asteen lymfopenia. Suurin osa 3. tai 4. asteen lymfopeniatapauksista ilmeni 2 kuukautta ensimmäisen kladribiiniannoksen jälkeen molempina annosteluvuosina (4,0 % ja 11,3 % 3. asteen lymfopeniaa annosteluvuosina 1 ja 2; 0 % ja 0,4 % 4. asteen lymfopeniaa annosteluvuosina 1 ja 2). On odotettavissa, että suurimmalla osalla potilaista lymfosyyttien määrä palaa joko normaaliksi tai 1. asteen lymfopenian tasolle 9 kuukauden kuluessa.

Vaikea-asteisen lymfopenian riskin alentamiseksi lymfosyyttien määrä on tutkittava ennen kladribiinihoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen (ks. kohta 4.4) ja kladribiinihoidon aloittamisen ja jatkamisen suhteen on noudatettava tiukkoja kriteereitä (ks. kohta 4.2).

Syövät

Kliinisissä tutkimuksissa ja pitkäaikaisessa seurannassa potilailla, jotka saivat kumulatiivisen annoksen 3,5 mg/kg kladribiinia suun kautta, syöpätapahtumia havaittiin kladribiinia saaneilla potilailla useammin (10 tapahtumaa 3 414 potilasvuotta kohden [0,29 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden]) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (3 tapahtumaa 2 022 potilasvuotta kohden [0,15 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden]). (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka saivat kumulatiivisen annoksen 3,5 mg/kg kladribiinia suun kautta, yliherkkyystapahtumia havaittiin kladribiinia saaneilla potilailla useammin (11,8 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (8,4 %). Vakavia yliherkkyystapahtumia havaittiin 0,3 %:lla kladribiinia saaneista potilaista ja ei yhdelläkään lumelääkettä saaneista potilaista. Yliherkkyystapahtumat johtivat hoidon keskeyttämiseen 0,4 %:lla kladribiinia saaneista potilaista ja 0,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Maksavauriot

Markkinoille tulon jälkeen melko harvinaisia maksavaurioita, myös vakavia ja hoidon lopettamiseen johtaneita tapauksia, on ilmoitettu ajallisessa suhteessa MAVENCLAD-hoitoon.

Ohimenevät seerumin transaminaasiarvojen nousut olivat yleensä yli 5-kertaisia normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden). Yksittäisissä tapauksissa on todettu ohimeneviä seerumin transaminaasiarvojen nousuja, jotka olivat jopa 40-kertaisia normaaliarvojen ylärajaan nähden ja/tai oireista hepatiittia, johon liittyi bilirubiiniarvojen ohimenevää nousua ja keltaisuutta.

Oireiden alkamiseen kulunut aika vaihteli, ja useimmat tapaukset ilmaantuivat 8 viikon sisällä ensimmäisestä hoitokuurista (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suun kautta otettavan kladribiinin yliannostuksesta on rajallisesti kokemusta. Lymfopenian tiedetään olevan annosriippuvainen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Hematologisten parametrien erityisen tarkkaa seurantaa suositellaan potilaille, jotka ovat altistuneet kladribiinin yliannostukselle.

Kladribiinin yliannostukselle ei tunneta spesifistä vastalääkettä. Yliannostuksen hoito koostuu tarkasta seurannasta sekä asianmukaisiin tukitoimiin ryhtymisestä. MAVENCLAD-tablettien lopettamista täytyy mahdollisesti harkita. Nopean ja laajan solunsisäisen ja kudoksissa tapahtuvan jakautumisen vuoksi hemodialyysi ei todennäköisesti eliminoi kladribiinia merkittävässä määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA40

Vaikutusmekanismi

Kladribiini on deoksiadenosiinin nukleotidianalogi. Puriinirenkkaan kloorisubstituutio suojaa kladribiinia adenosiinideaminaasin aiheuttamalta hajoamiselta pidentäen näin kladribiiniaihiolääkkeen solun sisälläoloaika. Tätä seuraava kladribiinin fosforyloituminen sen aktiiviin trifosfaattimuotoon (Cd-ATP) tapahtuu erityisen tehokkaasti lymfosyyteissä johtuen niiden olennaisesti korkeasta deoksitydiinikinaasi (DCK) –tasosta ja suhteellisen alhaisesta 5'-nukleotidaasi (5'-Ntase) -tasosta. Korkea DCK-5'-Ntase-suhte edistää Cd-ATP:n kertymistä, mikä tekee lymfosyytit erityisen herkiksi solukuolemalle. DCK-5'-Ntase-suhteen ollessa alhainen vaikutus muihin luuytimeistä peräisin oleviin soluihin on pienempi kuin lymfosyytteihin. DCK on rajoittava entsyymi kladribiini-aihiolääkkeen muuntamisessa sen aktiiviin trifosfaattimuotoon, mikä johtaa jakautuvien ja ei-jakautuvien T- ja B-solujen selektiiviseen vähenemiseen.

Cd-ATP:n primaarisella apoptoosin käynnistävällä vaikutusmekanismilla on suora ja epäsuora vaikutus DNA-synteesiin ja mitokondrion toimintaan. Jakautuvissa soluissa Cd-ATP häiritsee DNA-synteesiä estämällä ribonukleotidireduktaasia ja kilpailee deoksiadenosiinitrifosfaatin kanssa liittymisestä DNA:han DNA-polymeraasien toimesta. Lepotilassa olevissa soluissa kladribiini aiheuttaa yksittäisten DNA-ketjujen katkoja, nopeaa nikotinamidiadeniininidukleotidin kulutusta, ATP-vajetta ja solukuolemaa. On olemassa näyttöä siitä, että kladribiini voi myös aiheuttaa suoraa, kaspaaseista riippuvaa ja riippumatonta apoptoosia vapauttamalla sytokromi c:tä ja apoptoosia indusoivia tekijöitä ei-jakautuvien solujen sytosoliin.

MS-taudin patologia käsittää monimutkaisen tapahtumaketjun, jossa tärkeässä roolissa ovat erilaiset immuunisolutyypit, mukaan lukien autoreaktiiviset T- ja B-solut. Mekanismia, johon kladribiinin MS-tautiin kohdistuva hoitovaikutus perustuu, ei tunneta täysin, mutta sen merkittävän vaikutuksen B- ja T-lymfosyytteihin ajatellaan keskeyttävän MS-taudille keskeisen immunologisten tapahtumien sarjan.

Vaihtelut eri immuunisolujen alatyypin DCK- ja 5'-Ntase-ilmentymistasoissa saattaa selittää erot eri immuunisolujen herkkyydessä kladribiinille. Näiden ilmentymistasojen takia vaikutus synnyttävän immuunijärjestelmän soluihin on pienempi kuin vaikutus adaptiivisen immuunijärjestelmän soluihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kladribiinin on osoitettu vaikuttavan pitkäkestoisesti kohdistamalla vaikutukset ensisijaisesti lymfosyytteihin ja MS-taudin patofysiologiaan liittyviin autoimmuuniprosesseihin.

Eri tutkimuksissa suurin osa 3. tai 4. asteen lymfopeniatapauksista ($< 0,5-0,2 \times 10^9/l$ tai $< 0,2 \times 10^9/l$) ilmeni kahden kuukauden kuluttua ensimmäisestä kladribiiniannoksesta kumpanakin annosteluvuonna, mikä viittaa viiveeseen kladribiinin plasmapitoisuuden ja maksimaalisen hematologisen vaikutuksen välillä.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin ehdotettua kumulatiivista annosta 3,5 mg/kg (kehon paino), lymfosyyttien mediaanitasot palasivat asteittain takaisin normaalirajoihin viikolla 84 ensimmäisen kladribiiniannoksen jälkeen (noin 30 viikkoa viimeisen kladribiiniannoksen jälkeen). Yli 75 %:lla potilaista lymfosyyttimäärät palasivat normaalirajoihin viikkoon 144 mennessä ensimmäisen kladribiiniannoksen jälkeen (noin 90 viikkoa viimeisen kladribiiniannoksen jälkeen).

Hoito suun kautta annettavalla kladribiinilla johtaa verenkierron CD4+ ja CD8+ T-solujen määrän nopeaan laskuun. CD8+ T-solujen määrä laskee vähemmän jyrkästi ja niiden määrä palautuu nopeammin kuin CD4+ T-solujen määrä, mikä johtaa tilapäisesti alentuneeseen CD4- ja CD8-solujen suhteeseen. Kladribiini vähentää CD19+ B-soluja ja CD16+/CD56+ luonnollisia tappajasoluja, jotka palautuvat myös nopeammin kuin CD4+ T-solut.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aaltomainen MS-tauti

Suun kautta annettavan kladribiinin tehoa ja turvallisuutta selvitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (CLARITY) 1 326 potilaalla, joilla oli aaltomainen MS-tauti. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida kladribiinin tehoa verrattuna lumelääkkeeseen vuotuisten pahenemisvaiheiden määrän vähentymisen (ensisijainen päätetapahtuma), toimintakyvyn heikkenemisen hidastumisen ja magneettikuvausten (MK) perusteella määriteltävien aktiivisten leesioiden vähenemisen perusteella.

Potilaat saivat joko lumelääkettä (n = 437) tai kumulatiivisen annoksen kladribiinia 3,5 mg/kg (n = 433) tai 5,25 mg/kg (kehon paino) (n = 456) 96 viikon (kahden vuoden) pituisen tutkimuksen aikana kahdella annostelujaksolla. Potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan kumulatiivinen annos 3,5 mg/kg, ensimmäisen annostelujakso oli ensimmäisen annosteluvuoden viikoilla 1 ja 5 ja toinen annostelujakso oli toisen annosteluvuoden viikoilla 1 ja 5. Potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan

kumulatiivinen annos 5,25 mg/kg, oli ylimääräinen annostelujakso ensimmäisen vuoden viikoilla 9 ja 13. Suurin osa potilaista lumelääke- (87,0 %), kladribiini 3,5 mg/kg (91,9 %) ja kladribiini 5,25 mg/kg (89,0 %) -hoitoryhmissä jatkoi 96 viikon tutkimuksessa loppuun saakka.

Potilaiden valintakriteerinä oli vähintään yksi pahenemisvaihe edellisten 12 kuukauden aikana. Koko tutkimusryhmän mediaani-ikä oli 39 vuotta (vaihteluväli 18-65 vuotta), ja naisten ja miesten suhde oli noin 2:1. MS-taudin kesto ennen tutkimukseen osallistumista oli keskimäärin 8,7 vuotta, ja lähtötason neurologisen haitta-asteen mediaani Kurtzken Expanded Disability Status Scale (EDSS) -asteikolla mitattuna oli 3,0 (vaihteluväli 0-6,0) kaikissa tutkimusryhmissä. Yli kahta kolmasosaa tutkimukseen osallistuneista potilaista ei ollut aiemmin hoidettu MS-taudin kulkua muuntavilla lääkevalmisteilla (disease modifying drug, DMD). Loput potilaista olivat saaneet aiemmin beetainterferoni 1a:ta, beetainterferoni 1b:tä, glatirameriasetaattia tai natalitsumabia.

Aaltomaista MS-tautia sairastavilla, kladribiinia 3,5 mg/kg saaneilla potilailla ilmeni lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna tilastollisesti merkitsevää parantumista vuosittaisessa pahenemisvaiheiden määrässä, 96 viikon aikana niiden potilaiden osuudessa, jotka eivät saaneet pahenemisvaiheita, niiden potilaiden osuudessa, joiden toimintakyvyssä ei tapahtunut heikkenemistä 96 viikon aikana, ja ajassa 3 kuukautta kestävään EDSS:n heikentymiseen (ks. Taulukko 3).

Taulukko 3 CLARITY-tutkimuksen kliiniset tulokset (96 viikkoa)

Parametri	Lumelääke (n = 437)	Kladribiinin kumulatiivinen annos	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (95 % CI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Suhteellinen vähentyminen (kladribiini vs. lumelääke)		57,6 %	54,5 %
Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut pahenemisvaiheita 96 viikon aikana	60,9 %	79,7 %	78,9 %
Aika 3 kuukautta kestävään EDSS:n heikentymiseen, 10. persentiili (kuukautta)	10,8	13,6	13,6
Riskisuhde (<i>hazard ratio</i>) 95 % CI		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 lumelääkkeeseen verrattuna

Lisäksi kladribiini 3,5 mg/kg -hoitoryhmä oli tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen T1 Gd+-leesioiden, aktiivisten T2-leesioiden ja yhteenlaskettujen leesioiden (*combined unique lesions*) lukumäärän ja suhteellisen vähenemisen suhteen, mikä on osoitettu aivojen MRI-tutkimuksin koko 96 viikkoa kestäneen tutkimuksen ajalta. Lumelääkkeeseen verrattuna kladribiinia käyttäneillä potilailla todettiin T1 Gd+-leesioiden lukumäärän keskiarvon laskeneen suhteellisesti 86 % (korjattu keskiarvo kladribiini 3,5 mg/kg -hoitoryhmälle oli 0,12 ja lumelääkehoitoryhmälle 0,91), aktiivisten T2-leesioiden lukumäärän keskiarvon laskeneen suhteellisesti 73 % (korjattu keskiarvo kladribiini 3,5 mg/kg -hoitoryhmälle oli 0,38 ja lumelääkehoitoryhmälle 1,43), ja yhteenlaskettujen leesioiden (*combined unique lesions*) lukumäärän keskiarvon laskeneen suhteellisesti 74 % potilasta ja kuvausta kohden (korjattu keskiarvo kladribiini 3,5 mg/kg -hoitoryhmälle oli 0,43 ja lumelääkehoitoryhmälle 1,72) (p < 0,001 kaikkien kolmen MRI-tuloksen osalta).

Post-hoc-analyysissä, jossa tutkittiin aikaa 6 kuukautta kestävään vahvistettuun EDSS:n heikkenemiseen, toimintakyvyn heikkenemisen riskin havaittiin alentuneen 47 % kladribiini 3,5 mg/kg -hoitoryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (riskisuhde = 0,53; 95 % CI [0,36; 0,79], p < 0,05); lumelääkeryhmässä 10. persentiili saavutettiin 245 päivän kohdalla kun taas kladribiini 3,5 mg/kg -hoitoryhmässä sitä ei saavutettu koko tutkimusjakson aikana.

Kuten edellä Taulukossa 3 on esitetty, suuremmilla kumulatiivisilla annoksilla ei ollut kliinisesti merkittäviä etuja, mutta niihin liittyi suurempi ≥ 3 . asteen lymfopenian riski (44,9 % 5,25 mg/kg -hoitoryhmässä vs. 25,6 % 3,5 mg/kg -hoitoryhmässä).

Potilaat, jotka jatkoivat CLARITY-tutkimuksen loppuun saakka, voitiin ottaa mukaan CLARITY-jatkotutkimukseen. Tässä jatkotutkimuksessa 806 potilasta sai joko lumelääkettä tai kumulatiivisen annoksen kladriibiini 3,5 mg/kg -valmistetta (annostelujaksojen ollessa samat kuin CLARITY-tutkimuksessa) 96 viikon pituisen tutkimuksen aikana. Tutkimuksen ensisijainen tarkoitus oli arvioida valmisteen turvallisuutta, tehon päätetapahtumat olivat tutkivia.

Pahenemisvaiheiden määrän vähenemisen ja toimintakyvyn heikkenemisen hidastumisen vaikutukset säilyivät 3,5 mg/kg -annoksen kahden annosteluvuoden aikana saaneilla potilailla vuosina 3 ja 4 (ks. kohta 4.2).

Teho potilailla, joilla sairaus on erittäin aktiivinen

Tehoa tutkivia post-hoc-alaryhmäanalyysseja suoritettiin potilailla, joilla sairaus oli erittäin aktiivinen ja jotka saivat suun kautta annettavaa kladriibiinia suositellun kumulatiivisen annoksen 3,5 mg/kg. Tällaisia olivat

- potilaat, joilla oli ollut yksi pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana ja vähintään yksi T1 Gd+-leesio tai vähintään 9 T2-leesiota heidän saadessaan muuta taudin kulkua muuntavaa lääkettä
- potilaat, joilla oli ollut vähintään 2 pahenemisvaihetta edellisen vuoden aikana riippumatta siitä, saivatko he taudin kulkua muuntavaa hoitoa vai eivät.

CLARITY-tutkimuksesta saatujen tietojen analyysseissa havaittiin yhdenmukainen hoitovaikutus pahenemisvaiheisiin. Tämä ilmeni vuosittaisessa pahenemisvaiheiden määrässä, joka vaihteli kladriibiinihoitoryhmässä välillä 0,16-0,18 ja lumelääkehoitoryhmässä välillä 0,47-0,50 ($p < 0,0001$). Koko potilasjoukkoon verrattuna suurempi vaikutus havaittiin ajassa 6 kuukautta kestävään pysyvään toimintakyvyn heikkenemiseen kladriibiinin alentaessa toimintakyvyn heikkenemisen riskiä 82 %:lla (riskisuhde = 0,18, 95 % CI [0,07; 0,47]). Lumelääkkeellä 10. persentiili toimintakyvyn heikkenemisessä saavutettiin 6-23 viikossa, kun taas kladriibiinihoitoryhmissä sitä ei saavutettu koko tutkimuksen aikana.

Toissijaisesti etenevä MS-tauti, jossa esiintyy pahenemisvaiheita

Tukitutkimukseen, jossa potilaat saivat kladriibiinia beetainterferonihoidon lisähoitona vs. lumelääkettä + beetainterferonia, otettiin myös vähäinen määrä potilaita, joilla oli toissijaisesti etenevä MS-tauti (26 potilasta). Näillä potilailla 3,5 mg/kg kladriibiinihoito vähensi vuosittaista pahenemisvaiheiden määrää verrattuna lumelääkkeeseen (0,03 vs. 0,30, riskisuhde: 0,11, $p < 0,05$). Vuosittaisessa pahenemisvaiheiden määrässä ei ollut eroa aaltomaista MS-tautia ja toissijaisesti etenevää MS-tautia, jossa esiintyy pahenemisvaiheita, välillä. Vaikutusta toimintakyvyn heikkenemiseen ei pystytty osoittamaan kummassakaan alaryhmässä.

Toissijaisesti etenevää MS-tautia sairastavat potilaat suljettiin pois CLARITY-tutkimuksesta. CLARITY- ja ONWARD-tutkimusten potilaista muodostetun yhdistetyn kohortin post-hoc -analyysissä, jossa toissijaisen etenevän MS-taudin määrittelevänä tekijänä oli lähtötilanteen EDSS-pistemäärä $\geq 3,5$, todettiin kuitenkin samanlainen vähenemä vuosittaisessa pahenemisvaiheiden määrässä kuin potilailla, joiden EDSS-pistemäärä oli alle 3.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset MAVENCLAD-tablettien käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa MS-taudissa (ks. kohta 4.2: ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kladribiini on aihiolääke, jonka on fosforyloiduttava solunsisäisesti muuttuakseen biologisesti aktiiviseksi. Kladribiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin suun kautta ja laskimoon annettuna MS- ja syöpäpotilailla, sekä *in vitro* -järjestelmissä.

Imeytyminen

Kun kladribiinia annetaan suun kautta, se imeytyy nopeasti. Kladribiini 10 mg:n antamisen jälkeen kladribiinin keskimääräinen $C_{\max}$ -arvo oli vaihteluvälillä 22-29 ng/ml ja vastaava keskimääräinen AUC-arvo vaihteluvälillä 80-101 ng x h/ml (eri tutkimusten aritmeettiset keskiarvot).

Kun suun kautta annettava kladribiini otettiin tyhjään vatsaan, $T_{\max}$ -arvon mediaani oli 0,5 h (vaihteluväli 0,5-1,5 h). Hyvin rasvapitoisen aterian yhteydessä annetun kladribiinin imeytyminen hidastui ($T_{\max}$ -arvon mediaani 1,5 h, vaihteluväli 1-3 h) ja $C_{\max}$ -arvo pieneni 29 % (geometriseen keskiarvoon perustuen), mutta AUC pysyi muuttumattomana. Suun kautta otettavan 10 mg:n kladribiinin hyötyosuus oli noin 40 %.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on suuri, mikä tarkoittaa laajaa jakautumista kudoksiin ja soluunottoa. Tutkimuksissa kladribiinin keskimääräinen jakautumistilavuus oli 480-490 l. Kladribiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on 20 %, ja se on riippumaton plasmapitoisuudesta.

Kladribiinin jakautumista biologisille kalvoille helpottavat erilaiset kuljettajaproteiinit, kuten ENT1, CNT3 ja BRCP.

In vitro -tutkimuksista saadut tulokset viittaavat kladribiinin ulosvirtauksen liittyvän vain vähän P-gp:hen. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia P-gp:n estäjien kanssa ei odoteta esiintyvän. P-gp:n induktion mahdollisia vaikutuksia kladribiinin hyötyosuuteen ei ole tutkittu virallisesti.

In vitro -tutkimusten perusteella kuljettajien avulla tapahtuva kladribiinin kulkeutuminen ihmisen maksasoluihin on merkityksettömän pientä.

Kladribiini pystyy läpäisemään veri-aivoesteen. Pieni syöpäpotilailla suoritettu tutkimus on osoittanut aivo-selkäydinnesteen ja plasmapitoisuuden suhteen olevan noin 0,25.

Kladribiini ja/tai sen fosforyloituneet metaboliitit kertyvät ja varastoituvat merkittävässä määrin ihmisen lymfosyytteihin. *In vitro* -olosuhteissa solunsisäisen ja -ulkoisen kertymisen suhde oli noin 30-40 jo 1 tunnin kuluttua kladribiinalistuksesta.

Biotransformaatio

Kladribiinin metaboliaa tutkittiin MS-potilailla yhden 10 mg:n tabletin ja yhden 3 mg:n suonensisäisen annoksen jälkeen. Suun kautta ja suonensisäisen annoksen jälkeen kanta-aine kladribiini oli pääasiallinen plasmassa ja virtsassa oleva komponentti. 2-kloroadeniini oli vähäinen aineenvaihduntatuote plasmassa ja virtsassa sen osuuden esimerkiksi plasman kanta-ainealtistuksesta ollessa vain ≤ 3 %. Plasmasta ja virtsasta löytyi muista aineenvaihduntatuotteista vain jäämiä.

Maksan *in vitro* -järjestelmissä havaittiin kladribiinin merkityksettömän pieni metabolia (vähintään 90 % oli muuttumatonta kladribiinia).

Kladribiini ei ole merkittävä sytokromi P450 -entsyymien substraatti eikä se osoita merkittävää kykyä toimia entsyymien CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4 estäjänä. Näiden entsyymien tai geneettisten polymorfismien (esim. CYP2D6, CYP2C9 tai CYP2C19) estämisen ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkittäviä muutoksia kladribiinin

farmakokinetiikassa tai altistuksessa. Kladribiinilla ei ole kliinisesti merkittävää lisäävää CYP1A2-, CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymeihin.

Kohdesolun läpäisemisen jälkeen kladribiini fosforyloituu kladribiinimonofosfaatiksi (Cd-AMP) DCK:n avulla (ja myös deoksiganosiinikinaasin avulla mitokondriossa). Cd-AMP fosforyloituu edelleen kladribiinidifosfaatiksi (Cd-ADP) ja kladribiinitrifosfaatiksi (Cd-ATP). Cd-AMP:n defosforylaation ja deaktivaation katalyyttinä toimii sytoplasminen 5'-NTase. Cd-AMP:n ja Cd-ATP:n solunsisäistä farmakokinetiikkaa koskevassa tutkimuksessa kroonista myelooista leukemiaa sairastavilla potilailla, Cd-ATP-taso oli noin puolet Cd-AMP-tasosta.

Cd-AMP:n solunsisäinen puoliintumisaika oli 15 h ja Cd-ATP:n 10 h.

Eliminaatio

Eri tutkimusten yhdistettyjen populaatioiden farmakokineettisten tietojen perusteella eliminaation keskimääräiset arvot olivat 22,2 l/h munuaisreitin puhdistumalle ja 23,4 l/h muun kuin munuaisreitin puhdistumalle. Munuaisreitin puhdistuma ylitti glomerulusten suodatusnopeuden, mikä viittaa kladribiinin aktiiviseen tubulaariseen eritykseen.

Kladribiinin eliminaation muu kuin munuaisosuus (noin 50 %) koostuu mitättömän pienestä maksametaboliasta ja laajasta solunsisäisestä jakautumisesta sekä kladribiinin aktiivisen muodon (Cd-ATP) salpaamisesta kyseisessä solunsisäisessä osassa (ts. lymfosyyteissä) ja sen jälkeen tapahtuvasta solunsisäisestä Cd-ATP:n eliminaatiosta näiden solujen elinkaaren ja eliminaatioreittien mukaisesti.

Arvioitu loppuvaiheen puoliintumisaika populaation farmakokineettisen analyysin tyypillisellä potilaalla on noin yksi päivä. Tämä ei kuitenkaan johda vaikuttavan aineen kertymiseen kerran päivässä annosteltuna, sillä tämä puoliintumisaika muodostaa vain pienen osan AUC-arvosta.

Annos- ja aikariippuvaisuus

Suun kautta annetun kladribiinin jälkeen, annoksen vaihteluvälin ollessa 3-20 mg, suurenivat C_{max} - ja AUC-arvot annosriippuvaisella tavalla, mikä viittaa siihen, että nopeus- tai kapasiteettirajoitetuilla prosesseilla ei ole vaikutusta imeytymiseen annettaessa suun kautta enintään 20 mg:n annos.

Toistuvan annostuksen jälkeen kladribiinin plasmapitoisuuden ei havaittu kertyvän merkittävästi. Ei ole olemassa viitteitä kladribiinin farmakokinetiikan muutoksesta ajan mittaan toistuvan annostelun jälkeen.

Erityisryhmät

Kladribiinin farmakokinetiikkaa selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty iäkkäillä, MS-tautia sairastavilla lapsipotilailla tai munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä.

Populaatiokineettisen analyysin perusteella ikä (vaihteluväli 18-65 vuotta) ja sukupuoli eivät vaikuta kladribiinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Kladribiinin munuaispuhdistuman osoitettiin olevan riippuvainen kreatiniinipuhdistumasta. Farmakokineettinen populaatioanalyysi tehtiin potilailla, joilla oli normaali munuaisten toiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta. Sen perusteella kokonaispuhdistuman odotetaan vähenevän lievää munuaisten vajaatoimintaa ($CL_{CR} = 60$ ml/min) sairastavilla potilailla kohtuullisesti johtaen 25 %:n kasvuun altistuksessa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan toiminnan osuutta kladribiinin eliminaatiossa pidetään mitättömän pienenä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimus *in vivo* osoitti, että suun kautta annettavan 10 mg:n kladribiininannoksen hyötyosuus ei muuttunut annettaessa sitä samanaikaisesti pantopratsolin kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Turvallisuusarvion kannalta merkittävässä ei-kliinisissä turvallisuusfarmakologisissa ja toksikologisissa tutkimuksissa koskien kladribiinin käyttöä koe-eläimillä ei ilmennyt muita merkittäviä löydöksiä kuin ne, jotka olivat kladribiinin farmakologisen mekanismin perusteella odotettavissa. AToistuvan altistuksen toksisuustutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin parenteraalisesti (laskimoon tai ihon alle) hiirille ja apinoille enintään 1 vuoden ajan, tunnistetut ensisijaiset kohde-elimet olivat imukudos- ja hematopoieettinen järjestelmä. Kun kladribiinia oli annettu pitempään (14 jaksoa) apinoille ihon alle, muita kohde-elimä olivat munuaiset (munuaisten tubulaarisen epiteelin tuman suureneminen), lisämunuaiset (lisämunuaiskuoren atrofia ja vähentynyt vakuolisoituminen), maha-suolikanava (limakalvojen atrofia) ja kivekset. Myös hiirillä havaittiin munuasiin kohdistuvia vaikutuksia.

Mutageenisuus

Kladribiini inkorporoituu DNA-juosteisiin ja estää DNA:n synteesiä ja korjaantumista. Kladribiini ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteereissa tai nisäkässoluissa, mutta se oli klastogeeninen aiheuttaen kromosomivaurioita nisäkässoluissa *in vitro* pitoisuudella, joka oli 17 kertaa suurempi kuin odotettavissa oleva kliininen C_{max} . Klastogeenisuus havaittiin hiirillä *in vivo* annoksella 10 mg/kg, joka oli pienin testattu annos.

Karsinogeenisuus

Kladribiinin karsinogeenista potentiaalia tutkittiin pitkäkestoisessa 22 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin hiirille ihon alle, sekä lyhytkestoisessa 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin suun kautta transgeenisille hiirille.

- Hiirillä suoritettussa pitkäkestoisessa karsinogeenisuustutkimuksessa suurin käytetty annos oli 10 mg/kg, jonka havaittiin olevan genotoksinen hiirten mikrotumatestissä (altistus on noin 16 kertaa suurempi kuin odotettavissa oleva AUC-altistus potilailla, jotka saivat suurimman annoksen 20 mg kladribiinia päivässä). Hiirillä lymfoproliferatiivisten häiriöiden tai muiden kasvainten esiintyvyyden ei havaittu kohonneen (lukuun ottamatta Harderin rauhasen kasvaimia, enimmäkseen adenoomia). Harderin rauhasen kasvaimia ei pidetä kliinisesti merkittävänä, koska ihmisillä ei ole vastaavaa anatomista rakennetta.
- Tg rasH2 –hiirillä suoritettussa lyhytkestoisessa karsinogeenisuustutkimuksessa lymfoproliferatiivisten häiriöiden tai muiden kasvainten esiintyvyyden ei havaittu kohonneen kladribiiniin liittyen millään testatulla annoksella 30 mg:aan/kg päivässä saakka (altistus on noin 25 kertaa suurempi kuin odotettavissa oleva AUC-altistus potilailla, jotka saavat suurimman annoksen 20 mg kladribiinia päivässä).

Kladribiinia tutkittiin myös apinoilla yhden vuoden mittaisessa tutkimuksessa, jossa valmiste annettiin ihon alle. Tässä tutkimuksessa ei havaittu lymfoproliferatiivisten häiriöiden esiintyvyyden kohoamista eikä kasvaimia.

Vaikka kladribiini on potentiaalisesti genotoksinen, pitkäkestoisissa tutkimuksissa hiiristä ja apinoista saadut tiedot eivät anna näyttöä merkityksellisestä kohonneesta karsinogeenisuuden riskistä ihmisillä.

Lisääntymistoksisuus

Vaikka naaraiden hedelmällisyydelle, lisääntymiselle tai jälkeläisten yleiselle toimintakyvylle ei aiheutunut vaikutusta, kladribiinin osoitettiin olevan embryoletaalin (siis tappavan sikiöitä) tiineille hiirille annettuna, ja aine oli teratogeeninen hiirillä (myös vain uroksille annetun hoidon jälkeen) ja kaneilla. Havaitut embryoletaaliset ja teratogeeniset vaikutukset ovat yhdenmukaisia kladribiinin farmakologisen mekanismin kanssa. Uroshiirillä suoritetussa hedelmällisyystutkimuksessa havaittiin epämuodostuneita sikiöitä, joilla oli olkaluun ja/tai reisiluun distaalipuolen lisäkkeiden osien ageneesi. Epämuodostumien esiintyvyys hiirten sikiöillä tässä tutkimuksessa oli samaa luokkaa kuin spontaanin raajojen puutoksen ja lyhytraajaisuuden esiintyvyys tässä hiirikannassa. Kladribiinin genotoksisuuden huomioon ottaen uroksen välittämää vaikutusta, joka ilmenee erilaistuvien siittiöiden mahdollisina geneettisinä muutoksina, ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Kladribiini ei vaikuttanut uroshiirten hedelmällisyyteen, mutta kivesten alentunut paino ja liikkumattomien siittiöiden lisääntynyt määrä olivat kiveksissä havaittuja vaikutuksia. Myös apinoilla havaittiin kivesten degeneraatiota ja palautuvaa nopeasti etenevien siittiöiden määrän vähenemistä. Histologisesti kivesten degeneraatiota havaittiin vain yhdellä urosapinalla 1 vuoden kestäneessä toksisuustutkimuksessa, jossa valmiste annettiin ihon alle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropylibetadeksi (2-hydroksipropyli- β -syklodekstriini)
Sorbitoli
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Orientoitu polyamidi (OPA)/alumiini (Al)/polyvinylikloridi (PVC) – alumiini (Al) - läpipainopakkaus, joka on sinetöity pahvikoteloon ja kiinnitetty turvasulkimella varustettuun ulkopakkaukseen.

Pakkauskoot ovat 1, 4, 5, 6, 7 tai 8 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 22. elokuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Mavenclad-valmisteen (kladriibiini) lanseeraamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja kaikki muut mahdolliset hoito-ohjelmaan liittyvät seikat.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, jossa Mavenclad-valmistetta markkinoidaan, kaikki lääkärit, joiden odotetaan määräävän Mavenclad-valmistetta / kaikki potilaat, joiden odotetaan käyttävän Mavenclad-valmistetta, saavat käyttöönsä seuraavat materiaalit:

- Lääkkeen määrääjän opas
- Potilaan opas

Lääkkeen määrääjän oppaan on sisällettävä seuraavat:

- Mavenclad-valmisteen esittely, jossa muistutetaan lääkkeen määrääjälle, että haittavaikutuksiin liittyvien löydösten ja oireiden varhaisen tunnistamisen ja niiden nopean hoidon edistämiseksi hänen on syytä esitellä potilaalle Potilaan opas keskustellessaan Mavenclad-hoidosta tämän kanssa
- hoito-ohjelmat
- muistutus siitä, että verenkuvasta ja piilevien infektioiden seulonnasta saadut tulokset on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista
- muistutus siitä, että maksa-arvot on määritettävä ja potilaan aiemmat maksavauriot on selvitettävä ennen hoidon aloittamista
- ohjeita potilaan tarkkailuun hoidon aikana
- tietoa raskaudenehkäisystä.

Potilaan oppaan on sisällettävä Mavenclad-hoidon esittely, hoidon haittavaikutukset, mahdolliset riskit ja tietoa raskaudenehkäisystä.

Lääkkeen määrääjän / potilaan oppaan on sisällettävä tietoa seuraavista turvallisuuteen liittyvistä seikoista:

Merkittävät tunnistetut riskit

1. vaikea (asteen ≥ 3) lymfopenia; tätä koskevalla tiedolla pyritään varmistamaan potilaan hoitomyöntyvyys hematologisten testien ja hoidon vaatimusten suhteen
2. herpes zoster -infektiot; näitä koskevalla tiedolla pyritään varmistamaan tietoisuus näihin infektioihin viittaavista löydöksistä ja merkeistä
3. tuberkuloosi; tätä koskevalla tiedolla pyritään lisäämään tietoisuutta tämän sairauden riskistä
4. maksavauriot; potilaan aiemmat maksavauriot on selvitettävä, maksa-arvot on määritettävä ennen hoidon aloittamista ja riskiin viittaavat kliiniset merkit ja oireet on huomioitava.

Merkittävät mahdolliset riskit

1. Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefaloalopatia (PML), opportunistiset infektiot (muut kuin PML ja tuberkuloosi) ja vaikeat infektiot; näitä koskevalla tiedolla pyritään varmistamaan tietoisuus näihin sairauksiin viittaavista löydöksistä ja merkeistä.
2. Syövät, tätä koskevalla tiedolla pyritään lisäämään tietoisuutta tämän sairauden riskistä, koska
 - a. potilaille, joilla on tällä hetkellä aktiivinen syöpä, ei pidä antaa Mavenclad-hoitoa
 - b. potilaita on kehotettava käymään tavanomaisessa syöpäseulonnassa Mavenclad-hoidon jälkeen.
3. Teratogeenisuus/synnynnäinen epämuodostuma; tätä koskevalla tiedolla pyritään varmistamaan, että Mavenclad-valmistetta saavat naispotilaat, jotka voivat tulla raskaaksi / Mavenclad-valmistetta saavat miespotilaat:
 - a. saavat keskustella lääkärin kanssa ennen hoidon aloittamista (hoito koostuu kahdesta hoitokaksosta kahden peräkkäisen vuoden alussa) sekä vuonna 1 että vuonna 2;
 - b. käyttävät luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MAVENCLAD 10 mg tabletit
kladribiini

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 10 mg kladribiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

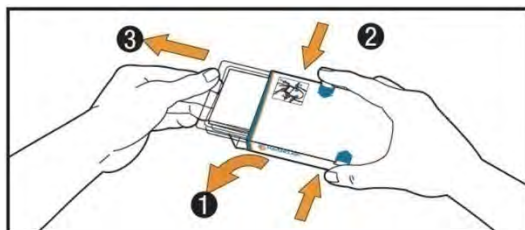
Sisältää sorbitolia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 tabletti
4 tablettia
5 tablettia
6 tablettia
7 tablettia
8 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Turvasulkimella varustettu pakkaus.



- 1 Avaa läppä
- 2 Paina hakasia ja pidä niitä painettuina alas
- 3 Vedä laatikkoa ulos, kunnes se ei liiku pidemmälle

Paina (teksti osoittaa kaksi hakasta, joita on painettava pakkauksen avaamiseksi)

Lisää QR-koodi www.mavenclad-instructions.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

Sytotoksinen: käsiteltävä varoen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

mavenclad

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MAVENCLAD 10 mg tabletit
kladribiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Merck Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cladribine 10 mg

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

MAVENCLAD 10 mg tabletit kladribiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä MAVENCLAD on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat MAVENCLAD-tabletteja
3. Miten MAVENCLAD-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. MAVENCLAD-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä MAVENCLAD on ja mihin sitä käytetään

MAVENCLAD sisältää vaikuttavana aineena kladribiinia, sytotoksista (soluja tappavaa) ainetta, joka tehoaa ennen kaikkea lymfosyytteihin (tulehdukseen liittyviin immuunijärjestelmän soluihin).

MAVENCLAD on lääke, jota käytetään **MS-taudin** hoitoon **aikuisille**. MS-taudissa tulehdus vaurioittaa hermosoluja ympäröivää suojarakennetta.

MAVENCLAD-hoidon on osoitettu vähentävän oireiden äkillistä pahenemista ja hidastavan toimintakyvyn heikkenemistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat MAVENCLAD-tabletteja

Älä ota MAVENCLAD-tabletteja

- jos olet **allerginen kladribiinille** tai tämän lääkkeen jollekin **muulle aineelle** (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet **HIV-positiivinen**, mikä tarkoittaa, että olet saanut ihmisen immuunikatovirus (HIV) – tartunnan
- jos sinulla on aktiivinen tuberkuloosi tai maksatulehdus (hepatiitti)

- jos **immuunijärjestelmäsi** on heikentynyt sairauksien vuoksi tai siksi, että **otat muita lääkkeitä, jotka heikentävät immuunijärjestelmääsi tai** vähentävät verisolujen tuotantoa **luuytimessä**. Tällaisia lääkkeitä ovat muun muassa:
 - siklosporiini, siklofosfamidi ja atsatiopriini (käytetään immuunijärjestelmän vaimentamiseen, esimerkiksi elinsiirron jälkeen)
 - metotreksaatti (käytetään psoriaasin tai nivelreuman kaltaisten sairauksien hoitoon)
 - pitkävaikutteiset kortikosteroidit (käytetään tulehduksen vähentämiseen esimerkiksi astmassa).
 Ks. myös ”Muut lääkevalmisteet ja MAVENCLAD”
- jos sinulla on aktiivinen syöpä.
- jos sinulla on **kohtalainen tai vaikea munuaissairaus**
- jos olet **raskaana** tai **imetät** (ks. myös ”Raskaus ja imetys”).

Älä ota MAVENCLADia vaan käännä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jos et ole varma, koskeeko jokin edellisistä sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat MAVENCLADia.

Verikokeet

Ennen hoidon aloittamista sinulta otetaan verikokeita sen varmistamiseksi, että voit ottaa MAVENCLADia. Lisäksi lääkäri lähettää sinut verikokeisiin hoidon aikana ja hoidon jälkeen varmistaakseen, että voit jatkaa MAVENCLADin ottamista ja että hoito ei aiheuta sinulle haittaa.

Infektiot

Ennen MAVENCLAD-hoidon aloittamista testataan, että sinulla ei ole infektioita. Jos epäilet, että sinulla on infektio, on tärkeää kertoa asiasta lääkärille. Infektiot voivat olla vakavia ja jopa henkeä uhkaavia. Infektioiden oireita ovat muun muassa kuume, särky, lihaskipu, päänsärky, yleinen huonovointisuus ja silmien kellastuminen. Lääkäri voi siirtää hoitoa eteenpäin tai keskeyttää sen siihen saakka, kunnes infektio on parantunut.

Vyöruusu

Sinulle voidaan tarvittaessa antaa rokote vyöruusua vastaan ennen hoidon aloittamista. Sinun täytyy odottaa 4–6 viikkoa, jotta rokote ehtii tehoja. **Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle ilmenee vyöruusun oireita**, sillä vyöruusu on MAVENCLAD-hoidon yleinen komplikaatio (ks. kohta 4) ja se saattaa vaatia erityistä hoitoa.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Jos sinusta tuntuu, että **MS-tautisi pahenee** tai jos **havaitset uusia oireita**, esimerkiksi muutoksia mielialassa tai käytöksessä, muistihäiriöitä tai puhe- ja kommunikaatiovaikeuksia, **kerro asiasta lääkärille mahdollisimman pian**. Nämä oireet voivat olla merkki infektion aiheuttamasta harvinaisesta aivosairaudesta nimeltään progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). PML on vakava sairaus, joka voi johtaa vaikeaan toimintakyvyn heikkenemiseen tai kuolemaan.

Vaikka PML:ää ei ole havaittu MAVENCLADin käytön yhteydessä, sinulle saatetaan ennen hoidon aloittamista tehdä varotoimenpiteenä **pään magneettikuvaus (MK)**.

Syöpä

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu yksittäisiä syöpätapahtumia kladribiinia saaneilla potilailla. Kerro lääkärille, jos olet aiemmin sairastanut syöpää. Lääkäri päättää, mikä hoitomuoto soveltuu sinulle parhaiten. Varotoimenpiteenä sinun on osallistuttava syövän seulontatutkimuksiin normaalisti lääkärin suosituksia noudattaen.

Maksasairaudet

MAVENCLAD voi aiheuttaa maksasairauksia. **Jos sinulla on tai on aiemmin ollut maksasairauksia, kerro asiasta lääkärille ennen MAVENCLADin ottamista. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle kehittyy yksi tai useampia seuraavista oireista:** pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, väsymys, ruokahaluttomuus, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus tai virtsan tummuus. Nämä avoivat olla merkkejä vaikean maksasairauden kehittymisestä.

Ehkäisy

Miesten ja naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Tämä on tärkeää, koska MAVENCLAD voi aiheuttaa vakavia haittoja sikiölle.

Katso myös kohta ”Raskaus ja imetys”.

Verensiirrot

Jos tarvitset verensiirron, kerro lääkärille, että käytät MAVENCLADia. Veri täytyy mahdollisesti säteilyttää komplikaatioiden estämiseksi.

Hoidon vaihtaminen

Jos siirryt MS-taudin muusta hoidosta käyttämään MAVENCLADia, lääkäri varmistaa ennen hoidon aloittamista, että veriarvosi (lymfosyytit) ovat normaalit.

Jos siirryt MAVENCLAD-hoidosta käyttämään muuta MS-taudin hoitoa, keskustele lääkärin kanssa. Hoitomuotojen vaikutus immuunijärjestelmään saattaa olla osittain päällekkäinen.

Lapset ja nuoret

MAVENCLADin käyttöä alle 18-vuotiaille potilaille ei suositella, koska lääkettä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja MAVENCLAD

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä aloita MAVENCLADin käyttöä yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka heikentävät immuunijärjestelmää tai vähentävät verisolujen tuotantoa luuytimessä. Näitä ovat muun muassa

- siklosporiini, siklofosfamidi ja atsatiopriini (käytetään immuunijärjestelmän vaimentamiseen, esimerkiksi elinsiirron jälkeen)
- metotreksaatti (käytetään psoriaasin tai nivelreuman kaltaisten sairauksien hoitoon)
- pitkävaikutteiset kortikosteroidit (käytetään tulehduksen vähentämiseen esimerkiksi astmassa) Lyhytvaikutteisia kortikosteroideja voidaan käyttää lääkärin määräyksestä.

Älä käytä MAVENCLADia yhdessä muiden MS-taudin hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa, paitsi jos lääkäri on neuvonut tekemään niin.

Älä ota MAVENCLAD-tabletteja samanaikaisesti minkään muun lääkkeen kanssa. Pidä MAVENCLAD-tablettien ja muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamisen välillä **vähintään 3 tunnin** tauko. MAVENCLAD sisältää hydroksipropylibetadeksia, joka voi reagoida vatsassa muiden lääkkeiden kanssa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinua hoidetaan tai on hoidettu jollakin seuraavista:

- lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa verisoluihisi (esimerkiksi karbamatsepiini, jota käytetään epilepsian hoitoon). Lääkäri on ehkä seurattava vointiasi tarkemmin.
- tietäntyyppiset rokotteet (elävät ja elävät heikennetyt rokotteet). Jos olet saanut tiettyjä rokotteita viimeisen 4–6 viikon aikana, MAVENCLAD-hoito on aloitettava myöhemmin. Sinulle ei saa antaa tällaista rokotetta MAVENCLAD-annostelun aikana. Immuunijärjestelmäsi on toivuttava ennen rokotteen antamista ja verikoe on tarpeen sen toipumisen tarkistamiseksi.
- dilatsepi, nifedipiini, nimodipiini, reserpiini, silostatsoli tai sulindaakki (käytetään sydänsairauksien, korkean verenpaineen, verisuonisairauksien tai tulehduksen hoitoon) tai eltrombopagi (käytetään verenvuotosairauksien hoitoon). Lääkäri kertoo, kuinka toimia, jos sinun täytyy käyttää näitä lääkkeitä.
- rifampisiini (käytetään tietäntyyppisten infektioiden hoitoon), mäkikuisma (käytetään masennuksen hoitoon tai kortikosteroidit (käytetään tulehduksen vähentämiseen). Lääkäri kertoo, kuinka toimia, jos sinun täytyy käyttää näitä lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Älä ota MAVENCLAD-tabletteja, jos olet raskaana tai yrität tulla raskaaksi. Tämä on tärkeää, koska MAVENCLAD saattaa aiheuttaa vakavaa vahinkoa sikiölle.

Sinun on käytettävä **luotettavaa ehkäisymenetelmää** raskaaksi tulemisen ehkäisemiseksi MAVENCLAD-hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Jos tulet raskaaksi yli 6 kuukauden kuluttua viimeisen annoksen ottamisen jälkeen ensimmäisenä annosteluvuotena, turvallisuusriskiä ei ole odotettavissa. Et kuitenkaan voi saada MAVENCLAD-hoitoa raskauden aikana.

Miesten on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää kumppaninsa raskaaksi tulemisen ehkäisemiseksi MAVENCLAD-hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen.

Lääkäri neuvoo sinua sopivan ehkäisymenetelmän valinnassa.

Älä ota MAVENCLADia, jos imetät. Jos MAVENCLAD-hoito on lääkärin mielestä sinulle välttämätöntä, lääkäri kehottaa sinua keskeyttämään imetyksen hoidon ajaksi ja vähintään yhdeksi viikoksi viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

MAVENCLADilla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

MAVENCLAD sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 64 mg sorbitolia per tabletti.

3. Miten MAVENCLAD-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostelujaksot

Sinulle annetaan MAVENCLADia **kahtena annostelujaksona kahden vuoden** sisällä.

Jokainen annostelujakso käsittää **kaksi hoitojaksoa**, jotka ovat yhden kuukauden päässä toisistaan kummankin annosteluvuoden alussa.

Yksi **hoitojakso** käsittää **4 tai 5 päivää, joiden aikana saat 1 tai 2 tablettia päivässä (katso taulukko 1).**

Esimerkki: jos hoito aloitetaan huhtikuun puolivälissä, otat tabletit taulukossa esitetyn ohjelman mukaisesti.

Taulukko 1

Vuosi 1		Vuosi 2	
1. hoitojakso	1 tai 2 tablettia päivässä 4 tai 5 päivän ajan huhtikuun puolivälissä	1. hoitojakso	1 tai 2 tablettia päivässä 4 tai 5 päivän ajan huhtikuun puolivälissä
2. hoitojakso	1 tai 2 tablettia päivässä 4 tai 5 päivän ajan toukokuun puolivälissä	2. hoitojakso	1 tai 2 tablettia päivässä 4 tai 5 päivän ajan toukokuun puolivälissä

Ennen kuin aloitat annostelujakson, lääkäri määrää sinut verikokeisiin tarkistaakseen, että lymfosyyttien (tietyntyyppinen valkosolu) määrät ovat hyväksyttävissä rajoissa. Jos ne eivät ole, hoitoa siirretään eteenpäin.

Kun kaksi annostelujaksoa kahden vuoden aikana on saatu päätökseen, lääkäri jatkaa terveydentilasi seurantaan vielä seuraavien 2 vuoden ajan, jolloin sinun ei tarvitse ottaa lääkettä.

Annos

1. Sinulle määrätään kehon painoon perustuen oikea määrä tabletteja kullekin hoitojaksolle taulukossa 2 esitetyn ohjelman mukaisesti.
2. Tarvitset yhden tai useampia pakkauksia oikean tablettimäärän saamiseksi.
3. Kun saat lääkkeitä, tarkasta, että olet saanut oikean määrän tabletteja.
4. Katso seuraavan taulukon vasemmasta sarakkeesta rivi, joka vastaa painoasi (kg) ja tarkista sitten aloitettavalle hoitojaksolle tarkoitetussa pakkauksessa (pakkauksissa) olevien tablettien määrä.
5. Jos tablettien määrä pakkauksessa (pakkauksissa) eroaa painoasi vastaavan rivin tiedosta seuraavassa taulukossa, keskustele lääkärin kanssa.
6. Huomaa, että joissakin painoryhmissä tablettien määrä saattaa vaihdella hoitojaksosta toiseen.

Esimerkki: Jos painat 85 kg ja olet aloittamassa hoitojakson 1, saat 8 tablettia.

Taulukko 2

Paino	Otettavien tablettien määrä			
	Annosteluvuosi 1		Annosteluvuosi 2	
	Hoitojakso 1	Hoitojakso 2	Hoitojakso 1	Hoitojakso 2
alle 40 kg	Lääkäri kertoo, kuinka monta tablettia sinun pitää ottaa			
40 - alle 50 kg	4	4	4	4
50 - alle 60 kg	5	5	5	5
60 - alle 70 kg	6	6	6	6
70 - alle 80 kg	7	7	7	7
80 - alle 90 kg	8	7	8	7
90 - alle 100 kg	9	8	9	8
100 - alle 110 kg	10	9	10	9
110 kg ja yli	10	10	10	10

Näin otat lääkkeen

Ota tabletti (tabletit) suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Niele ne veden kanssa ja pureskelematta. Tabletteja ei tarvitse ottaa aterian yhteydessä. Voit ottaa ne aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Lue tämän pakkausselosteen lopussa oleva vaiheittainen ohje turvasulkimella varustetun pakkauksen käyttöön ja pakkauksen sisältämien tablettien ottamiseen.

Tärkeää

- Varmista, että kätesi ovat kuivat ennen kuin tartut tablettiin (tabletteihin).
- Paina tabletti (tabletit) läpipainopakkauksen läpi ja niele se (ne) heti.
- Älä jätä tablettia (tabletteja) esimerkiksi pöydälle äläkä käsittele sitä (niitä) pitempään kuin on tarpeen.
- Jos tabletti jätetään pöydälle tai muulle tasolle tai jos se murentuu ja paloja putoaa läpipainopakkauksesta, tabletin kanssa kosketuksiin joutunut alue on pestävä huolellisesti.
- Pese kätesi huolellisesti tablettien käsittelyn jälkeen.
- Jos kadotat tabletin, ota yhteyttä lääkäriin.

Hoitojakson kesto

Sinulle määrättyjen tablettien kokonaislukumäärästä riippuu, pitääkö sinun ottaa niitä neljänä (4) vai viitenä (5) päivänä kullakin hoitojaksolla.

Taulukosta 3 ilmenee, kuinka monta tablettia (1 tai 2 tablettia) sinun pitää ottaa kunakin päivänä. Jos päivittäinen annoksesi on 2 tablettia, ota molemmat tabletit samalla kertaa.

Esimerkki: jos sinun pitää ottaa 8 tablettia, otat **2 tablettia** päivänä 1, päivänä 2 ja päivänä 3 sekä sen jälkeen 1 tabletin päivänä 4 ja päivänä 5.

Taulukko 3

Tablettien kokonaismäärä hoitajaksolla	Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3	Päivä 4	Päivä 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

Jos otat enemmän MAVENCLAD-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut useamman tabletin kuin sinun pitäisi, ota heti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri päättää, pitääkö sinun lopettaa hoito vai ei.

MAVENCLAD-tablettien yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Tiedetään, että mitä enemmän lääkettä otetaan, sitä vähemmän lymfosyyttejä jää elimistösi, mikä johtaa lymfopeniaan (ks. kohta 4).

Jos unohdat ottaa MAVENCLAD-tabletteja

Jos unohdat annoksen ja muistat sen samana päivänä kuin se oli tarkoitus ottaa	Jos unohdat annoksen ja muistat sen vasta seuraavana päivänä
Ota unohtunut annos sinä päivänä.	Älä ota unohtunutta annosta samalla kertaa seuraavan suunnitellun annoksen kanssa. Ota unohtunut annos seuraavana päivänä ja lisää hoitojaksoon yksi päivä.

Esimerkki: Jos unohdat ottaa päivän 3 annoksen ja muistat sen vasta päivänä 4, ota päivän 3 annos päivänä 4 ja pidennä hoitojakson päivien lukumäärää yhdellä päivällä. Jos unohdat 2 peräkkäistä annosta (esimerkiksi sekä päivän 3 että päivän 4 annokset), ota unohtamasi annokset seuraavina kahtena päivänä ja pidennä hoitojaksoa kahdella päivällä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia tai muuttua vakaviksi**Lymfopenia ja vyöruusu** (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

Merkittävin haittavaikutus on lymfosyyteiksi kutsuttujen valkosolujen määrän väheneminen (**lymfopenia**), joka on hyvin yleinen ja saattaa olla vaikea-asteista. Lymfopenia saattaa lisätä infektioriskiä. MAVENCLAD-tablettien yhteydessä yleisesti todettu infektio on **vyöruusu**.

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee vyöruusun oireita, kuten kova kipu ”vyön” muodossa ja rakkulainen ihottuma, joka ilmenee tyypillisesti toispuoleisesti ylävartalossa tai kasvoilla. Muita oireita voivat olla päänsärky ja ihon polttelu, pistely, tunnottomuus tai kutina kipeällä alueella sekä yleinen huonovointisuus tai kuumeisuus infektion alkuvaiheessa.

Vyöruusu edellyttää hoitoa ja MAVENCLAD-hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen, kunnes infektio on parantunut.

Maksasairaudet (melko harvinainen – voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ruokahaluttomuutta, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta tai virtsan tummaa. MAVENCLAD-hoito on ehkä lopetettava tai keskeytettävä.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Yleiset– (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- yskänrokko (huuliherpes)
- ihottuma
- hiustenlähtö
- tiettyjen valkosolujen (neutrofiilien) määrän väheneminen
- allergiset reaktiot, mukaan lukien kutina, nokkosihottuma, ihottuma sekä huulten, kielen tai kasvojen turvotus.

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta)

- tuberkuloosi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. MAVENCLAD-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP/Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä MAVENCLAD sisältää

- **Vaikuttava aine** on kladribiini. Yksi tabletti sisältää 10 mg kladribiiniä.
- **Muut aineet** ovat hydroksipropylibetadeksi, sorbitoli ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

MAVENCLAD-tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus "C" ja toisella puolella "10". Yksi pakkaus sisältää 1, 4, 5, 6, 7 tai 8 tablettia läpipainopakkauksessa, joka on pakattu turvasulkimella varustettuun tablettikoteloon. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

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

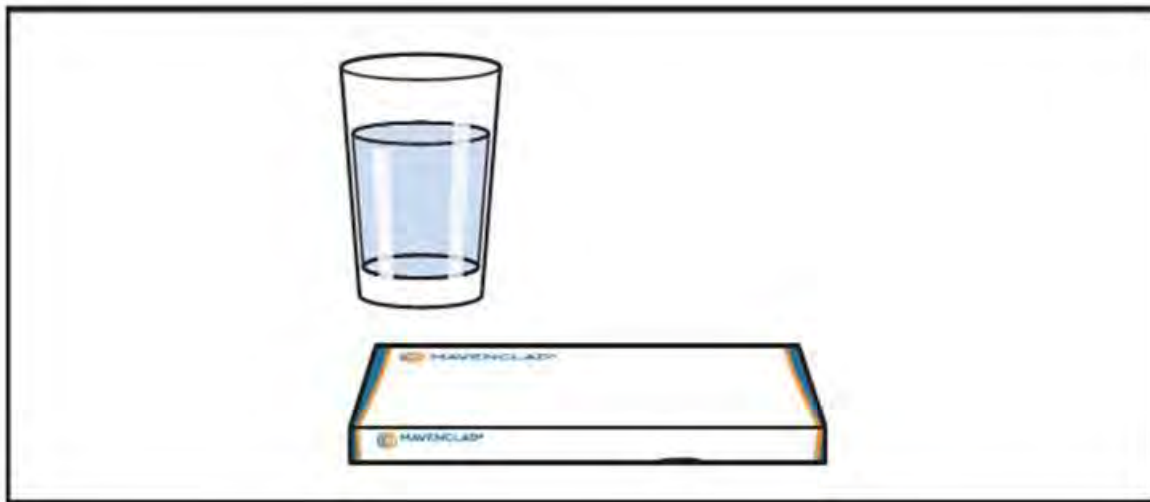
Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

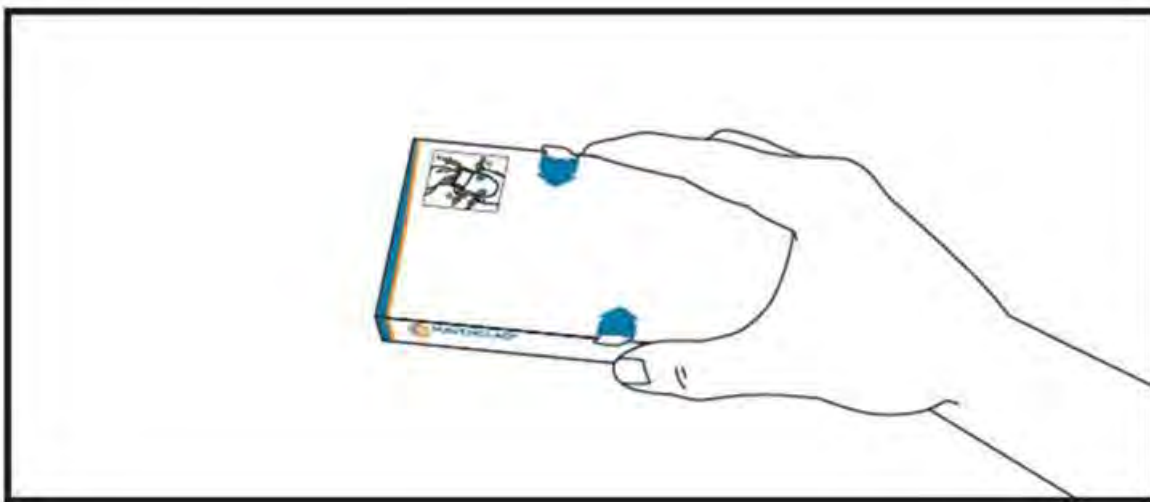
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu/>.

Vaiheittainen ohje MAVENCLAD 10 mg -tablettien ottamiseen

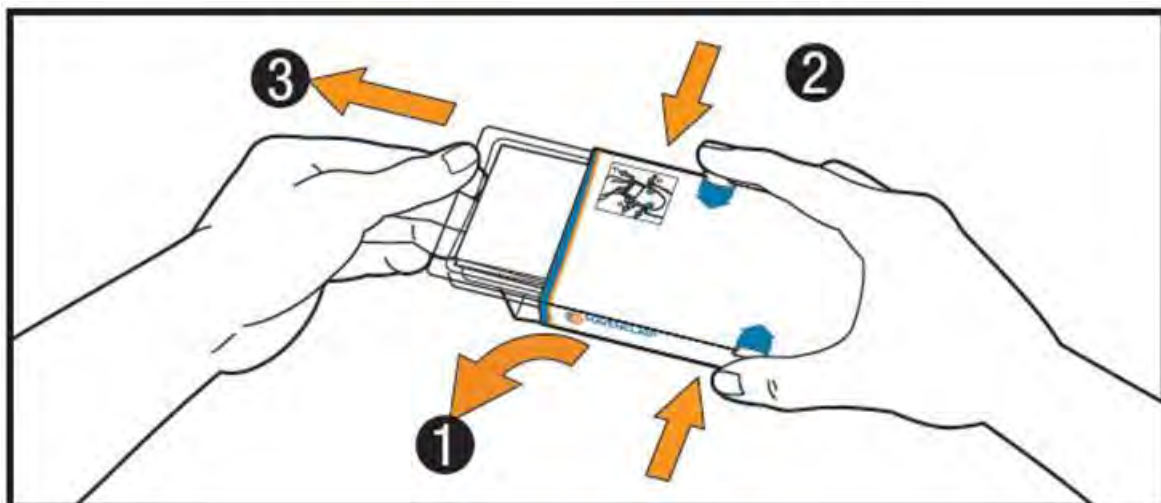
MAVENCLAD on pakattu uudelleen suljettavaan, turvasulkimella varustettuun pakkaukseen ja se on säilytettävä poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta. Seuraavassa on vaiheittainen ohje pakkauksen käsittelyyn MAVENCLAD-tablettien ottamisen yhteydessä. Varmista, että tiedät, kuinka monta tablettia pakkaus sisältää. Lisäohjeita on pakkausselosteessa.



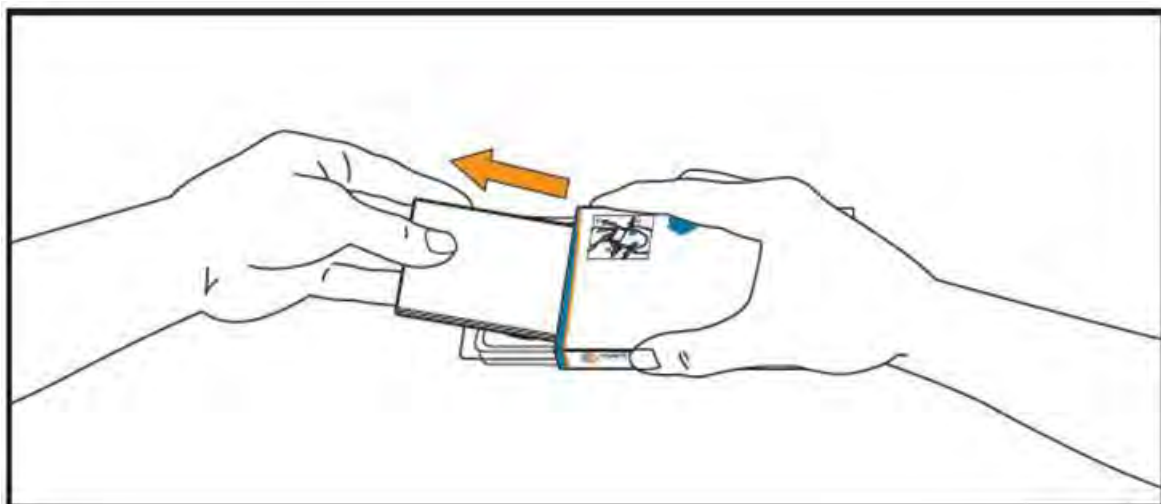
1. Aseta lasi vettä valmiiksi ja varmista, että kätesi ovat puhtaat ja kuivat ennen tabletin (tablettien) ottamista.



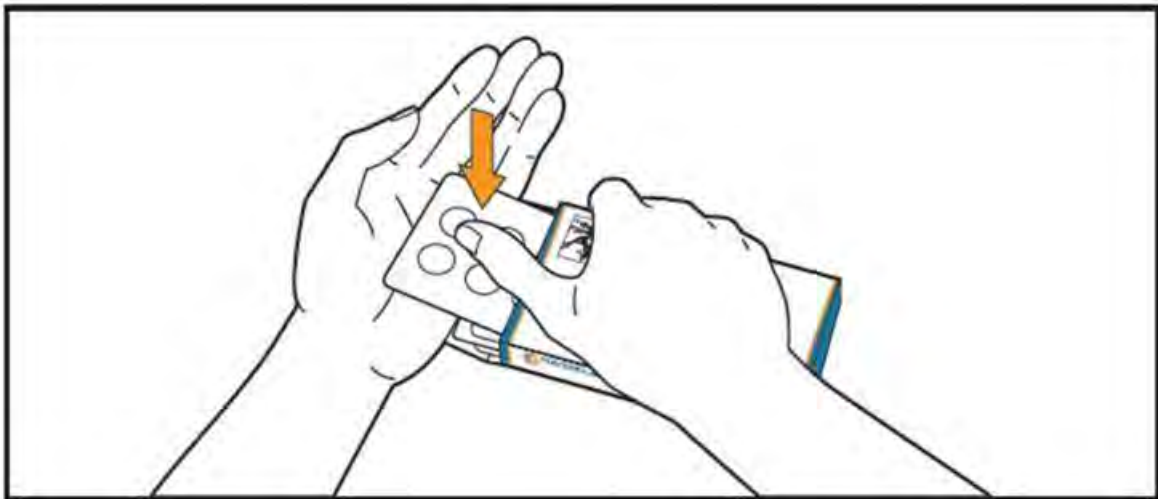
2. Ota pakkaus käteesi siten, että avausohjeiden puoli on ylöspäin.



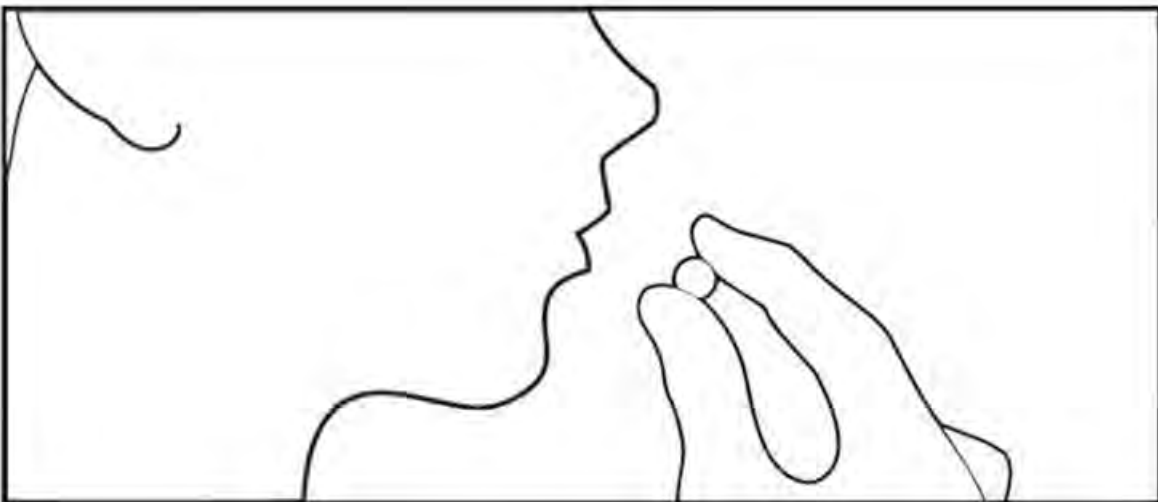
3. (1) Avaa vasemmassa päässä oleva läppä.
 (2) Paina pakkauksen sivuissa olevat hakaset yhtä aikaa alas käyttäen etusormea ja peukaloa. Pidä hakaset painettuina alas.
 (3) Vedä laatikkoa ulos, kunnes se ei liiku pidemmälle. **Varoitus:** Älä vedä laatikkoa kokonaan ulos pakkauksesta.



4. Ota pakkausseloste laatikosta. Lue koko pakkausseloste (mukaan lukien tämä vaiheittainen ohje) ja pane se sitten talteen.



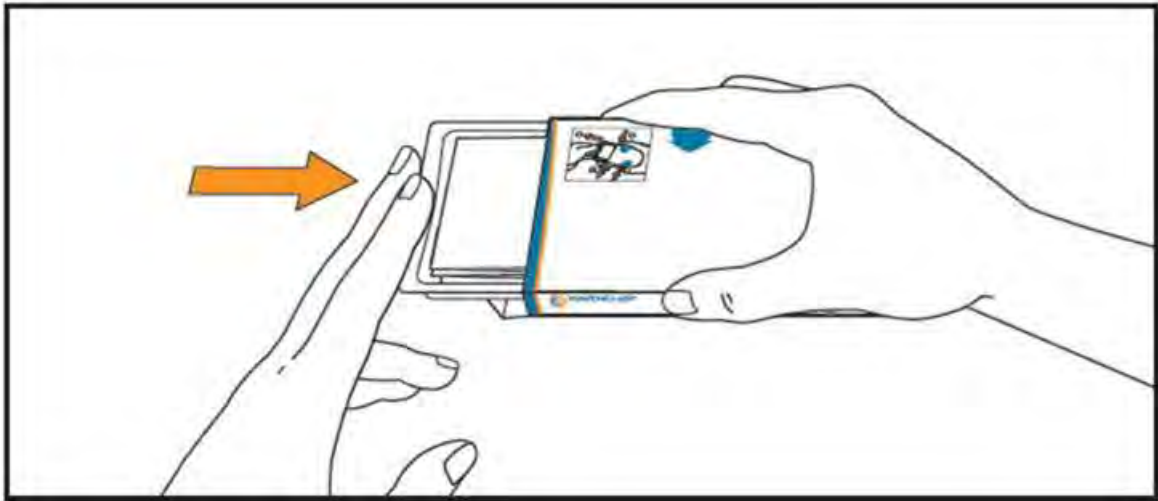
5. Nosta läpipainopakkausta työntämällä sormi laatikossa olevan reiän läpi. Aseta kätesi läpipainopakkauksen alle ja paina 1 tai 2 tablettia kädellesi lääkärin määräämän annoksen mukaisesti.



6. Niele tabletti (tabletit) veden kanssa. Tabletit täytyy niellä kokonaisina eli niitä ei saa pureskella eikä niiden saa antaa sulaa suussa. Minimoi tablettien kosketus ihoon. Varo, ettei tabletti koske nenää, silmiä tai kehon muita osia.



7. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja vedellä.



8. Työnnä laatikko takaisin pakkauksen sisään. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Säilytä tabletteja läpipainopakkauksessa seuraavan annoksen ottamiseen saakka. Älä poista tabletteja etukäteen läpipainopakkauksesta. Älä säilytä tabletteja muussa pakkauksessa.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kladribiinia (multippeliskleroosi) koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon kirjallisuudesta saatavilla olevat tiedot kladribiinin erittymisestä ihmisillä äidinmaitoon, PRAC katsoo, että kladribiinin erittyminen ihmisillä äidinmaitoon on vähintään kohtalaisen mahdollista. PRAC totesi, että kladribiinia (multippeliskleroosi) sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kladribiinia (multippeliskleroosi) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että kladribiinia (multippeliskleroosi) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.