

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

MAVENCLAD 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg kladribina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 64 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete promjera 8,5 mm, s utisnutim „C” na jednoj strani i „10” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

MAVENCLAD je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s visoko aktivnom relapsnom multiplom sklerozom (MS), definiranom na temelju kliničkih ili slikovnih značajki (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju MS-a.

Doziranje

Preporučena kumulativna doza je 3,5 mg/kg tjelesne težine tijekom 2 godine, primijenjena u obliku 1 ciklusa liječenja od 1,75 mg/kg godišnje. Jedan ciklus liječenja sastoji se od 2 tjedna liječenja, jednog na početku prvog mjeseca i jednog na početku drugog mjeseca dotične godine liječenja. Ako zdravstveno stanje to zahtijeva (npr. kako bi se omogućio oporavak limfocita), ciklus liječenja u 2. godini može se odgoditi do 6 mjeseci. Svaki tjedan liječenja sastoji se od 4 ili 5 dana u kojima bolesnik prima 10 mg ili 20 mg (jednu ili dvije tablete) u obliku jedne dnevne doze, ovisno o tjelesnoj težini. Za detaljnije informacije, vidjeti tablice 1 i 2 niže.

Nakon završetka 2 ciklusa liječenja, nije potrebno daljnje liječenje kladribinom tijekom 3. i 4. godine (vidjeti dio 5.1). Ponovno uvođenje terapije nakon 4. godine nije ispitano.

Kriteriji za započinjanje i nastavak terapije

Broj limfocita mora biti:

- normalan prije započinjanja liječenja u 1. godini,
- najmanje 800 stanica/mm³ prije započinjanja liječenja u 2. godini.

Po potrebi se ciklus liječenja u 2. godini može odgoditi do 6 mjeseci kako bi se omogućio oporavak limfocita. Ako je za oporavak potrebno više od 6 mjeseci, bolesnik više ne smije primati tablete kladribina.

Raspodjela doze

Raspodjela ukupne doze tijekom 2 godine liječenja prikazana je u tablici 1. Za neke raspone tjelesne težine broj tableta u prvom i drugom tjednu liječenja može varirati. Primjena peroralnog kladribina u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg nije ispitana.

Tablica 1 Doza kladribina po tjednu liječenja prema tjelesnoj težini bolesnika u svakoj godini liječenja

Raspon tjelesne težine kg	Doza u mg (broj tableta) po tjednu liječenja	
	1. tjedan liječenja	2. tjedan liječenja
40 do < 50	40 mg (4 tablete)	40 mg (4 tablete)
50 do < 60	50 mg (5 tableta)	50 mg (5 tableta)
60 do < 70	60 mg (6 tableta)	60 mg (6 tableta)
70 do < 80	70 mg (7 tableta)	70 mg (7 tableta)
80 do < 90	80 mg (8 tableta)	70 mg (7 tableta)
90 do < 100	90 mg (9 tableta)	80 mg (8 tableta)
100 do < 110	100 mg (10 tableta)	90 mg (9 tableta)
110 i više	100 mg (10 tableta)	100 mg (10 tableta)

Tablica 2 prikazuje kako se ukupni broj tableta u tjednu liječenja raspodjeljuje po pojedinim danima. U svakom tjednu liječenja, preporučuje se dnevne doze kladribina uzimati u razmaku od 24 sata, u približno isto vrijeme svakog dana. Ako se dnevna doza sastoji od dvije tablete, obje se tablete uzimaju zajedno kao jedna doza.

Tablica 2 Broj tableta po danu u tjednu

Ukupni broj tableta u tjednu	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	5. dan
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

Bolesnik mora uzeti propuštenu dozu istog dana, čim se sjeti, prema rasporedu liječenja.

Propuštena doza ne smije se uzeti istovremeno s idućom planiranom dozom sljedećeg dana. U slučaju da propusti dozu, bolesnik mora uzeti propuštenu dozu sljedećeg dana i produljiti tjedan liječenja za taj jedan dan. Ako se propuste dvije uzastopne doze, vrijedi isto pravilo, a taj tjedan liječenja produljuje se za dva dana.

Istodobna primjena drugih peroralnih lijekova

Tijekom ograničenog broja dana primjene kladribina, preporučuje se svaki drugi lijek primijeniti u razmaku od najmanje 3 sata od primjene lijeka MAVENCLAD (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 60 do 89 ml/min), prilagodba doze ne smatra se potrebnom (vidjeti dio 5.2).

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu ustanovljene. Stoga je kladribin kontraindiciran u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze, jer se smatra da je važnost funkcije jetre u eliminaciji kladribina zanemariva (vidjeti dio 5.2).
Zbog nedostatka podataka, ne preporučuje se primjena kladribina u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat > 6).

Starije osobe

Preporučuje se oprez kad se kladribin primjenjuje u starijih bolesnika, s obzirom na moguću veću učestalost smanjene funkcije jetre ili bubrega, istovremenih bolesti i terapija drugim lijekovima.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka MAVENCLAD u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

MAVENCLAD je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete se moraju popiti s vodom i progutati bez žvakanja. Tablete se mogu uzimati neovisno o uzimanju hrane.

Budući da su tablete neobložene, moraju se progutati odmah nakon što se izvade iz blistera i ne smiju se ostaviti izložene na površinama niti smiju biti u dodiru s rukama dulje nego što je potrebno za doziranje. Ako se tableta ostavi na nekoj površini, ili ako se iz blistera izvadi slomljena ili razlomljena tableta, to se područje mora temeljito oprati.

Bolesnik mora imati suhe ruke pri rukovanju tabletama i nakon toga ih mora temeljito oprati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Aktivna kronična infekcija (tuberkuloza ili hepatitis).

Započinjanje liječenja kladribinom u imunokompromitiranih bolesnika, uključujući i bolesnike koji primaju imunosupresivnu ili mijelosupresivnu terapiju (vidjeti dio 4.5).

Aktivna zloćudna bolest.

Umjereno ili teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematološko praćenje

Način djelovanja kladribina usko je povezan sa smanjenjem broja limfocita. Učinak na broj limfocita ovisi o dozi. U kliničkim su ispitivanjima također bila opažena smanjenja broja neutrofila, eritrocita, hematokrita, hemoglobina ili broja trombocita u odnosu na početne vrijednosti, iako su ti parametri obično ostajali unutar granica normalnih vrijednosti.

Ako se kladribin primjenjuje prije ili istodobno s drugim tvarima koje utječu na hematološki profil, mogu se očekivati dodatne hematološke nuspojave (vidjeti dio 4.5).

Broj limfocita mora se odrediti:

- prije započinjanja liječenja u 1. godini,
- prije započinjanja liječenja u 2. godini,
- 2 i 6 mjeseci nakon početka liječenja u svakoj godini liječenja. Ako broj limfocita bude manji od 500 stanica/mm³, potrebno ga je aktivno pratiti sve dok se vrijednosti ponovno ne povise.

Za odluke o liječenju s obzirom na broj limfocita u bolesnika, vidjeti dio 4.2 i odlomak „Infekcije” niže.

Infekcije

Kladribin može oslabiti imunosnu obranu tijela i može povećati vjerojatnost infekcija. Tijekom liječenja lijekom MAVENCLAD uočene su ozbiljne, teške i oportunističke infekcije, uključujući događaje sa smrtnim ishodom. Prije uvođenja kladribina moraju se isključiti HIV-infekcija, aktivna tuberkuloza i aktivni hepatitis (vidjeti dio 4.3).

Mogu se aktivirati latentne infekcije, uključujući tuberkulozu i hepatitis. Stoga se prije početka terapije, i u 1. godini i u 2. godini, mora provesti probir na latentne infekcije, osobito tuberkulozu te hepatitis B i C. Početak liječenja lijekom MAVENCLAD potrebno je odgoditi sve dok se infekcija primjereno ne izliječi.

Odglašanje početka primjene kladribina potrebno je razmotriti i u bolesnika s akutnom infekcijom sve dok infekcija ne bude potpuno pod kontrolom.

Preporučuje se osobita pozornost kod bolesnika koji nikad nisu bili izloženi virusu varicella zoster. Prije početka terapije kladribinom, preporučuje se ciječiti bolesnike negativne na protutijela. Početak liječenja lijekom MAVENCLAD mora se odgoditi za 4 do 6 tjedana kako bi se omogućilo cjepivu da postigne puni učinak.

Incidencija herpes zostera bila je povećana u bolesnika koji su uzimali kladribin. Ako broj limfocita padne ispod 200 stanica/mm³, potrebno je razmotriti profilaksu protiv herpesa sukladno lokalnoj standardnoj praksi za vrijeme limfopenije 4. stupnja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike s brojem limfocita manjim od 500 stanica/mm³ potrebno je aktivno pratiti zbog znakova i simptoma koji ukazuju na infekcije, osobito herpes zoster. Ako se pojave takvi znakovi i simptomi, potrebno je započeti antiinfektivno liječenje prema kliničkim indikacijama. Može se razmotriti prekid ili odgoda primjene lijeka MAVENCLAD dok se infekcija potpuno ne povuče.

U bolesnika koji su liječeni različitim terapijskim režimima zbog leukemije vlasastih stanica uz parenteralni kladribin zabilježeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML).

Iako uz primjenu tableta kladribina nije zabilježen niti jedan slučaj PML-a, prije početka liječenja tabletama kladribina potrebno je napraviti početno snimanje magnetskom rezonancijom (MR) (obično unutar 3 mjeseca).

Zloćudne bolesti

U kliničkim ispitivanjima opaženo je da su se zloćudne bolesti javljale češće u bolesnika liječenih kladribinom nego u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8).

MAVENCLAD je kontraindiciran u bolesnika s MS-om koji imaju aktivnu zloćudnu bolest (vidjeti dio 4.3). U bolesnika koji su prije imali zloćudnu bolest, za svakog pojedinog bolesnika prije početka liječenja treba provesti procjenu koristi i rizika. Bolesnicima liječenima kladribinom treba savjetovati da se pridržavaju standardnih smjernica za probir na rak.

Funkcija jetre

U bolesnika liječenih lijekom MAVENCLAD manje je često zabilježeno oštećenje funkcije jetre, uključujući i ozbiljne slučajeve.

Prije započinjanja terapije lijekom MAVENCLAD potrebno je uzeti detaljnu anamnezu o prethodnim epizodama oštećenja funkcije jetre drugim lijekovima ili o postojećim poremećajima jetrene funkcije. Prije početka terapije u 1. i 2. godini bolesnicima treba odrediti razine aminotransferaza, alkalne fosfataze i ukupnog bilirubina u serumu. Tijekom liječenja treba pratiti vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina ovisno o kliničkim znakovima i simptomima.

Ako se u bolesnika pojave klinički znakovi, neobjašnjiv porast vrijednosti jetrenih enzima ili simptomi koji upućuju na poremećaj funkcije jetre (npr. neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksija ili žutica i/ili tamna boja mokraće), odmah se moraju izmjeriti transaminaze i ukupni bilirubin u serumu. Liječenje lijekom MAVENCLAD treba po potrebi privremeno ili trajno prekinuti.

Kontracepcija

Prije početka liječenja i u 1. godini i u 2. godini, žene reproduktivne dobi i muškarce koji bi mogli začeti dijete potrebno je savjetovati o mogućnosti ozbiljnog rizika za fetus i potrebi za učinkovitom kontracepcijom (vidjeti dio 4.6).

Žene reproduktivne dobi moraju spriječiti trudnoću korištenjem učinkovite kontracepcije tijekom liječenja kladribinom i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.5).

Muški bolesnici moraju primijeniti mjere opreza kako bi spriječili trudnoću partnerice tijekom liječenja kladribinom i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze.

Transfuzije krvi

U bolesnika kojima je potrebna transfuzija krvi, preporučuje se zračenje staničnih sastavnica krvi prije primjene kako bi se spriječila bolest presatka protiv primatelja povezana s transfuzijom. Predlaže se savjetovanje s hematologom.

Prebacivanje s liječenja i na liječenje kladribinom

U bolesnika koji su prethodno bili liječeni imunomodulatornim ili imunosupresivnim lijekovima, potrebno je razmotriti način djelovanja i trajanje učinka tog drugog lijeka prije početka liječenja. Također je potrebno uzeti u obzir mogući aditivni učinak na imunosni sustav kad se takvi lijekovi primjenjuju nakon liječenja (vidjeti dio 4.5).

Prilikom prebacivanja s nekog drugog lijeka za MS, potrebno je napraviti početni MR (vidi odlomak „Infekcije” gore).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se primjena kladribina u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat > 6) (vidjeti dio 4.2).

Sorbitol

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ovaj lijek sadrži hidroksipropilbetadeks, koji može biti pogodan za stvaranje kompleksa s drugim lijekovima, što može dovesti do povećane bioraspoloživosti takvog lijeka (osobito lijekova s niskom topljivošću). Stoga se tijekom ograničenog broja dana primjene kladribina preporučuje svaki drugi peroralni lijek primijeniti u razmaku od najmanje 3 sata od primjene lijeka MAVENCLAD.

Imunosupresivni lijekovi

Uvođenje liječenja kladribinom kontraindicirano je u imunokompromitiranih bolesnika, uključujući bolesnike koji trenutno primaju imunosupresivnu ili mijelosupresivnu terapiju, npr. metotreksatom, ciklofosfamidom, ciklosporinom ili azatioprinom, ili dugotrajno uzimaju kortikosteroide, zbog rizika od aditivnih učinaka na imunosni sustav (vidjeti dio 4.3).

Tijekom liječenja kladribinom može se primijeniti akutna kratkotrajna terapija sistemskim kortikosteroidima.

Drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti

Primjena kladribina s interferonom beta povećava rizik od limfopenije. Sigurnost i djelotvornost kladribina u kombinaciji s drugim liječenjima koja mijenjaju tijek bolesti za MS nisu ustanovljene. Ne preporučuje se istodobna primjena.

Hematotoksični lijekovi

Zbog smanjenja broja limfocita izazvanog kladribinom, mogu se očekivati dodatne hematološke nuspojave ako se kladribin primijeni prije ili istodobno s drugim tvarima koje utječu na hematološki profil (npr. karbamazepin). U takvim se slučajevima preporučuje pažljivo praćenje hematoloških parametara.

Živa ili živa atenuirana cjepiva

Liječenje se ne smije započeti unutar 4 do 6 tjedana nakon cijepljenja živim ili živim atenuiranim cjepivima zbog rizika od infekcije izazvane aktivnim cjepivom. Potrebno je izbjegavati cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima tijekom i nakon liječenja kladribinom, dokle god broj bijelih krvnih stanica u bolesnika nije unutar granica normale.

Jaki inhibitori prijenosnika ENT1, CNT3 i BCRP

Na razini apsorpcije kladribina, čini se da je protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP ili *ATP-binding cassette sub-family G member 2*, ABCG2) jedini vjerojatan put klinički značajne interakcije. Inhibicija BCRP-a u probavnom traktu može povećati bioraspoloživost peroralnog kladribina i sistemsku izloženost kladribinu. Poznati inhibitori BCRP-a, koji mogu promijeniti farmakokinetiku supstrata BCRP-a za 20 % *in vivo*, uključuju eltrombopag.

In vitro ispitivanja pokazuju da je kladribin supstrat jednog ekvibrativnog (ENT1) i jednog koncentrativnog (CNT3) nukleozidnog prijenosnog proteina. Sukladno tome, jaki inhibitori prijenosnika ENT1 i CNT3, kao što su dilazep, nifedipin, nimodipin, cilostazol, sulindak ili rezerpin teoretski mogu promijeniti bioraspoloživost, unutarstaničnu raspodjelu i eliminaciju kladribina putem bubrega. Međutim, neto učinke u smislu mogućih promjena izloženosti kladribinu teško je predvidjeti.

Iako klinička važnost takvih interakcija nije poznata, preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu jakih inhibitora ENT1, CNT3 ili BCRP tijekom 4 do 5 dana liječenja kladribinom. Ako to nije moguće, potrebno je razmotriti odabir alternativnih lijekova za istodobnu primjenu koji ili nemaju, ili imaju minimalna svojstva inhibicije prijenosnika ENT1, CNT3 ili BCRP. Ako to nije moguće, preporučuju se sniženje doze na najnižu nužnu dozu lijekova koji sadrže ove spojeve, primjena s vremenskim razmakom i pažljivo praćenje bolesnika.

Jaki induktori prijenosnika BCRP i P-glikoproteina

Učinci jakih induktora efluksnih prijenosnika BCRP i P-glikoproteina (P-gp) na bioraspoloživost i raspored kladribina nisu formalno ispitani. Potrebno je razmotriti moguće smanjenje izloženosti kladribinu ako se istodobno primjenjuju jaki induktori prijenosnika BCRP (npr. kortikosteroidi) ili P-gp (npr. rifampicin, gospina trava).

Hormonski kontraceptivi

Istodobna primjena kladribina s oralnim hormonskim kontraceptivima (etinilestradiol i levonorgestrel) nije pokazala klinički značajnu farmakokinetičku interakciju s kladribinom. Stoga se ne očekuje da će istodobna primjena kladribina smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.6).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Prije početka liječenja i u 1. godini i u 2. godini, žene reproduktivne dobi i muškarce koji bi mogli začeti dijete potrebno je savjetovati o mogućnosti ozbiljnog rizika za fetus i potrebi za učinkovitom kontracepcijom.

U žena reproduktivne dobi, trudnoća se mora isključiti u 1. godini i u 2. godini prije početka liječenja lijekom MAVENCLAD te spriječiti korištenjem učinkovite kontracepcije tijekom liječenja kladribinom i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze. Žene koje zatrudne tijekom terapije lijekom MAVENCLAD moraju prekinuti liječenje.

Budući da kladribin ometa sintezu DNA, mogu se očekivati štetni učinci na gametogenezu u ljudi (vidjeti dio 5.3). Stoga, muški bolesnici moraju primijeniti mjere opreza kako bi spriječili trudnoću u partnerice tijekom liječenja kladribinom i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze.

Trudnoća

Iskustvo u ljudi s primjenom drugih tvari koje inhibiraju sintezu DNA ukazuje na to da bi kladribin mogao prouzročiti kongenitalne malformacije ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

MAVENCLAD je kontraindiciran u trudnica (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ograničeni podaci iz prijava slučajeva pokazali su da se kladribin izlučuje u majčino mlijeko. Količina još nije dobro utvrđena. Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojene dojenčadi, dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja lijekom MAVENCLAD i 1 tjedan nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

U miševa nije bilo učinaka na plodnost ili reproduktivnu funkciju potomstva. Međutim, bili su opaženi testikularni učinci u miševa i majmuna (vidjeti dio 5.3).

Budući da kladribin ometa sintezu DNA, mogu se očekivati štetni učinci na gametogenezu u ljudi. Stoga muški bolesnici moraju primijeniti mjere opreza kako bi spriječili trudnoću svoje partnerice tijekom liječenja kladribinom i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze (vidjeti gore).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

MAVENCLAD ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Klinički najznačajnije nuspojave su limfopenija (25,6 %) i herpes zoster (3,0 %). Incidencija herpes zostera bila je viša tijekom razdoblja limfopenije 3. ili 4. stupnja (< 500 do 200 stanica/mm³ ili < 200 stanica/mm³) u usporedbi s razdobljem kad bolesnici nisu imali limfopeniju 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave opisane u niže navedenom popisu utvrđene su na temelju objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja MS-a u kojima se peroralni kladribin primjenjivao kao monoterapija u kumulativnoj dozi od 3,5 mg/kg. Baza sigurnosnih podataka iz ovih ispitivanja uključuje 923 bolesnika. Nuspojave zabilježene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet označene su zvjezdicom[*].

U daljnjem tekstu primjenjuju se sljedeće definicije za opis učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Često: oralni herpes, herpes zoster koji zahvaća dermatome
Vrlo rijetko: tuberkuloza (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često: limfopenija
Često: smanjenje broja neutrofila

Poremećaji imunološkog sustava

Često: preosjetljivost*, uključujući svrbež, urtikariju, osip i rijetke slučajeve angioedema

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: oštećenje funkcije jetre*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip, alopecija

Opis odabranih nuspojava

Limfopenija

U kliničkim ispitivanjima, 20 % do 25 % bolesnika liječenih kumulativnom dozom kladribina od 3,5 mg/kg tijekom 2 godine u monoterapiji razvilo je prolaznu limfopeniju 3. ili 4. stupnja. Limfopenija 4. stupnja bila je opažena u manje od 1 % bolesnika. Najveći udio bolesnika s limfopenijom 3. ili 4. stupnja bio je opažen 2 mjeseca nakon prve doze kladribina u svakoj godini (4,0 % i 11,3 % bolesnika s limfopenijom 3. stupnja u 1. odnosno 2. godini te 0 % i 0,4 % bolesnika s limfopenijom 4. stupnja u 1. odnosno 2. godini). U većine se bolesnika očekuje oporavak do normalnog broja limfocita ili limfopenije 1. stupnja unutar 9 mjeseci.

Da bi se smanjio rizik od teške limfopenije, broj limfocita mora se odrediti prije, tijekom i nakon liječenja kladribinom (vidjeti dio 4.4) i moraju se slijediti strogi kriteriji za započinjanje i nastavak liječenja kladribinom (vidjeti dio 4.2).

Zloćudne bolesti

U kliničkim ispitivanjima i tijekom dugotrajnog praćenja bolesnika liječenih kumulativnom dozom peroralnog kladribina od 3,5 mg/kg opaženo je da se zloćudne bolesti događaju češće u bolesnika liječenih kladribinom (10 događaja na 3414 bolesnik-godina [0,29 događaja na 100 bolesnik-godina]) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3 događaja na 2022 bolesnik-godine [0,15 događaja na 100 bolesnik-godina]) (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih kumulativnom dozom peroralnog kladribina od 3,5 mg/kg opaženo je da se preosjetljivost češće događa u bolesnika liječenih kladribinom (11,8 %) nego u bolesnika koji su primali placebo (8,4 %). Događaji ozbiljne preosjetljivosti uočeni su u 0,3 % bolesnika liječenih kladribinom i ni u jednog bolesnika koji je primao placebo. Događaji preosjetljivosti doveli su do prekida liječenja u 0,4 % bolesnika liječenih kladribinom i 0,3 % bolesnika koji su primali placebo.

Oštećenje funkcije jetre

Tijekom iskustva nakon stavljanja lijeka u promet manje često je zabilježeno oštećenje funkcije jetre, uključujući ozbiljne slučajeve i slučajeve koji su doveli do prekida liječenja, vremenski povezano s primjenom lijeka MAVENCLAD.

Prolazna povišenja vrijednosti serumskih transaminaza obično su bila više od peterostruko veća od gornje granice normale (GGN). Opaženi su i izolirani slučajevi prolaznih povišenja serumskih transaminaza i do 40 puta iznad GGN-a i/ili simptomatskog hepatitisa s prolaznim povišenjima bilirubina i žuticom.

Vrijeme do pojave tih znakova bilo je različito, a većina slučajeva dogodila se unutar 8 tjedana nakon prve kure liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem peroralnim kladribinom je ograničeno. Poznato je da je limfopenija ovisna o dozi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Preporučuje se osobito pažljivo praćenje hematoloških parametara u bolesnika koji su bili izloženi predoziranju kladribinom.

Nema poznatog određenog antidota za predoziranje kladribinom. Liječenje se sastoji od pažljivog promatranja i uvođenja odgovarajućih potpornih mjera. Možda će biti potrebno razmotriti prekid primjene lijeka MAVENCLAD. Zbog brze i opsežne distribucije unutar stanica i tkiva, kladribin se hemodijalizom najvjerojatnije neće ukloniti u značajnoj mjeri.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA40

Mehanizam djelovanja

Kladribin je nukleozidni analog deoksiadenozina. Supstitucija klorom u purinskom prstenu štiti kladribin od razgradnje adenozin deaminazom, što produljuje vrijeme boravka proliječka kladribina unutar stanica. Slijedi fosforilacija kladribina do njegovog aktivnog trifosfatnog oblika, 2-klorodeoksiadenozin-trifosfata (Cd-ATP), koja se osobito učinkovito odvija u limfocitima, zbog toga što prirodno sadrže višu razinu deoksicitidin kinaze (DCK) i relativno nisku razinu 5'-nukleotidaze (5'-NTaze). Visoki omjer DCK i 5'-NTaze pogoduje nakupljanju Cd-ATP-a, što limfocite čini osobito osjetljivima na staničnu smrt. Ostale stanice koje potječu iz koštane srži su, zbog nižeg omjera DCK/5'-NTaze, manje ugrožene nego limfociti. DCK je enzim koji ograničava brzinu konverzije proliječka kladribina u njegov aktivni trifosfatni oblik, što dovodi do selektivne deplecije i onih T i B stanica koje se dijele i onih koje se ne dijele.

Primarni mehanizam djelovanja Cd-ATP-a koji dovodi do apoptoze izravno i neizravno djeluje na sintezu DNA i funkciju mitohondrija. U stanicama koje se dijele, Cd-ATP ometa sintezu DNA putem inhibicije ribonukleotid reduktaze i natječe se s deoksiadenozin-trifosfatom za ugradnju u DNA pomoću DNA polimeraza. U stanicama koje miruju, kladribin uzrokuje prekide u jednostrukom lancu DNA, brzu potrošnju nikotinamid adenin dinukleotida, depleciju ATP-a i staničnu smrt. Postoje dokazi da kladribin također može uzrokovati izravnu apoptozu, i onu koja ovisi i onu koja ne ovisi o kaspazi, putem oslobađanja citokroma c i čimbenika indukcije apoptoze u citosol stanica koje se ne dijele.

Patologija MS-a uključuje kompleksan lanac događaja u kojem različite vrste imunosnih stanica, uključujući autoreaktivne T i B stanice, igraju ključnu ulogu. Mehanizam kojim kladribin postiže svoje terapijske učinke kod MS-a nije u potpunosti objašnjen, ali smatra se da njegov pretežni utjecaj na B i T limfocite prekida kaskadu glavnih imunosnih događaja kod MS-a.

Razlike u razini ekspresije DCK i 5'-NTaze između podvrsta imunosnih stanica mogu objasniti razlike u osjetljivosti imunosnih stanica na kladribin. Zbog tih razina ekspresije, imunosne stanice odgovorne za urođeni imunitet manje su zahvaćene nego imunosne stanice zadužene za stečen imunitet.

Farmakodinamički učinci

Pokazalo se da kladribin ima dugotrajne učinke tako što ciljano djeluje prvenstveno na limfocite i autoimune procese uključene u patofiziologiju MS-a.

U ispitivanjima je najveći udio bolesnika s limfopenijom 3. ili 4. stupnja (< 500 do 200 stanica/mm³ ili < 200 stanica/mm³) bio opažen 2 mjeseca nakon prve doze kladribina u svakoj godini, što ukazuje na vremenski raskorak između koncentracije kladribina u plazmi i maksimalnog hematološkog učinka.

U kliničkim ispitivanjima, podaci o predloženoj kumulativnoj dozi od 3,5 mg/kg tjelesne težine pokazuju postupno poboljšanje medijana broja limfocita sve do normalnog raspona u 84. tjednu nakon prve doze kladribina (približno 30 tjedana nakon zadnje doze kladribina). Broj limfocita u više od 75 % bolesnika vratio se u normalan raspon do 144. tjedna nakon prve doze kladribina (približno 90 tjedana nakon zadnje doze kladribina).

Liječenje peroralnim kladribinom dovodi do brzog smanjenja broja cirkulirajućih CD4+ i CD8+ T stanica. CD8+ T stanice pokazuju manje izraženo smanjenje broja i brži oporavak nego CD4+ T stanice, što dovodi do privremeno smanjenog omjera CD4 i CD8 stanica. Kladribin smanjuje broj CD19+B stanica i CD16+/CD56+ stanica prirodnih ubojica, koje se također brže oporavljaju nego CD4+ T stanice.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Relapsno-remitirajući MS

Djelotvornost i sigurnost peroralnog kladribina bile su procijenjene u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (CLARITY) u 1326 bolesnika s relapsno-remitirajućom MS-om. Ciljevi ispitivanja bili su procijeniti djelotvornost kladribina naspram placeba u smanjenju anualizirane stope relapsa (engl. *annualised relapse rate*, ARR) (primarna mjera ishoda), usporavanju napredovanja onesposobljenosti i smanjenju aktivnih lezija mjerenih MR-om.

Bolesnici su primili placebo (n = 437) ili kumulativnu dozu kladribina od 3,5 mg/kg (n = 433) ili 5,25 mg/kg tjelesne težine (n = 456) tijekom 96-tjednog (2 godine) trajanja ispitivanja u 2 ciklusa liječenja. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primila 3,5 mg/kg kumulativne doze primili su prvi ciklus liječenja u 1. i 5. tjednu prve godine, a drugi ciklus liječenja u 1. i 5. tjednu druge godine. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primila 5,25 mg/kg kumulativne doze primili su dodatno liječenje u 9. i 13. tjednu prve godine. Većina bolesnika u skupini koja je primila placebo (87,0 %) i terapijskim skupinama koje su primile kladribin u dozi od 3,5 mg/kg (91,9 %) i dozi od 5,25 mg/kg (89,0 %) završili su punih 96 tjedana ispitivanja.

Bolesnici su trebali imati najmanje 1 relaps u prethodnih 12 mjeseci. Medijan dobi cijele populacije u ispitivanju bio je 39 godina (raspon od 18 do 65 godina), a omjer žena i muškaraca bio je približno 2:1. Srednja vrijednost trajanja MS-a prije uključanja u ispitivanje iznosila je 8,7 godina, a medijan neurološke onesposobljenosti na početku ispitivanja prema rezultatima Kurtzkeove proširene ljestvice statusa onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) u svim terapijskim skupinama iznosio je 3,0 (raspon od 0 do 6,0). Više od dvije trećine ispitanika prethodno nije bilo liječeno zbog MS-a lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (engl. *disease-modifying drugs*, DMD). Preostali bolesnici bili su prethodno liječeni bilo interferonom beta-1a, interferonom beta-1b, glatiramer acetatom ili natalizumabom.

Bolesnici s relapsno-remitirajućim MS-om koji su primili kladribin u dozi od 3,5 mg/kg pokazali su statistički značajno poboljšanje u anualiziranoj stopi relapsa, udjelu bolesnika bez relapsa tijekom 96 tjedana, udjelu bolesnika bez postojane onesposobljenosti tijekom 96 tjedana i vremenu do 3-mjesečne progresije onesposobljenosti prema EDSS-u u usporedbi s bolesnicima koji su primili placebo (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3 Klinički ishodi u ispitivanju CLARITY (96 tjedana)

Parametar	Placebo (n = 437)	Kumulativna doza kladribina	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Anualizirana stopa relapsa (95 % CI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Relativno smanjenje (kladribin naspram placebo)		57,6 %	54,5 %
Udio bolesnika bez relapsa tijekom 96 tjedana	60,9 %	79,7 %	78,9 %
Vrijeme do 3-mjesečne progresije prema EDSS-u, 10. percentila (mjeseci)	10,8	13,6	13,6
Omjer hazarda (95 % CI)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 u usporedbi s placebom

Osim toga, terapijska skupina koja je primila kladribin u dozi od 3,5 mg/kg bila je statistički značajno superiornija skupini koja je primila placebo s obzirom na broj i relativno smanjenje T1 Gd+ lezija, aktivnih T2 lezija i kombiniranih jedinstvenih lezija kako je dokazano MR snimkama mozga tijekom svih 96 tjedana ispitivanja. Bolesnici koji su uzimali kladribin imali su, u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, 86 %-tno relativno smanjenje srednje vrijednosti broja T1 Gd+ lezija (prilagođena srednja vrijednost broja za skupinu koja je primila kladribin u dozi od 3,5 mg/kg i skupinu koja je primila placebo iznosila je 0,12 odnosno 0,91), 73 %-tno relativno smanjenje srednje vrijednosti broja aktivnih T2 lezija (prilagođena srednja vrijednost broja za skupinu koja je primila kladribin u dozi od 3,5 mg/kg i skupinu koja je primila placebo iznosila je 0,38 odnosno 1,43) te 74 %-tno relativno smanjenje srednje vrijednosti broja kombiniranih jedinstvenih lezija po bolesniku po snimci (prilagođena srednja vrijednost broja za skupinu koja je primila kladribin u dozi od 3,5 mg/kg i skupinu koja je primila placebo iznosila je 0,43 odnosno 1,72) (p < 0,001 za sva 3 MR ishoda).

Post hoc analiza vremena do potvrđene 6-mjesečne progresije prema EDSS-u pokazala je 47 %-tno smanjenje rizika od progresije onesposobljenosti u skupini koja je primila kladribin u dozi od 3,5 mg/kg u usporedbi sa skupinom koja je primila placebo (omjer hazarda = 0,53; 95 % CI [0,36; 0,79], p < 0,05); u skupini koja je primila placebo, 10. percentila postignuta je nakon 245. dana te uopće nije bila postignuta tijekom trajanja ispitivanja u skupini koja je primila kladribin u dozi od 3,5 mg/kg.

Kako je prikazano u tablici 3 gore, više kumulativne doze nisu donijele nikakvu klinički značajnu korist, ali su bile povezane s većom incidencijom limfopenije ≥ 3. stupnja (44,9 % u skupini koja je primila 5,25 mg/kg naspram 25,6 % u skupini koja je primila 3,5 mg/kg).

Bolesnici koji su završili ispitivanje CLARITY mogli su biti uključeni u ispitivanje CLARITY Extension. U tom produžetku ispitivanja, 806 bolesnika primilo je placebo ili kumulativnu dozu kladribina od 3,5 mg/kg (u režimu sličnom onom koji se koristio u ispitivanju CLARITY) tijekom 96-tjedana ispitivanja. Primarni cilj ovog ispitivanja bio je ispitati sigurnost, dok su mjere ishoda djelotvornosti bile eksplorativne.

Značaj učinka na smanjenje učestalosti relapsa i usporavanje napredovanja onesposobljenosti u bolesnika koji su primili dozu od 3,5 mg/kg tijekom 2 godine održana je 3. i 4. godine (vidjeti dio 4.2).

Djelotvornost u bolesnika s visoko aktivnom bolešću

U bolesnika s visoko aktivnom bolešću liječenih peroralnim kladribinom u preporučenoj kumulativnoj dozi od 3,5 mg/kg provedene su *post hoc* analize djelotvornosti po podskupinama. One su uključivale:

- bolesnike s 1 relapsom u prethodnoj godini i najmanje 1 T1 Gd+ lezijom ili 9 ili više T2 lezija, dok su uzimali terapiju drugim DMD-ovima,
- bolesnike s 2 ili više relapsa u prethodnoj godini, bez obzira na to jesu li ili nisu bili liječeni DMD-ovima.

U analizama podataka iz ispitivanja CLARITY, opažen je dosljedan terapijski učinak na relapse, uz anualiziranu stopu relapsa u rasponu od 0,16 do 0,18 u skupinama koje su primale kladribin i 0,47 do 0,50 u skupini koja je primala placebo ($p < 0,0001$). U usporedbi s ukupnom populacijom, veći je učinak bio opažen u vremenu do 6-mjesečne postojane onesposobljenosti, u kojem je kladribin smanjio rizik od napredovanja onesposobljenosti za 82 % (omjer hazarda = 0,18; 95 % CI [0,07; 0,47]). Za placebo je 10. percentila za napredovanje onesposobljenosti bila postignuta između 16. i 23. tjedna, dok u skupinama koje su primale kladribin nije bila postignuta tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

Sekundarno progresivni MS s relapsima

Potporno ispitivanje u bolesnika liječenih kladribinom kao dodatnom terapijom uz interferon beta naspram placeba + interferon beta također je uključilo ograničeni broj bolesnika sa sekundarnim progresivnim MS-om (26 bolesnika). U ovih bolesnika, liječenje kladribinom u dozi od 3,5 mg/kg dovelo je do smanjenja anualizirane stope relapsa u usporedbi s placebom (0,03 naspram 0,30, omjer rizika: 0,11, $p < 0,05$). Nije bilo razlike u anualiziranoj stopi relapsa između bolesnika s relapsno-remitirajućim MS-om i bolesnika sa sekundarno progresivnim MS-om s relapsima. Učinak na napredovanje onesposobljenosti nije se moglo pokazati ni u jednoj podskupini.

Bolesnici sa sekundarno progresivnim MS-om bili su isključeni iz ispitivanja CLARITY. Međutim, *post hoc* analiza miješane kohorte koja je uključila bolesnike iz ispitivanja CLARITY i ONWARD, definirane početnim EDSS rezultatom $\geq 3,5$ koji se koristio kao zamjena za sekundarno progresivni MS, pokazala je slično smanjenje anualizirane stope relapsa u usporedbi s bolesnicima s EDSS rezultatom manjim od 3.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka MAVENCLAD u svim podskupinama pedijatrijske populacije za multiplu sklerozu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kladribin je prolijek koji mora biti fosforiliran unutar stanice da bi postao biološki aktivan. Farmakokinetika kladribina ispitivala se nakon peroralne i intravenske primjene u bolesnika s MS-om i bolesnika sa zloćudnim bolestima te u *in vitro* sustavima.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, kladribin se brzo apsorbina. Primjena 10 mg kladribina rezultirala je srednjom vrijednošću $C_{\max}$ kladribina u rasponu od 22 do 29 ng/ml te odgovarajućom srednjom vrijednošću AUC u rasponu od 80 do 101 ng•h/ml (aritmetičke srednje vrijednosti iz raznih ispitivanja).

Kad se peroralni kladribin davao natašte, medijan $T_{\max}$ iznosio je 0,5 h (raspon od 0,5 do 1,5 sati). Kad se primjenjivao s obrokom bogatim mastima, apsorpcija kladribina bila je usporena (medijan $T_{\max}$ 1,5 h, raspon od 1 do 3 h), a $C_{\max}$ je bio snižen za 29 % (na temelju geometrijske srednje vrijednosti), dok je AUC ostao nepromijenjen. Bioraspoloživost 10 mg peroralnog kladribina iznosila je približno 40 %.

Distribucija

Volumen distribucije je velik, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tkiva i ulazak u stanice. Ispitivanja su otkrila da je srednja vrijednost volumena distribucije kladribina u rasponu od 480 do 490 l. Vežanje kladribina za proteine plazme je 20 % i ne ovisi o koncentraciji u plazmi.

Raspodjelu kladribina kroz biološke membrane olakšavaju razni prijenosni proteini, uključujući ENT1, CNT3 i BCRP.

In vitro ispitivanja pokazuju da je efluks kladribina samo minimalno povezan s P-gp-om. Ne očekuju se klinički značajne interakcije s inhibitorima P-gp-a. Moguće posljedice indukcije P-gp-a na bioraspoloživost kladribina nisu formalno ispitane.

In vitro ispitivanja pokazala su zanemariv ulazak kladribina u ljudske hepatocite posredovan prijenosnicima.

Kladribin može prodrijeti kroz krvno-moždanu barijeru. Malo ispitivanje u onkoloških bolesnika pokazalo je da je omjer koncentracije u cerebrospinalnom likvoru i plazmi približno 0,25.

Kladribin i/ili njegovi fosforilirani metaboliti znatno se nakupljaju i zadržavaju u ljudskim limfocitima. *In vitro* je otkriveno da je omjer unutarstaničnog naspram izvanstaničnog nakupljanja oko 30 do 40 već nakon 1 sata izloženosti kladribinu.

Biotransformacija

Metabolizam kladribina bio je ispitan u bolesnika s MS-om nakon primjene jedne tablete od 10 mg i jednokratne intravenske doze od 3 mg. I nakon peroralne i nakon intravenske primjene, ishodišni spoj kladribina bio je glavna sastavnica prisutna u plazmi i mokraći. Metabolit 2-kloroadenin bio je metabolit s malim udjelom i u plazmi i u mokraći, npr. odgovoran za samo $\leq 3\%$ izloženosti ishodišnom lijeku u plazmi nakon peroralne primjene. Drugi su se metaboliti mogli pronaći u plazmi i mokraći samo u tragovima.

U jetrenim sustavima *in vitro* opažen je zanemariv metabolizam kladribina (najmanje je 90 % bio neizmijenjen kladribin).

Kladribin nije važan supstrat enzima citokroma P450 i ne pokazuje značajan potencijal djelovanja kao inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. Ne očekuje se da će inhibicija ovih enzima ili genskih polimorfizama (npr. CYP2D6, CYP2C9 ili CYP2C19) rezultirati klinički značajnim učincima na farmakokinetiku kladribina ili izloženost kladribinu. Kladribin nema klinički značajan induksijski učinak na enzime CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4.

Nakon ulaska u ciljne stanice, DCK (kao i deoksigvanozin kinaza u mitohondrijima) fosforilira kladribin u kladribin-monofosfat (Cd-AMP). Cd-AMP se dalje fosforilira u kladribin-difosfat (Cd-ADP) i kladribin-trifosfat (Cd-ATP). Defosforilaciju i deaktivaciju Cd-AMP-a katalizira citoplazmatska 5'-NTaza. U ispitivanju unutarstanične farmakokinetike Cd-AMP-a i Cd-ATP-a u bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom, razine Cd-ATP-a bile su približno upola niže od razine Cd-AMP-a.

Unutarstanični poluvijek Cd-AMP-a iznosio je 15 sati. Unutarstanični poluvijek Cd-ATP-a iznosio je 10 sati.

Eliminacija

Na temelju objedinjenih podataka populacijske farmakokinetike iz različitih ispitivanja, medijan vrijednosti eliminacije iznosio je 22,2 l/h za bubrežni klirens i 23,4 l/h za nebubrežni klirens. Bubrežni klirens bio je veći od brzine glomerularne filtracije, što ukazuje na aktivnu tubularnu sekreciju kladribina.

Dio eliminacije kladribina koji se ne odvija putem bubrega (približno 50%) sastoji se od zanemarljivog jetrenog metabolizma i opsežne unutarstanične distribucije te zadržavanja aktivnog oblika kladribina (Cd-ATP) unutar ciljnog unutarstaničnog odjeljka (tj. limfocita) i naknadne eliminacije unutarstaničnog Cd-ATP-a sukladno životnom ciklusu i putevima eliminacije u tim stanicama.

Procijenjeni terminalni poluvijek u tipičnog bolesnika prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi iznosi približno 1 dan. To, međutim, ne dovodi do nakupljanja lijeka nakon doziranja jedanput dnevno jer je ovaj poluvijek zaslužen samo za mali udio AUC-a.

Doza i ovisnost o vremenu

Nakon peroralne primjene kladribina u rasponu doza od 3 do 20 mg, C_{max} i AUC povećavali su se proporcionalno dozi, što ukazuje na to da procesi ograničene brzine ili kapaciteta ne utječu na apsorpciju peroralne doze do 20 mg.

Nije opaženo značajno nakupljanje koncentracije kladribina u plazmi nakon ponovljenih doza. Nema pokazatelja da bi se farmakokinetika kladribina mogla promijeniti na način ovisan o vremenu nakon ponovljene primjene.

Posebne populacije

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se procijenila farmakokinetika kladribina u starijih osoba ili pedijatrijskih bolesnika s MS-om ili u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Analiza populacijske kinetike nije pokazala da dob (u rasponu od 18 do 65 godina) ili spol utječu na farmakokinetiku kladribina.

Oštećenje funkcije bubrega

Pokazalo se da bubrežni klirens kladribina ovisi o klirensu kreatinina. Na temelju analize populacijske farmakokinetike koja je uključila bolesnike s normalnom funkcijom bubrega i blagim oštećenjem funkcije bubrega, očekuje se umjereno smanjenje ukupnog klirensa u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{CR} = 60$ ml/min), koje dovodi do povećanja izloženosti za 25 %.

Oštećenje funkcije jetre

Smatra se da funkcija jetre ima zanemarivu ulogu u eliminaciji kladribina.

Farmakokinetičke interakcije

Ispitivanje interakcija u bolesnika s MS-om pokazalo je da bioraspoloživost peroralnog kladribina u dozi od 10 mg nije bila izmijenjena kad se primjenjivao istodobno s pantoprazolom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička sigurnosna farmakološka i toksikološka ocjena kladribina na životinjskim modelima važnima za procjenu sigurnosti kladribina nije pokazala značajne nalaze osim onih predviđenih na temelju farmakološkog mehanizma kladribina. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primijenjenih parenteralnim putem (intravenski i supkutano) u trajanju do godine, primarni ciljni organi utvrđeni u miševa i majmuna bili su limfoidni i krvotvorni sustav. Ostali ciljni organi nakon dulje primjene (14 ciklusa) kladribina majmunima supkutanim putem bili su bubrezi (kariomegalija epitela bubrežnih tubula), nadbubrežne žlijezde (atrofija kore i smanjena vakuolizacija), probavni trakt (atrofija sluznice) i testisi. Učinci na bubrege bili su opaženi i u miševa.

Mutagenost

Kladribin se ugrađuje u lance DNA i inhibira sintezu i popravak DNA. Kladribin nije izazvao genske mutacije u bakterijama niti u stanicama sisavaca, ali je bio klastogen, uzrokujući kromosomska oštećenja u stanicama sisavaca *in vitro* u koncentraciji koja je bila 17 puta veća od očekivanog kliničkog C_{max} . *In vivo* klastogenost u miševa bila je otkrivena pri dozi od 10 mg/kg, što je bila najniža ispitana doza.

Kancerogenost

Kancerogeni potencijal kladribina bio je procijenjen u dugotrajnom 22-mjesečnom ispitivanju s potkožnom primjenom u miševa i kratkotrajnom 26-tjednom ispitivanju s primjenom peroralnim putem u transgeničnih miševa.

- U dugotrajnom ispitivanju kancerogenosti u miševa najviša primijenjena doza bila je 10 mg/kg, koja se pokazala genotoksičnom u ispitivanju mikronukleusa u miševa (odgovara izloženosti približno 16 puta većoj od očekivane izloženosti (AUC) kod ljudi u bolesnika koji su uzimali maksimalne dnevne doze od 20 mg kladribina). U miševa nije bila opažena povećana incidencija limfoproliferativnih poremećaja ili drugih vrsta tumora (osim tumora Harderove žlijezde, pretežno adenoma). Tumori Harderove žlijezde ne smatraju se klinički važnima, jer ljudi nemaju usporedivu anatomska strukturu.
- U kratkotrajnom ispitivanju kancerogenosti u Tg rasH2 miševa, nije bilo opaženo povećanje incidencije limfoproliferativnih poremećaja ili drugih vrsta tumora povezano s kladribinom pri ispitanim dozama do 30 mg/kg na dan (odgovara približno 25 puta većoj izloženosti od očekivane izloženosti (AUC) kod ljudi u bolesnika koji uzimaju maksimalnu dnevnu dozu od 20 mg kladribina).

Kladribin je također bio procijenjen u ispitivanju na majmunima u trajanju od 1 godine u kojem je bio primijenjen supkutanim putem. U tom ispitivanju nije opažena povećana incidencija limfoproliferativnih poremećaja, kao ni tumori.

Iako kladribin možda ima genotoksični potencijal, dugoročni podaci u miševa i majmuna nisu pružili nikakav dokaz za postojanje relevantnog povećanog kancerogenog rizika u ljudi.

Reproduktivna toksičnost

Iako nije bilo učinaka na plodnost u ženki, reproduktivnu funkciju ili opću sposobnost potomstva, pokazalo se da je kladribin embrioletalan kad se primjenjuje u gravidnih ženki miša i da je taj spoj bio teratogen u miševa (također i nakon liječenja samo mužjaka) i kunića. Opaženi embrioletalni i teratogeni učinci bili su sukladni farmakološkim mehanizmima kladribina. U ispitivanju plodnosti mužjaka miša bili su opaženi malformirani fetusi s agenezom udova distalno od humerusa i/ili femura. Incidencija tako zahvaćenih fetusa miša u ovom ispitivanju bila je u istom rasponu kao i spontana incidencija amelije i fkomelije u ovog soja miševa. Međutim, s obzirom na genotoksičnost kladribina, ne mogu se isključiti učinci posredovani preko mužjaka, a povezani s mogućom genetskom promjenom u stanicama sperme tijekom diferencijacije.

Kladribin nije utjecao na plodnost mužjaka miša, ali opaženi testikularni učinci bili su smanjena težina testisa i povećan broj nepokretnih spermija. Testikularna degeneracija i reverzibilno smanjenje broja spermija s brзом progresivnom pokretljivošću također su bili opaženi u majmuna. Histološki, testikularna degeneracija bila je opažena samo u jednog mužjaka majmuna u 1-godišnjem toksikološkom ispitivanju supkutane primjene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksipropilbetadeks (2-hidroksipropil- β -ciklodekstrin)
sorbitol
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Orijentirani poliamid (OPA)/aluminij (Al)/poli(vinilklorid) (PVC) - aluminijski (Al) blister zalijepljen u kartonskom ovitku i učvršćen u kutiji sigurnoj za djecu.
Veličine pakiranja od 1, 4, 5, 6, 7 ili 8 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka MAVENCLAD (kladribin) u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se usuglasiti s nadležnim nacionalnim tijelom oko sadržaja i oblika edukacijskih materijala, uključujući načine komunikacije, plan distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je MAVENCLAD stavljen na tržište, svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati MAVENCLAD i bolesnici za koje se očekuje da će ga primjenjivati dobiju:

- Vodič za propisivače lijeka
- Vodič za bolesnike

Vodič za propisivače lijeka treba uključivati:

- Upoznavanje s lijekom MAVENCLAD, u kojem se podsjeća propisivača da ima na umu Vodič za bolesnike dok razgovara s bolesnikom o liječenju lijekom MAVENCLAD, kako bi se doprinijelo ranom prepoznavanju znakova i simptoma nuspojava i njihovog pravovremenog liječenja;
- Režime liječenja;
- Podsjetnik da se pažljivo razmotre podaci iz praćenja krvne slike i probira na latentne infekcije prije početka liječenja;
- Podsjetnik da se prije početka liječenja provjere nalazi funkcije jetre i postojanje oštećenja funkcije jetre u anamnezi;
- Smjernice za praćenje bolesnika tijekom liječenja;
- Informacije o sprječavanju trudnoće.

Vodič za bolesnike treba uključivati upoznavanje s liječenjem lijekom MAVENCLAD, njegovim nuspojavama i mogućim rizicima te informacije o sprječavanju trudnoće.

Vodič za propisivače/bolesnike treba uključivati informacije o sljedećim sigurnosnim pitanjima:

- Važni utvrđeni rizici
 1. Teška (≥ 3 . stupnja) limfopenija, kako bi se osigurala suradnja u pogledu hematoloških pretraga i zahtjeva liječenja;
 2. Infekcije herpes zosterom, kako bi se osiguralo poznavanje znakova i simptoma koji bi mogli ukazivati na te infekcije;
 3. Tuberkuloza, kako bi se podigla svijest o tom riziku;
 4. Oštećenje funkcije jetre, kako bi se uzelo u obzir moguće oštećenje funkcije jetre u anamnezi, odredile jetrene probe prije liječenja i usmjerilo pažnju na kliničke znakove i simptome koji upućuju na rizik od oštećenja.

- Važni mogući rizici
 1. Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML), oportunističke infekcije (osim PML-a i tuberkuloze) i teške infekcije, kako bi se osigurala svijest o znakovima i simptomima koji bi mogli ukazivati na te rizike;
 2. Zloćudne bolesti, kako bi se podigla svijest o ovom riziku jer:
 - a. bolesnici s trenutno aktivnim zloćudnim bolestima ne smiju primati MAVENCLAD;
 - b. bolesnicima treba savjetovati da obave standardne probire na rak nakon liječenja lijekom MAVENCLAD;
 3. Teratogenost / nepovoljni ishodi trudnoće, kako bi se osiguralo da žene reproduktivne dobi / partnerice muških bolesnika koji primaju MAVENCLAD:
 - a. dobiju savjete prije početka liječenja (koje se sastoji od dva ciklusa liječenja primijenjenih na početku dvije uzastopne godine) i u 1. i u 2. godini liječenja;
 - b. koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

MAVENCLAD 10 mg tablete
kladribin

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg kladribina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

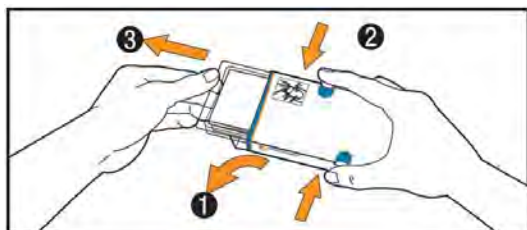
Sadrži sorbitol. Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 tableta
4 tablete
5 tableta
6 tableta
7 tableta
8 tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.
Pakiranje sigurno za djecu.



- 1 Otvorite preklopac.
- 2 Pritisnite i držite kvačice.
- 3 Izvlačite pliticu dok se ne zaustavi.

Potisnite (tekst koji ukazuje na dvije kvačice koje se moraju pritisnuti za otvaranje)

Unijeti QR kod www.mavenclad-instructions.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

Citotoksično: rukovati s oprezom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

mavenclad

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

KARTONSKI OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

MAVENCLAD 10 mg tablete
kladribin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Cladribine 10 mg

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

MAVENCLAD 10 mg tablete kladribin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je MAVENCLAD i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MAVENCLAD
3. Kako uzimati MAVENCLAD
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati MAVENCLAD
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MAVENCLAD i za što se koristi

MAVENCLAD sadrži djelatnu tvar kladribin, citotoksičnu tvar (ubija stanice) koja djeluje uglavnom na limfocite, stanice imunosnog sustava uključene u upalu.

MAVENCLAD je lijek koji se primjenjuje za liječenje **multiple skleroze (MS)** u **odraslih**. MS je bolest u kojoj upala uništava zaštitnu ovojnicu živaca.

Pokazalo se da liječenje lijekom MAVENCLAD smanjuje razbuktavanje simptoma i usporava napredovanje onesposobljenosti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati MAVENCLAD

Nemojte uzimati MAVENCLAD

- ako ste **alergični** na **kladribin** ili neki **drugi sastojak** ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **HIV-pozitivni**, što znači da ste zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV)
- ako imate aktivnu tuberkulozu ili upalu jetre (hepatitis)
- ako imate **oslabljen imunosni sustav** zbog zdravstvenih stanja ili zato što **uzimate druge lijekove koji Vam slabe imunosni sustav ili smanjuju stvaranje krvnih stanica u koštanoj srži**. Među njima su:
 - ciklosporin, ciklofosfamid i azatioprin (primjenjuju se za potiskivanje aktivnosti (supresiju) imunosnog sustava, na primjer, nakon presađivanja organa)
 - metotreksat (primjenjuje se za liječenje stanja kao što su psorijaza ili reumatoidni artritis)
 - dugoročna primjena kortikosteroida (primjenjuju se za smanjenje upale, na primjer, kod astme).Pogledajte također „Drugi lijekovi i MAVENCLAD”.
- ako imate aktivni rak.

- ako imate **umjerene ili teške bubrežne tegobe**.
- ako ste **trudni ili dojite** (pogledajte također „Trudnoća i dojenje”).

Nemojte uzimati MAVENCLAD i obratite se liječniku ili ljekarniku ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete MAVENCLAD.

Krvne pretrage

Prije nego što započnete s liječenjem, napraviti će Vam se krvne pretrage da se provjeri možete li uzimati MAVENCLAD. Liječnik će provesti krvne pretrage tijekom i nakon Vašeg liječenja da provjeri možete li nastaviti uzimati MAVENCLAD i da ne razvijate nikakve komplikacije izazvane liječenjem.

Infekcije

Prije nego što započnete liječenje lijekom MAVENCLAD, provest će Vam se pretrage da se provjeri imate li kakve infekcije. Morate se obratiti liječniku ako mislite da imate neku infekciju. One mogu biti ozbiljne, pa čak i opasne po život. Simptomi infekcija mogu uključivati: vrućicu, bolove, bolne mišiće, glavobolju, opće loše osjećanje ili žutu boju očiju. Liječnik može odgoditi liječenje ili ga prekinuti dok infekcija ne prođe.

Herpes zoster

Ako bude potrebno, prije nego što započnete s liječenjem bit ćete cijepljeni protiv herpes zostera. Morat ćete pričekati između 4 i 6 tjedana kako bi cjepivo počelo djelovati. **Odmah obavijestite liječnika ako dobijete simptome herpes zostera**, koji je česta komplikacija lijeka MAVENCLAD (pogledajte dio 4.) i može zahtijevati posebno liječenje.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Ako ste uvjereni da Vam se **MS pogoršava** ili ako **opazite neke nove simptome**, na primjer promjene raspoloženja ili ponašanja, tegobe s pamćenjem, poteškoće u govoru i komunikaciji, **što prije se obratite svom liječniku**. To mogu biti simptomi rijetke moždane bolesti prouzročene infekcijom koja se naziva progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML je ozbiljno stanje koje može dovesti do teške onesposobljenosti ili smrti.

Iako PML nije opažen uz MAVENCLAD, kao mjeru opreza, prije nego što započnete s liječenjem **možete napraviti snimanje glave magnetskom rezonancijom (MR)**.

Rak

Opaženi su pojedinačni slučajevi raka u bolesnika koji su primali kladribin u kliničkim ispitivanjima. Obratite se liječniku ako ste imali rak. Liječnik će odlučiti koji je najbolji izbor liječenja za Vas. Kao mjera opreza, trebate se pridržavati standardnih preporuka za probir na rak, kako Vam je savjetovao liječnik.

Tegobe s jetrom

MAVENCLAD može uzrokovati tegobe s jetrom. **Ako imate ili ste ikad imali tegobe s jetrom, obratite se svom liječniku prije nego što uzmete lijek MAVENCLAD. Odmah obavijestite liječnika ako Vam se pojavi jedan ili više od sljedećih simptoma:** mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, umor, gubitak apetita, žuta boja kože ili očiju (žutica) ili tamna boja mokraće. To mogu biti simptomi ozbiljnih tegoba s jetrom.

Kontracepcija

Muškarci i žene moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze. To je važno zato što MAVENCLAD može ozbiljno naškoditi djetetu.

Pogledajte također „Trudnoća i dojenje”.

Transfuzije krvi

Ako Vam je potrebna transfuzija krvi, obavijestite liječnika da uzimate MAVENCLAD. Možda će se krv morati ozračiti kako bi se spriječile komplikacije.

Promjena liječenja

Ako prelazite s drugih lijekova za MS na MAVENCLAD, liječnik će provjeriti imate li normalan broj krvnih stanica (limfocita) prije nego što započnete s liječenjem.

Ako prelazite s lijeka MAVENCLAD na druge lijekove za MS, obratite se liječniku. Može doći do preklapanja učinaka na imunosni sustav.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka MAVENCLAD u bolesnika mlađih od 18 godina, zato što nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i MAVENCLAD

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte početi uzimati MAVENCLAD zajedno s lijekovima koji slabe Vaš imunosni sustav ili smanjuju stvaranje krvnih stanica u koštanoj srži. To uključuje:

- ciklosporin, ciklofosfamid i azatioprin (primjenjuju se za supresiju imunosnog sustava, na primjer, nakon presađivanja organa);
- metotreksat (primjenjuje se za liječenje stanja kao što su psorijaza ili reumatoidni artritis);
- dugoročnu primjenu kortikosteroida (primjenjuju se za smanjenje upale, na primjer, kod astme). Kortikosteroidi se smiju uzimati kratkoročno kad to savjetuje liječnik.

Nemojte primjenjivati MAVENCLAD zajedno s drugim lijekovima za MS osim kad Vam je to posebno savjetovao liječnik.

Nemojte uzeti MAVENCLAD u isto vrijeme kad i neki drugi lijek. Dopustite da protekne **najmanje 3 sata** između uzimanja lijeka MAVENCLAD i drugih lijekova koji se uzimaju kroz usta. MAVENCLAD sadrži hidroksipropilbetadeks koji može ući u interakciju s drugim lijekovima u želucu.

Obratite se liječniku ako se liječite ili ste se liječili:

- lijekovima koji mogu utjecati na krvne stanice (na primjer, karbamazepin, koji se primjenjuje za liječenje epilepsije). Liječnik će Vas možda trebati pažljivije pratiti.
- određenim vrstama cjepiva (živa i živa atenuirana cjepiva). Ako ste bili cijepljeni unutar posljednjih 4 do 6 tjedana, terapija lijekom MAVENCLAD mora se odgoditi. Ne smijete primati takva cjepiva tijekom liječenja lijekom MAVENCLAD. Imunosni sustav se mora oporaviti prije nego što se možete cijepiti, a to će se provjeriti krvnim pretragama.
- dilazepom, nifedipinom, nimodipinom, rezerpinom, cilostazolom ili sulindakom (primjenjuju se za liječenje srca, visokog krvnog tlaka, krvožilnih stanja ili upale) te eltrombopagom (primjenjuje se za liječenje stanja povezanih s krvarenjem). Liječnik će Vas obavijestiti što trebate činiti ako morate uzimati ove lijekove.
- rifampicinom (primjenjuje se za liječenje određenih vrsta infekcije), gospinom travom (primjenjuje se za liječenje depresije) ili kortikosteroidima (primjenjuju se za smanjivanje upale). Liječnik će Vas obavijestiti što trebate činiti ako morate uzimati ove lijekove.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzeti MAVENCLAD ako ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti. To je važno zato što MAVENCLAD može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu.

Morate koristiti **učinkovite metode kontracepcije** kako biste izbjegli trudnoću tijekom liječenja lijekom MAVENCLAD i 6 mjeseci nakon uzimanja zadnje doze. Ako zatrudnite nakon što je prošlo više od 6 mjeseci od zadnje doze u 1. godini, ne očekuje se nikakav sigurnosni rizik, ali to će značiti da se ne možete liječiti lijekom MAVENCLAD dok ste trudni.

Muškarci moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom MAVENCLAD i još 6 mjeseci nakon zadnje doze da njihove partnerice ne bi zatrudnjele tijekom tog razdoblja.

Liječnik će Vas uputiti na prikladne metode kontracepcije.

Nemojte uzeti MAVENCLAD ako dojite. Ako liječnik smatra da Vam je MAVENCLAD neophodan, savjetovat će Vam da prestanete dojit i tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon zadnje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će MAVENCLAD utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

MAVENCLAD sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 64 mg sorbitola u jednoj tableti.

3. Kako uzimati MAVENCLAD

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ciklusi liječenja

Dobit ćete MAVENCLAD kroz **dva ciklusa liječenja** tijekom **2 godine**.

Svaki ciklus liječenja sastoji se od **2 tjedna liječenja** u razmaku od mjesec dana na početku svake godine liječenja.

Tjedan liječenja traje 4 do 5 dana tijekom kojih uzimate 1 ili 2 tablete dnevno (pogledajte tablicu 1).

Primjer: ako započnete liječenje sredinom travnja, uzimate tablete kako je prikazano.

Tablica 1

1. godina		2. godina	
1. tjedan liječenja	1 ili 2 tablete dnevno tijekom 4 ili 5 dana, sredinom travnja	1. tjedan liječenja	1 ili 2 tablete dnevno tijekom 4 ili 5 dana, sredinom travnja
2. tjedan liječenja	1 ili 2 tablete dnevno tijekom 4 ili 5 dana, sredinom svibnja	2. tjedan liječenja	1 ili 2 tablete dnevno tijekom 4 ili 5 dana, sredinom svibnja

Prije nego što započnete ciklus liječenja, liječnik će Vam provesti krvnu pretragu da provjeri jesu li razine limfocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica) u prihvatljivom rasponu. Ako to nije slučaj, Vaše će liječenje biti odgođeno.

Nakon što završite 2 ciklusa liječenja u 2 godine, liječnik će nastaviti pratiti Vaše zdravstveno stanje još 2 godine, tijekom kojih ne trebate uzimati ovaj lijek.

Doza

1. Propisat će se Vam točan broj tableta za svaki tjedan liječenja na temelju Vaše tjelesne težine, kako je prikazano u tablici 2.
2. Bit će Vam potrebno jedno ili više pakiranja da biste imali točan broj tableta.
3. Kad dobijete zalihu lijeka, provjerite imate li točan broj tableta.
4. U lijevom stupcu tablice niže, pronađite redak s tjelesnom težinom koja odgovara Vašoj težini (u kg) i onda provjerite broj tableta koji bi trebao biti u pakiranju (pakiranjima) za tjedan liječenja koji započinjete.
5. Ako se broj tableta u pakiranju (pakiranjima) razlikuje od broja prikazanog za Vašu tjelesnu težinu u tablici niže, obratite se liječniku.
6. Obratite pozornost na to da se za neke raspone tjelesne težine broj tableta u prvom i drugom tjednu može razlikovati.

Primjer: ako imate 85 kg i upravo ćete početi s 1. tjednom liječenja, dobit ćete 8 tableta.

Tablica 2

Vaša težina	Broj tableta koji se uzima			
	Ciklus liječenja u 1. godini		Ciklus liječenja u 2. godini	
	1. tjedan liječenja	2. tjedan liječenja	1. tjedan liječenja	2. tjedan liječenja
manje od 40 kg	Liječnik će Vam reći koliki broj tableta da uzmete			
40 do manje od 50 kg	4	4	4	4
50 do manje od 60 kg	5	5	5	5
60 do manje od 70 kg	6	6	6	6
70 do manje od 80 kg	7	7	7	7
80 do manje od 90 kg	8	7	8	7
90 do manje od 100 kg	9	8	9	8
100 do manje od 110 kg	10	9	10	9
110 kg i više	10	10	10	10

Kako uzimati lijek

Uzmite tabletu (tablete) svakog dana u otprilike isto vrijeme. Progutajte ih s vodom i bez žvakanja. Ne morate uzimati tablete u vrijeme obroka. Možete ih uzeti uz obrok ili između obroka.

U „Vodiču kroz korake uzimanja” na kraju ove upute o lijeku pročitajte kako rukovati pakiranjem sigurnim za djecu i kako uzimati tablete uključene u pakiranje.

Važno

- Pazite da su Vam ruke suhe prije nego što dodirnete tabletu (tablete).
- Potisnite tabletu (tablete) iz blistera i odmah je progutajte.
- Nemojte ostavljati tabletu (tablete) izloženu na površinama, na primjer stolu, ili je dirati rukama dulje nego što je potrebno.
- Ako se tableta ostavi na nekoj površini ili ako se razlomi i komadići ispadnu iz blistera, to se područje mora temeljito oprati.
- Temeljito operite ruke nakon što ste njima dodirivali tabletu.
- Ako izgubite tabletu, obratite se liječniku za savjet.

Trajanje tjedna liječenja

Ovisno o ukupnom broju tableta koji Vam je propisan, morate ih uzeti tijekom 4 ili 5 dana u svakom tjednu liječenja.

Tablica 3 prikazuje koliko tableta (1 ili 2 tablete) morate uzeti svakog dana. Ako Vam je dnevna doza 2 tablete, uzmite ih u isto vrijeme.

Primjer: ako morate uzeti 8 tableta, uzet ćete 2 tablete 1. dana, 2. dana, 3. dana, a potom 1 tabletu 4. dana i 5. dana.

Tablica 3

Ukupni broj tableta po tjednu liječenja	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	5. dan
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

Ako uzmete više lijeka MAVENCLAD nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li prekinuti liječenje ili ne.

Iskustvo s predoziranjem lijekom MAVENCLAD je ograničeno. Poznato je da što više lijeka uzmete, to će manje limfocita biti u Vašem tijelu, što će dovesti do limfopenije (pogledajte dio 4.).

Ako ste zaboravili uzeti MAVENCLAD

Ako propustite dozu i sjetite se istog dana da ste je trebali uzeti	Ako propustite dozu i sjetite se tek sljedećeg dana
Uzmite propuštenu dozu tog istog dana.	Nemojte uzeti propuštenu dozu zajedno s idućom planiranom dozom. Uzmite propuštenu dozu sljedećeg dana i onda produžite broj dana u tom tjednu liječenja.

Primjer: Ako ste zaboravili uzeti dozu 3. dana i toga se sjetite tek 4. dana, uzmite 4. dan dozu koju ste trebali uzeti 3. dana i produžite ukupni broj dana u tom tjednu liječenja za 1 dan. Ako propustite 2 uzastopne doze (na primjer, i dozu za 3. i dozu za 4. dan), uzmite propuštene doze tijekom iduća 2 dana, a zatim produžite taj tjedan liječenja za 2 dana.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ili mogu postati ozbiljne

Limfopenija i herpes zoster (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Najvažnija nuspojava je smanjenje broja bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfociti (**limfopenija**), koja je vrlo česta i može biti teška. Limfopenija može povećati rizik od dobivanja infekcije. Infekcija koja se obično opaža uz MAVENCLAD je **herpes zoster**.

Odmah obavijestite liječnika ako imate simptome herpes zostera kao što je „pruga” jakog bola i osipa s mjehurićima, obično na jednoj strani na gornjoj polovici tijela ili na licu. Drugi simptomi mogu biti glavobolja, žarenje, trnci, utrnulost ili svrbež kože na zahvaćenom području, opće loše osjećanje i vrućica u ranim fazama infekcije.

Herpes zoster se treba liječiti, a liječenje lijekom MAVENCLAD možda treba prekinuti dok se infekcija ne povuče.

Tegobe s jetrom (manje često – mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Odmah obavijestite liječnika ako imate simptome kao što su mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, umor, gubitak apetita, žuta boja kože ili očiju (žutica) ili tamna boja mokraće. Možda će trebati privremeno ili trajno prekinuti liječenje lijekom MAVENCLAD.

Druge moguće nuspojave

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- herpes (oralni herpes)
- osip
- gubitak kose
- smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica (neutrofila)
- alergijske reakcije, uključujući svrbež, koprivnjaču, osip i oticanje usana, jezika ili lica

Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- tuberkuloza

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati MAVENCLAD

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kartonskom ovitku i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MAVENCLAD sadrži

- Djelatna tvar je kladribin. Jedna tableta sadrži 10 mg kladribina.
- Drugi sastojci su hidroksipropilbetadeks, sorbitol i magnezijev stearat.

Kako MAVENCLAD izgleda i sadržaj pakiranja

MAVENCLAD tablete su bijele, okrugle, bikonveksne tablete s utisnutim „C” na jednoj strani i „10” na drugoj strani. Jedno pakiranje sadrži 1, 4, 5, 6, 7 ili 8 tableta u blisteru, zalijepljenom u kartonskom ovitku i pričvršćenom u kutiji sigurnoj za djecu. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

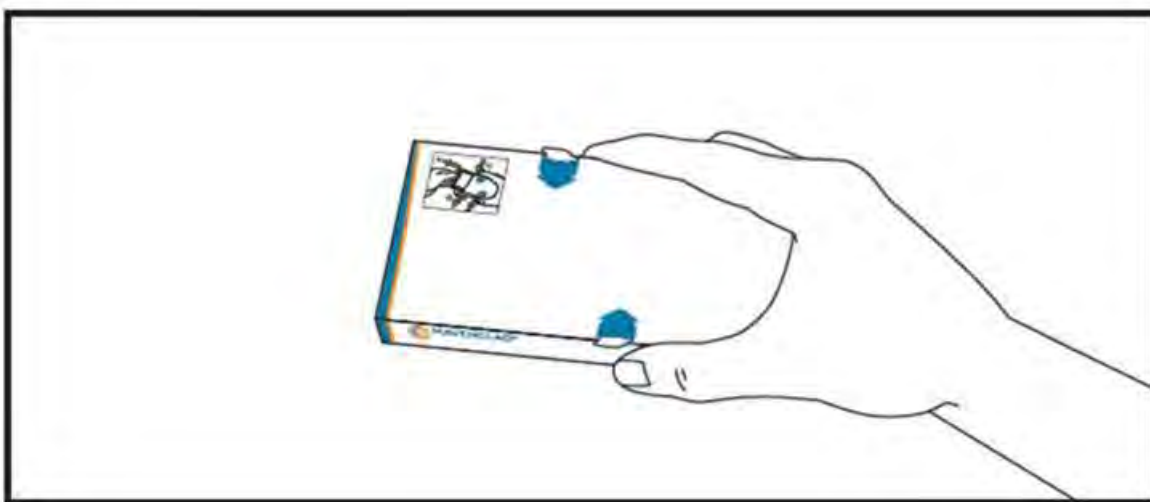
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Vodič kroz korake uzimanja MAVENCLAD 10 mg tableta

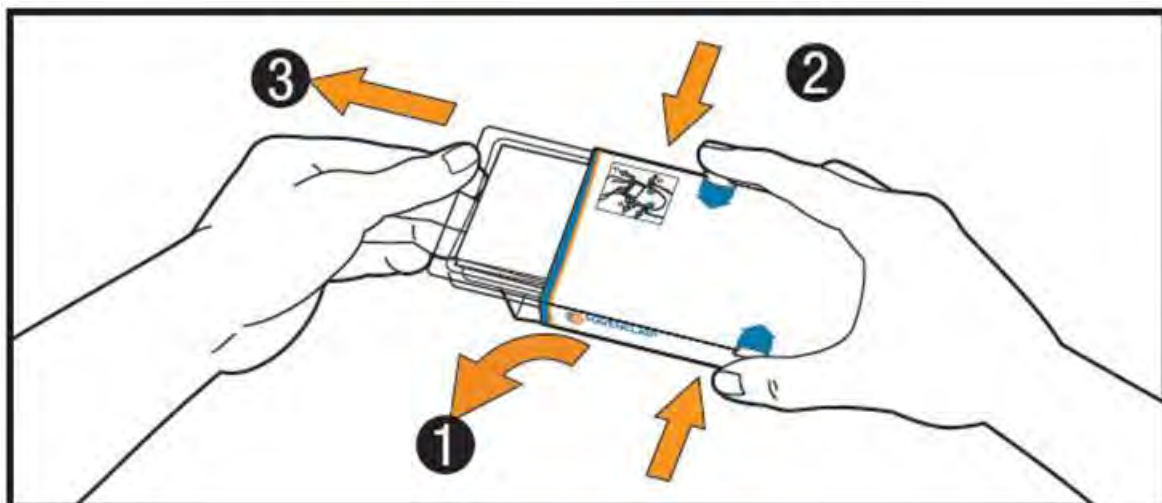
MAVENCLAD je pakiran u kutiju sigurnu za djecu za višekratno otvaranje i mora se čuvati izvan pogleda i dohvata djece. Niže u vodiču kroz korake uzimanja pročitajte kako rukovati pakiranjem i uzimati MAVENCLAD tablete. Pazite da znate koliko je tableta u pakiranju. Pročitajte uputu o lijeku za smjernice.



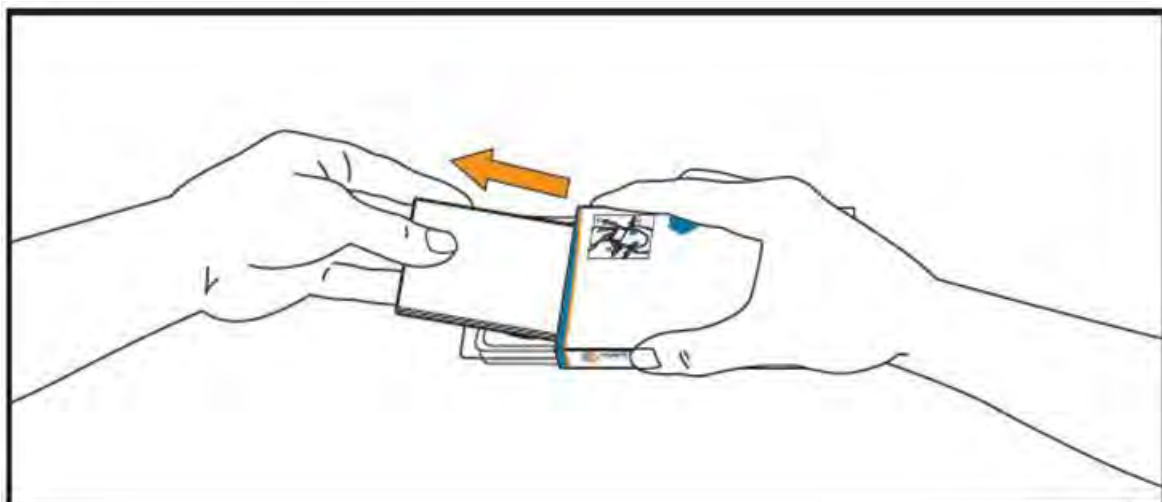
1. Pripremite čašu vode i pazite da su Vam ruke čiste i suhe prije nego što uzmete tabletu (tablete).



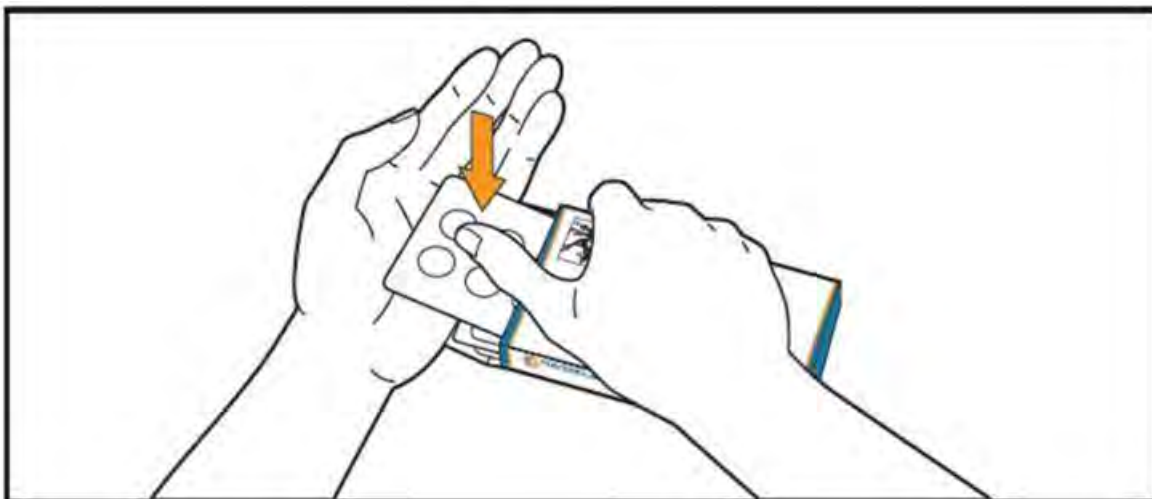
2. Uzmite kutiju tako da je strana s uputama za otvaranje okrenuta prema gore.



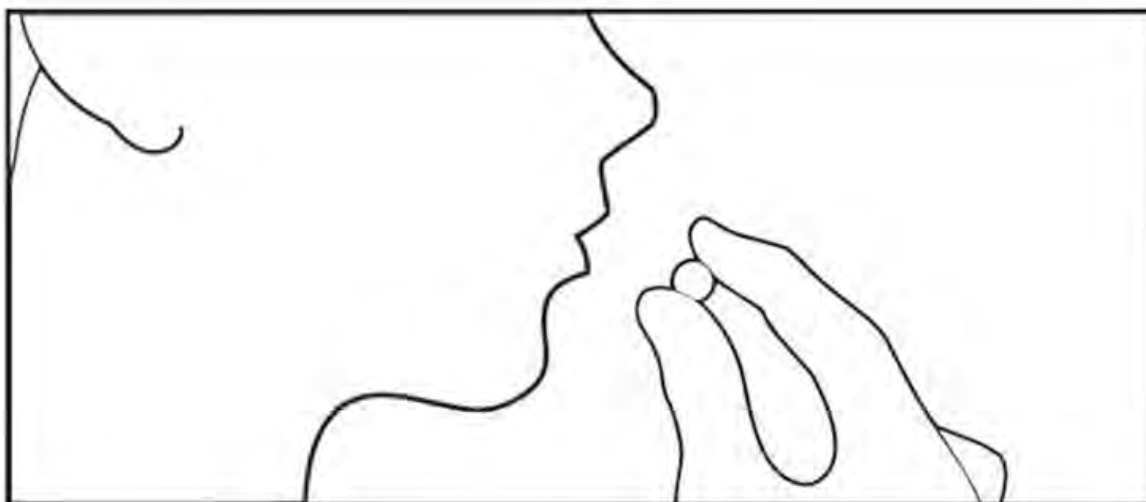
3. (1) Otvorite preklopac na lijevom kraju.
 (2) Kažiprstom i palcem istovremeno pritisnite kvačice sa strane kutije prema unutra te ih držite pritisnute.
 (3) Izvlačite pliticu dok se ne zaustavi. **Opresz:** Nemojte izvaditi pliticu iz kutije.



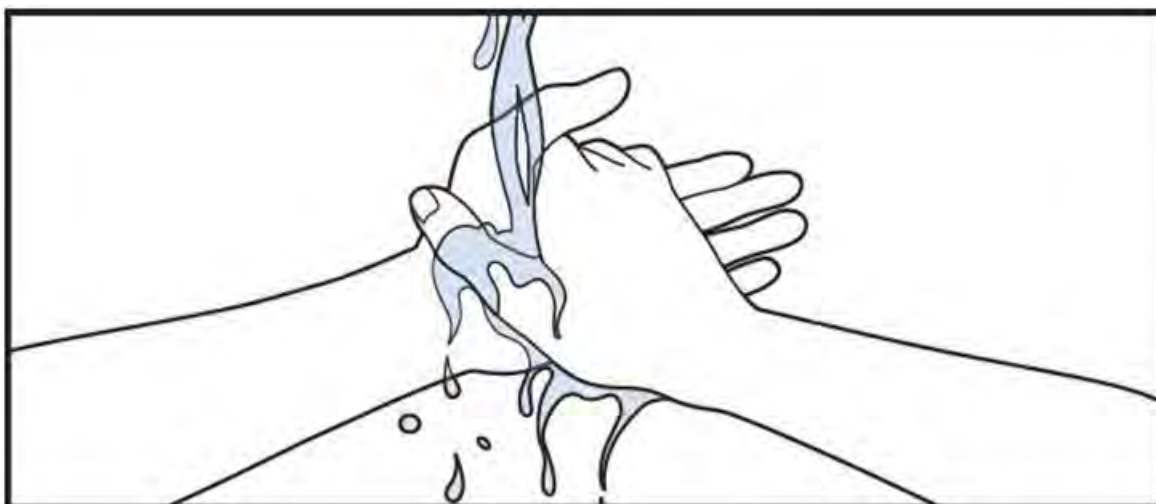
4. Uzmite uputu iz plitice. Pazite da pročitate cijelu uputu o lijeku, uključujući ovaj vodič kroz korake uzimanja, i čuvajte je na sigurnom mjestu.



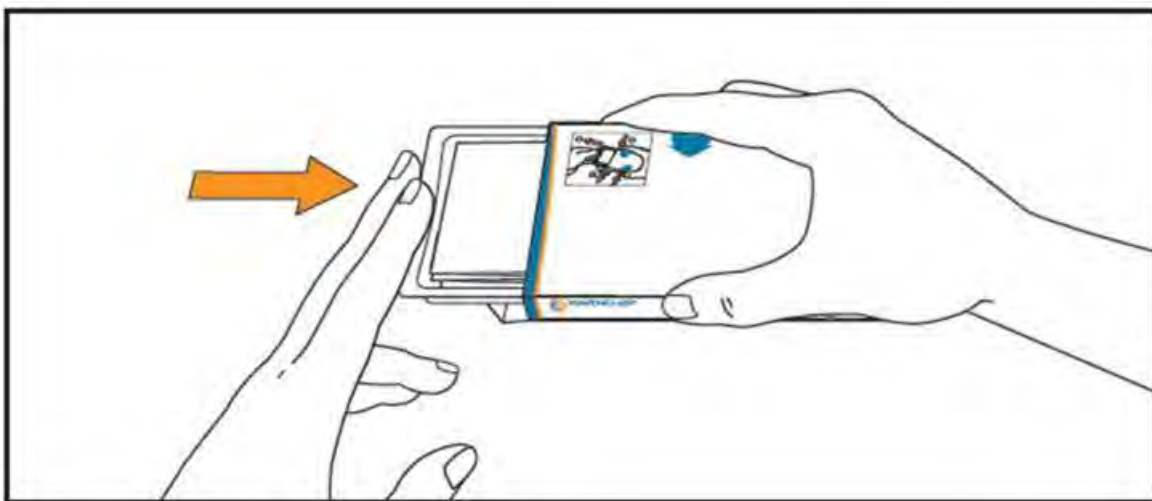
5. Odignite blister pakiranje tako što ćete provući prst kroz rupu na plitici. Postavite ruku ispod blister pakiranja i potisnite 1 ili 2 tablete u ruku, sukladno dozi koja Vam je propisana.



6. Progutajte tabletu (tablete) s vodom. Tablete se moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati niti ostaviti da se otope u ustima. Potrebno je ograničiti dodir s kožom. Izbjegavajte dodirivati nos, oči i druge dijelove tijela.



7. Temeljito operite ruke vodom i sapunom.



8. Gurnite pliticu natrag u kutiju. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Čuvajte tablete u blisteru do iduće doze. Nemojte vaditi tablete iz blistera. Nemojte čuvati tablete u nekom drugom spremniku.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za kladribin (multipla skleroza), znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o izlučivanju kladribina u majčino mlijeko dostupne iz literature, PRAC smatra da je izlučivanje kladribina u majčino mlijeko u najmanju ruku razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno odgovarajuće izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže kladribin (multipla skleroza).

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za kladribin (multipla skleroza), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) kladribin (multipla skleroza) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.