

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

MAVENCLAD 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg kladribin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 64 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite, runde, bikonvekse tabletter med en diameter på 8,5 mm preget med "C" på den ene siden og "10" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

MAVENCLAD er indisert til behandling av voksne pasienter med høyaktiv relapserende multipel sklerose (MS) som er definert av kliniske funn eller bildediagnostiske funn (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må initieres og overvåkes av en lege med erfaring innenfor behandling av MS.

Dosering

Den anbefalte kumulative dosen er 3,5 mg/kg kroppsvekt i løpet av 2 år, administrert som én behandlingskur på 1,75 mg/kg per år. Hver behandlingskur består av 2 behandlingsuker, én i begynnelsen av den første måneden og én i begynnelsen av den andre måneden i samme behandlingsår. Hvis det er medisinsk nødvendig (f.eks. for nydannelse av lymfocytter), kan behandlingskuren i år 2 utsettes opptil 6 måneder. Hver behandlingsuke består av 4 eller 5 dager der pasienten mottar 10 mg eller 20 mg (én eller to tabletter) som en enkelt daglig dose, avhengig av kroppsvekten. For detaljer, se tabellene 1 og 2 nedenfor.

Etter fullføring av de 2 behandlingskurene er det ikke nødvendig med ytterligere behandling med kladribin i år 3 og 4 (se pkt. 5.1). Ny behandlingsoppstart etter år 4 har ikke blitt undersøkt.

Kriterier for å initiere og fortsette behandlingen

Lymfocyttallene må være

- normale før initiering av behandling i år 1.
- minst $0,8 \times 10^9$ celler/l før behandling initieres i år 2.

Hvis nødvendig kan behandlingskuren år 2 utsettes opptil 6 måneder for nydannelse av lymfocytter. Hvis denne nydannelsen, tar mer enn 6 måneder, bør ikke pasienten fortsette med kladribintabletter.

Fordeling av dose

Fordelingen av den totale dosen i løpet av de 2 årene behandlingen varer er oppført i Tabell 1. For enkelte vektområder kan antallet tabletter variere fra én behandlingsuke til den neste. Bruk av oral kladribin hos pasienter som veier under 40 kg er ikke undersøkt.

Tabell 1 Dose med kladribin per behandlingsuke i henhold til pasientens vekt i hvert behandlingsår

Vektområde	Dose i mg (antall tabletter) per behandlingsuke	
kg	Behandlingsuke 1	Behandlingsuke 2
40 til < 50	40 mg (4 tabletter)	40 mg (4 tabletter)
50 til < 60	50 mg (5 tabletter)	50 mg (5 tabletter)
60 til < 70	60 mg (6 tabletter)	60 mg (6 tabletter)
70 til < 80	70 mg (7 tabletter)	70 mg (7 tabletter)
80 til < 90	80 mg (8 tabletter)	70 mg (7 tabletter)
90 til < 100	90 mg (9 tabletter)	80 mg (8 tabletter)
100 til < 110	100 mg (10 tabletter)	90 mg (9 tabletter)
110 og over	100 mg (10 tabletter)	100 mg (10 tabletter)

Tabell 2 viser hvordan totalt antall tabletter per behandlingsuke fordeles i løpet av de enkelte dagene. Det anbefales at den daglige dosen med kladribin i hver behandlingsuke tas på omtrent samme tid hver dag. Hvis en daglig dose består av to tabletter skal begge tablettene tas sammen som en enkeltdose.

Tabell 2 Antall tabletter per ukedag

Totalt antall tabletter per uke	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

En glemt dose må tas så snart den huskes på samme dag i henhold til behandlingsplanen.

En glemt dose må ikke tas sammen med neste planlagte dose dagen etter. I tilfelle av en glemt dose, må pasienten ta den glemte dosen dagen etter, og forlenge antallet dager i behandlingsuken. Hvis to fortløpende dager glemmes gjelder samme regelen, og antall dager i behandlingsuken forlenges med to dager.

Samtidig bruk av andre orale legemidler

Det anbefales minst 3 timer mellom inntak av andre orale legemidler og MAVENCLAD i løpet av det begrensede antallet dager med bruk av kladribin (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen studier har blitt utført på pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance 60 til 89 ml/min), er ingen dosejustering nødvendig (se pkt. 5.2).

Sikkerhet og effekt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått. Kladribin er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen studier har blitt utført på pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon fordi viktigheten av leverfunksjon ved elimineringen av kladribin anses som ubetydelig (se pkt. 5.2).

På grunn av manglende data, er bruken av kladribin ikke anbefalt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score > 6).

Eldre

Forsiktighet anbefales når kladribin brukes hos eldre pasienter. Det skal tas hensyn til den potensielle økte forekomsten av nedsatt lever- eller nyrefunksjon, andre sykdommer og andre medisinske behandlinger.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av MAVENCLAD hos barn i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

MAVENCLAD er til oralt bruk. Tablettene må tas sammen med vann og svelges uten å tygges. Tablettene kan tas uavhengig av matinntak.

Siden tablettene ikke er drasjerte, må de svelges umiddelbart etter at de er tatt ut av blisterpakningen. MAVENCLAD må ikke legges eksponert på overflater eller håndteres lenger enn nødvendig. Hvis en tablett legges på en overflate, eller hvis en brukket eller knust tablett tas ut av blisterpakningen, må området, som tablett har berørt, vaskes grundig.

Pasientens hender må være tørre ved håndtering av tablett og vaskes grundig etterpå.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv).

Aktiv kronisk infeksjon (tuberkulose eller hepatitt).

Bruk av kladribin hos immunsupprimerte pasienter, inkludert pasienter som behandles med immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling (se pkt. 4.5).

Aktiv malignitet.

Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance < 60 ml/min) (se pkt. 5.2).

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk overvåking

Kladribins virkningsmekanisme er knyttet til en reduksjon i lymfocytallene. Effekten på lymfocytallene er doseavhengig. Reduksjon i antall nøytrofile, røde blodceller, hematokritt, hemoglobin eller blodplater sammenlignet med baseline-verdier er også observert i kliniske studier, selv om disse parametrene vanligvis forblir innenfor normalområdet.

Additive hematologiske bivirkninger kan forventes hvis kladribin administreres før eller samtidig med andre stoffer som påvirker den hematologiske profilen (se pkt. 4.5).

Lymfocytallene må være bestemt

- før behandling initieres i år 1.
- før behandling initieres i år 2.
- 2 og 6 måneder etter behandlingsstart i hvert behandlingssår. Hvis lymfocytallet er under $0,5 \times 10^9$ celler/l, bør det overvåkes nøye inntil verdiene øker igjen.

Ved beslutning om behandling basert på pasientens lymfocytall, se pkt. 4.2 og underavsnittet «Infeksjoner» nedenfor.

Infeksjoner

Kladribin kan redusere kroppens immunforsvar og kan øke sannsynligheten for infeksjoner. Alvorlige, kraftige og opportunistiske infeksjoner, inkludert tilfeller med dødelig utfall, har blitt observert ved behandling med MAVENCLAD. Hiv-infeksjoner, aktiv tuberkulose og aktiv hepatitt må ekskluderes før initiering av kladribin (se pkt. 4.3).

Latente infeksjoner kan aktiveres, inkludert tuberkulose eller hepatitt. Screening for latente infeksjoner, særlig tuberkulose og hepatitt B og C må utføres før initiering av behandling i år 1 og år 2. Initiering av MAVENCLAD skal utsettes til infeksjonen er tilstrekkelig behandlet.

En utsettelse av behandling med kladribin skal også vurderes hos pasienter med en akutt infeksjon til infeksjonen er helt under kontroll.

Spesiell oppmerksomhet er anbefalt hos pasienter som ikke har noen historie med eksponering for varicella zostervirus. Vaksinasjon av antistoff negative pasienter anbefales før oppstart av behandling med kladribin. Initiering av behandling med MAVENCLAD bør utsettes i 4–6 uker for å la vaksinen få full effekt.

Forekomsten av herpes zoster var høyere hos pasienter som behandles med kladribin. Hvis lymfocytallet faller under $0,2 \times 10^9$ celler/l, bør profylaktisk behandling mot herpes i henhold til standard praksis vurderes mens grad 4 lymfopenien pågår (se pkt. 4.8).

Pasienter med lymfocytall under $0,5 \times 10^9$ celler/l, skal overvåkes nøye for tegn og symptomer som tyder på infeksjoner, særlig herpes zoster. Hvis slike tegn og symptomer forekommer, bør behandling med antiinfektiva initieres etter klinisk indikasjon. Avbrudd eller utsetting av behandling av MAVENCLAD må vurderes til infeksjonen er ferdigbehandlet.

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert for parenteral kladribin hos pasienter som er behandlet for hårcelleleukemi med et annet behandlingsregime.

Selv om det ikke har blitt rapportert noen tilfeller av PML med kladribintabletter, bør en baseline magnetresonansavbildning (MRI) gjennomføres før initiering av behandling med kladribintabletter (vanligvis innen 3 måneder).

Malignitet

I kliniske studier ble tilfeller av malignitet oftere observert hos pasienter behandlet med kladribin, sammenlignet med pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.8).

MAVENCLAD er kontraindisert hos MS-pasienter med aktiv malignitet (se pkt. 4.3). En individuell vurdering av nytte og risiko bør utføres før behandling initieres hos pasienter med tidligere malignitet. Pasienter som behandles med kladribin skal anbefales å følge standard retningslinjer for kreftundersøkelser.

Leverfunksjon

Leverskade, inkludert alvorlige tilfeller, har blitt rapportert som mindre vanlige hos pasienter som behandles med MAVENCLAD.

Før oppstart med MAVENCLAD, bør det tas en omfattende pasienthistorie angående tidligere episoder med leverskade med andre legemidler eller underliggende leversykdommer. Pasientene bør få vurdert nivåene sine av serumaminotransferase, alkalisk fosfatase og total bilirubin før oppstart av behandling i år 1 og år 2. Under behandling skal leverenzymene og bilirubin overvåkes basert på kliniske tegn og symptomer.

Hvis en pasient utvikler kliniske tegn, uforklarlig økning av leverenzymene eller symptomer som antyder leverdysfunksjon (f.eks. uforklarlig kvalme, oppkast, abdominalsmerter, fatigue, anoreksi eller gulsott og/eller mørk urin), skal serumtransaminaser og total bilirubin raskt måles. Behandling med MAVENCLAD skal seponeres eller avbrytes, etter behov.

Prevensjon

Før initiering av behandling både i år 1 og år 2, bør kvinner i fertil alder og menn som potensielt kan bli far informeres om muligheten for alvorlig risiko for fosteret og behovet for sikker prevensjon (se pkt. 4.6).

Kvinner i fertil alder må unngå graviditet ved å bruke sikker prevensjon under behandling med kladribin og i minst 6 måneder etter den siste dosen (se pkt 4.5).

Mannlige pasienter må ta forholdsregler for å unngå graviditet hos sin kvinnelige partner under behandlingen med kladribin og i minst 6 måneder etter den siste dosen.

Blodoverføringer

Hos pasienter som trenger blodoverføring, er stråling av cellulære blodkomponenter anbefalt før administrering, for å forhindre overføringsrelatert transplantat-mot-vert sykdom. Konsultasjon med en hematolog anbefales.

Bytte til og fra behandling med kladribin

Hos pasienter som tidligere er behandlet med immunmodulerende eller immunsuppressive legemidler skal virkningsmekanisme og varigheten av effekten av det andre legemidlet vurderes før initiering av behandling. En potensiell additiv effekt på immunsystemet bør også vurderes når slike legemidler brukes etter behandling (se pkt. 4.5).

Ved bytte fra et annet MS-legemiddel skal en baseline MRI gjennomføres (se underavsnittet «Infeksjoner» ovenfor).

Nedsatt leverfunksjon

Bruken av kladribin er ikke anbefalt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score > 6) (se pkt. 4.2).

Sorbitol

Tilleggs effekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dette legemidlet inneholder hydroksypopylbetadeks, som kan være tilgjengelig for kompleksdannelse med andre legemidler, noe som potensielt kan føre til en økt biotilgjengelighet hos slike legemidler (særlig legemidler med lav oppløselighet). Det anbefales derfor minst 3 timer mellom administrasjon av alle andre orale legemidler og MAVENCLAD i løpet av de dagene behandlingen med kladribin varer.

Immunosuppressive legemidler

Oppstart av behandling med kladribin er kontraindisert hos immunsupprimerte pasienter, inkludert pasienter som for tiden mottar immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling med f.eks. metotrexat, cyklofosfamid, ciklosporin eller azatioprin eller kronisk bruk av kortikosteroider på grunn av faren for additiv effekt på immunsystemet (se pkt. 4.3).

Akutt kortvarig behandling med systemiske kortikosteroider kan administreres under behandling med kladribin.

Andre sykdomsmodifiserende legemidler

Samtidig bruk av kladribin med beta-interferon fører til økt risiko for lymfopeni. Sikkerhet og effekt av kladribin i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende behandlinger for MS har ikke blitt fastslått. Samtidig behandling anbefales ikke.

Hematotoksiske legemidler

På grunn av den kladribininduserte reduksjonen i lymfocytallene kan additive hematologiske bivirkninger forventes hvis kladribin administreres før eller samtidig med andre legemidler som påvirker den hematologiske profilen (f.eks. karbamazepin). Grundig overvåking av hematologiske parametre er anbefalt i slike tilfeller.

Levende eller levende, svekkede vaksiner

Behandling bør ikke initieres før 4 til 6 uker etter vaksinerings med levende eller levende, svekkede vaksiner på grunn av risikoen for aktiv infeksjon av vaksinen. Vaksinerings med levende eller levende, svekkede vaksiner skal unngås under og etter behandling med kladribin så lenge pasientens hvite blodcelletall ikke er innenfor normalområdet.

Kraftige ENT1, CNT3 og BCRP transporthemmere

På nivået av absorpsjon av kladribin, synes den eneste tenkelige interaksjonsbanen av klinisk relevans å være brystkreftresistensproteinet (BCRP eller ABCG2). Hemming av BCRP i mage-tarmkanalen kan øke den orale biotilgjengeligheten og den systemiske eksponeringen av kladribin. Kjente BCRP-hemmere som kan endre farmakokinetikken til BCRP-substrater med 20 % *in vivo*, inkluderer eltrombopag.

In vitro-studier indikerer at kladribin er et substrat av ekvilibrerende nukleosidtransport protein (ENT1) og konservativt nukleosidtransportprotein (CNT3). Derfor kan biotilgjengeligheten, den intracellulære distribusjonen og den renale elimineringen av kladribin teoretisk sett endres av kraftige ENT1 og CNT3 transporthemmere som f.eks. dilazep, nifedipin, nimodipin, cilostazol, sulindac eller reserpin. Det er imidlertid vanskelig å forutsi nettoeffekter i forhold til potensielle endringer av eksponeringen av kladribin.

Selv om den kliniske relevansen av slike interaksjoner ikke er kjent, anbefales det at samtidig administrasjon av kraftige ENT1-, CNT3- eller BCRP-hemmere unngås i løpet av den 4 til 5 dager lange behandlingen med kladribin. Hvis dette ikke er mulig, bør man vurdere å bruke alternative legemidler med ingen eller minimale transporthemmende egenskaper av ENT1, CNT3 eller BCRP. Hvis dette ikke er mulig, anbefales det at dosen av legemidlene som inneholder disse stoffene reduseres til lavest mulig dose, at administrasjonen adskilles, og at pasienten overvåkes grundig.

Kraftige BCRP og P-gp transportinduktorer

Effekten av kraftige induktorer av efflukstransportørene BCRP og P-glykoprotein (P-gp) på biotilgjengeligheten og disposisjonen av kladribin er ikke formelt undersøkt. En mulig reduksjon i eksponeringen av kladribin bør vurderes hvis kraftige BCRP transportinduktorer (f.eks. kortikosteroider) eller P-gp (f.eks. rifampicin, johannesurt) blir administrert samtidig.

Hormonelle prevensjonsmidler

Samtidig administrering av kladribin med orale hormonelle prevensjonsmidler (etinylostradiol og levonorgestrel) viste ingen klinisk relevant farmakokinetisk interaksjon med kladribin. Samtidig bruk av kladribin forventes derfor ikke å redusere virkningen av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon til menn og kvinner

Før initiering av behandling både i år 1 og år 2, bør kvinner i fertil alder og menn som potensielt kan bli far informeres om muligheten for alvorlig risiko for fosteret og behovet for sikker prevensjon.

Hos kvinner i fertil alder skal graviditet utelukkes før MAVENCLAD initieres i år 1 og år 2, og skal forhindres ved bruk av sikker prevensjon under behandlingen med kladribin og i minst 6 måneder etter den siste dosen. Kvinner som blir gravide under behandlingen med MAVENCLAD skal avbryte behandlingen.

Ettersom kladribin forstyrrer DNA-syntesen kan det forventes bivirkninger på human gametogenese (se pkt. 5.3). Derfor må mannlige pasienter ta forholdsregler for å hindre graviditet hos sin partner under behandling med kladribin og i minst 6 måneder etter den siste dosen.

Graviditet

Erfaring fra mennesker med andre substanser som hemmer DNA-syntese, antyder at kladribin kan forårsake medfødte misdannelser når det administreres under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

MAVENCLAD er kontraindisert hos gravide kvinner (se pkt. 4.3).

Amming

Begrensede data fra kasusrapporter har vist at kladribin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Mengden har ikke blitt fastslått enda. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, er amming kontraindisert under behandling med MAVENCLAD og i en uke etter den siste dosen (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det var ingen effekt på fertilitet eller reproduksjonsevne hos avkom hos mus. Men effekt på testikler ble observert hos mus og aper (se pkt. 5.3).

Ettersom kladribin forstyrrer DNA-syntesen kan det forventes bivirkninger på human gametogenese. Mannlige pasienter må derfor ta forholdsregler for å unngå graviditet hos sin partner under behandling med kladribin og i minst 6 måneder etter den siste dosen (se ovenfor).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

MAVENCLAD har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De mest klinisk relevante bivirkningene var lymfopeni (25,6 %) og herpes zoster (3,0 %). Forekomsten av herpes zoster var høyere i løpet av perioden med lymfopeni av grad 3 eller 4 ($< 0,5$ til $0,2 \times 10^9$ celler/l eller $< 0,2 \times 10^9$ celler/l) sammenlignet med den tiden da pasientene ikke opplevde lymfopeni av grad 3 eller 4 (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger beskrevet i listen nedenfor er hentet fra data i kliniske studier av MS hvor oral kladribin ble brukt som monoterapi ved en kumulativ dose på 3,5 mg/kg. Sikkerhetsdatabasen fra disse studiene inneholder 923 pasienter. Bivirkninger identifisert under overvåkning etter markedsføring er indisert med en asterisk (*).

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: Oral herpes, dermal herpes zoster.
Svært sjeldne: Tuberkulose (se pkt. 4.4).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: Lymfopeni.
Vanlige: Redusert nøytrofilitall.

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: Overfølsomhet* inkludert pruritus, urticaria, utslett og sjeldne tilfeller av angioødem.

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlig: Leverskade*.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Utslett, alopesi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Lymfopeni

I kliniske studier utviklet 20 til 25 % av pasientene behandlet med en kumulativ dose av kladribin på 3,5 mg/kg over 2 år som monoterapi, en forbigående lymfopeni av grad 3 eller 4. Lymfopeni av grad 4 ble sett hos mindre enn 1 % av pasientene. Den største andelen av pasienter med lymfopeni av grad 3 eller 4 ble sett 2 måneder etter den første dosen av kladribin i hvert år (4,0 % og 11,3 % av pasientene med lymfopeni av grad 3 i år 1 og år 2, 0 % og 0,4 % av pasientene med lymfopeni av grad 4 i år 1 og år 2). Det er ventet at de fleste pasientene oppnår enten normale lymfocytall eller lymfopeni av grad 1 innen 9 måneder.

For å redusere risikoen for alvorlig lymfopeni må lymfocytallene bestemmes før, under og etter behandling med kladribin (se pkt. 4.4) og strenge kriterier for initiering og fortsettelse av behandlingen med kladribin må følges (se pkt. 4.2).

Malignitet

I kliniske studier og langtidsoppfølging av pasienter behandlet med en kumulativ dose på 3,5 mg/kg oral kladribin, ble tilfeller av malignitet observert oftere hos pasienter behandlet med kladribin (10 tilfeller i 3414 pasientår [0,29 tilfeller per 100 pasientår]) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (3 tilfeller i 2022 pasientår [0,15 tilfeller per 100 pasientår]) (se pkt. 4.4).

Overfølsomhet

I kliniske studier av pasienter behandlet med en kumulativ dose på 3,5 mg/kg oral kladribin, ble tilfeller av overfølsomhet observert oftere hos pasienter behandlet med kladribin (11,8 %) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (8,4 %). Alvorlige tilfeller av overfølsomhet ble observert hos 0,3 % av pasientene behandlet med kladribin og hos ingen av pasientene som fikk placebo. Tilfeller av overfølsomhet førte til seponering av behandling hos 0,4 % av pasientene som ble behandlet med kladribin og hos 0,3 % av pasientene som fikk placebo.

Leverskade

I løpet av markedsføringen ble mindre vanlige hendelser med leverskade, inkludert alvorlige tilfeller og tilfeller som førte til seponering av behandlingen, rapportert i tidsmessig sammenheng med MAVENCLAD.

Forbigående forhøyede serumtransaminaser var vanligvis større enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN). Isolerte tilfeller av forbigående forhøyet serumtransaminase opptil 40 ganger ULN og/eller symptomatisk hepatitt med forbigående forhøyet bilirubin og gulsott ble observert.

Tiden før forekomst varierte, og de fleste tilfeller oppstod innen 8 uker etter det første behandlingsforløpet (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering av oral kladribin. Lymfopeni er kjent for å være doseavhengig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Spesielt grundig overvåking av hematologiske parametre anbefales hos pasienter som har vært eksponert for en overdosering av kladribin.

Det er intet kjent spesifikt antidot til en overdosering av kladribin. Behandling består av grundig overvåking og initiering av passende støttetiltak. Seponering av MAVENCLAD bør kanskje vurderes. På grunn av den raske og utbredte distribusjonen i celler og vev, er det lite trolig at hemodialyse eliminerer kladribin i en betydelig grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA40

Virkningsmekanisme

Kladribin er en nukleosidanalogue av deoksyadenosin. En klorsubstitusjon i purinringen beskytter kladribin mot nedbrytning av adenosindeaminase og øker den intracellulære oppholdstiden for kladribins prekursor. Påfølgende fosforylering av kladribin til dets aktive trifosfatform, 2-klordeoksyadenosin-trifosfat (Cd-ATP), oppnås særlig effektivt i lymfocytter, på grunn av deres høyt konstitutive nivåer av deoksytyridin kinase (DCK) og forholdsvis lave nivåer av 5'-nukleotidase (5'-NTase). Et høyt DCK til 5'-NTase-forhold favoriserer opphoping av Cd-ATP, noe som gjør lymfocytter spesielt utsatt for celledød. Som et resultat av et lavere DCK/5'-NTase-forhold er andre benmargavledete celler mindre utsatt enn lymfocytter. DCK er det enzymet som begrenser hastigheten av omdannelsen av kladribins prekursor til den aktive trifosfatformen, noe som fører til selektiv forringelse av delende og ikke-delende T- og B-celler.

Den primære apoptoseinduserende virkningsmekanismen av Cd-ATP har direkte og indirekte virkninger på DNA-syntesen og mitokondriefunksjonen. I delende celler forstyrrer Cd-ATP DNA-syntesen via hemming av ribonukleotidreduktase og konkurrerer med deoksyadenosin-trifosfat for innlemmelse i DNA ved DNA-polymeraser. I hvilende celler forårsaker kladribin brudd i enkelttrådet DNA, rask konsumpsjon av nikotinamidadenin-dinukleotid, ATP-forringelse og celledød. Det er bevis for at kladribin også kan forårsake direkte caspase-avhengig og -uavhengig apoptose via frisettingen av cytokrom c og apoptose-induserende faktor inn i cytosolen til ikke-delende celler.

MS-patologi involverer en komplisert kjedereaksjon hvor forskjellige immuncelletyper, inkludert autoreaktive T- og B-celler spiller en nøkkelrolle. Mekanismen som kladribin bruker for å anvende sine terapeutiske effekter på MS er ikke fullstendig belyst, men man tror at dets dominante effekt på B- og T-lymfocytter avbryter rekken av immunhendelser sentralt for MS.

Variasjoner i ekspresjonsnivået av DCK og 5'-NTaser mellom immuncelletyper kan forklare forskjellene i immuncellesensitiviteten for kladribin. På grunn av disse ekspresjonsnivåene er celler i det naturlige immunsystemet mindre påvirket enn celler i det adaptive immunsystemet.

Farmakodynamiske effekter

Kladribin er vist å ha langvarig effekt ved fortrinnsvis å målrette seg mot lymfocytter og de autoimmune prosessene som er involvert i patofysiologien av MS.

På tvers av studier ble den største andelen av pasienter med lymfopeni av grad 3 eller 4 ($< 0,5$ til $0,2 \times 10^9$ celler/l eller $< 0,2 \times 10^9$ celler/l) sett 2 måneder etter den første dosen med kladribin i hvert år, noe som antyder et tidsopphold mellom plasmakonsentrasjonene av kladribin og den maksimale hematologiske effekten.

På tvers av kliniske studier, viste data med den foreslåtte kumulative dosen på 3,5 mg/kg kroppsvekt en gradvis forbedring av median lymfocytall tilbake til normalområdet ved uke 84 fra den første dosen med kladribin (ca. 30 uker etter den siste dosen med kladribin). Lymfocytallene hos mer enn 75 % av pasientene gikk tilbake til normalområdet innen uke 144 fra den første dosen med kladribin (ca. 90 uker etter den siste dosen med kladribin).

Behandling med oral kladribin fører til en rask reduksjon av sirkulerende CD4+- og CD8+ T-celler. CD8+ T-celler har en mindre tydelig reduksjon og en raskere nydannelse enn CD4+ T-celler, noe som fører til en midlertidig reduksjon i forholdet mellom CD4 til CD8. Kladribin reduserer CD19+ B-celler og CD16+/CD56+ naturlige dreperceller, som også har en raskere nydannelse enn CD4+ T-celler.

Klinisk effekt og sikkerhet

Relapserende-remitterende MS

Effekt og sikkerhet av oral kladribin ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie (CLARITY) med 1326 pasienter med relapserende-remitterende MS. Studieobjektivene var å evaluere effekten av kladribin versus placebo i reduksjon av årlig attackfrekvens (ARR, Annualised relapse rate) (primært endepunkt), bremse sykdomsutviklingen og redusere aktive lesjoner målt med MRI.

Pasientene fikk enten placebo (n = 437), eller en kumulativ dose med kladribin på 3,5 mg/kg (n = 433) eller 5,25 mg/kg kroppsvekt (n = 456) i løpet av den 96 uker lange (2 år) studieperioden i 2 behandlingsrunder. Pasienter som var randomisert til den kumulative dosen på 3,5 mg/kg fikk en første behandlingsrunde ved uke 1 og 5 i det første året, og en andre behandlingsrunde ved uke 1 og 5 i det andre året. Pasienter som var randomisert til den kumulative dosen på 5,25 mg/kg fikk ytterligere behandling ved uke 9 og 13 i det første året. Flesteparten av pasientene i placebogruppen (87,0 %) og kladribingruppene på 3,5 mg/kg (91,9 %) og 5,25 mg/kg (89,0 %) fullførte hele studien på 96 uker.

Det var påkrevd at pasientene hadde hatt minst 1 attack i de siste 12 månedene. I den totale studiepopulasjonen var median alder 39 år (område 18 til 65 år), og andelen kvinner til menn var omtrent 2:1. Gjennomsnittlig varighet av MS før inklusjon i studien var 8,7 år, og median baseline nevrologisk funksjonsnedsettelse basert på Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) på tvers av alle behandlingsgruppene var 3,0 (område 0 til 6,0). Over to tredjedeler av pasientene i studien var behandlingsnaive for MS-sykdomsmodifiserende legemidler. De resterende pasientene ble forhåndsbehandlet med enten interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetat eller natalizumab.

Pasienter med relapserende-remitterende MS som mottok kladribin 3,5 mg/kg viste statistisk signifikant forbedring i den årlige attackfrekvensen, andelen av pasienter som var attackfrie i løpet av 96 uker, andelen av pasienter uten vedvarende funksjonsnedsettelse i løpet av 96 uker og tid til tre måneders EDSS-progresjon sammenlignet med pasienter på placebo (se Tabell 3).

Tabell 3 Kliniske resultater i CLARITY studien (96 uker)

Parameter	Placebo (n = 437)	Kladribin, kumulativ dose	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Årlig relapsfrekvens (95 % KI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Relative reduksjoner (kladribin vs. placebo)		57,6 %	54,5 %
Andelen attaktfrie pasienter i løpet av 96 uker	60,9 %	79,7 %	78,9 %
Tid til tre måneders EDSS- progresjon, 10. persentil (måneder)	10,8	13,6	13,6
Risikoforhold (95 % KI)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 sammenlignet med placebo

I tillegg var behandlingsgruppen med kladribin 3,5 mg/kg statistisk sett signifikant bedre enn placebo med hensyn til antall og relativ reduksjon av T1 Gd+-lesjoner, aktive T2-lesjoner og kombinerte unike lesjoner som demonstrert ved MRI av hjernen i løpet av hele studieperioden på 96 uker. Pasienter som tok kladribin 3,5 mg/kg hadde, sammenlignet med placebogruppen, relativ reduksjon på 86 % i gjennomsnittsantallet T1 Gd+-lesjoner (justert gjennomsnittsantall for kladribin 3,5 mg/kg-, og placebogruppene var hhv. 1,12 og 0,91), 73 % relativ reduksjon i gjennomsnittsantallet av aktive T2-lesjoner (justert gjennomsnittsantall for kladribin 3,5 mg/kg- og placebogruppene var hhv. 0,38 og 1,43) og 74 % relativ reduksjon i gjennomsnittsantallet kombinerte unike lesjoner per pasientscan (justert gjennomsnittsantall for kladribin 3,5 mg/kg- og placebogruppene var hhv. 0,43 og 1,72) (p < 0,001 for alle 3 MRI-utfallene).

Post-hoc-analyse av tid til seks måneders bekreftet EDSS-progresjon resulterte i en 47 % reduksjon av risikoen for progresjon til funksjonsnedsettelse i gruppen med kladribin 3,5 mg/kg sammenlignet med placebo (relativ risiko = 0,53, 95 % KI [0,36; 0,79], p < 0,05); i placebogruppen ble den 10. persentilen nådd på 245 dager, og ikke nådd i det hele tatt i løpet av studieperioden i gruppen med kladribin 3,5 mg/kg.

Som vist i Tabell 3 ovenfor, ga høyere kumulative doser ikke noen klinisk relevant fordel, men ble assosiert med en høyere forekomst av lymfopeni grad ≥ 3 (44,9 % i 5,25 mg/kg-gruppen mot 25,6 % i 3,5 mg/kg-gruppen).

Pasienter som hadde fullført CLARITY-studien hadde mulighet til å delta i forlengelsen av CLARITY. I denne forlengelsesstudien fikk 806 pasienter enten placebo eller en kumulativ dose av kladribin 3,5 mg/kg (i et regime tilsvarende det som ble brukt i CLARITY) i løpet av den 96-uker lange studieperioden. Formålet med denne studien var sikkerhet, mens effektendepunktene var undersøkende.

Behandlingseffekten, med hensyn til å redusere hyppighet av angrep og bremse sykdomsutviklingen hos pasienter som får dosen på 3,5 mg/kg over 2 år, ble opprettholdt i år 3 og 4 (se pkt. 4.2).

Effekt hos pasienter med høy sykdomsaktivitet

Post-hoc effektanalyser fra undergrupper er utført hos pasienter med høy sykdomsaktivitet behandlet med oral kladribin ved den anbefalt kumulative dosen på 3,5 mg/kg. Disse inkluderte:

- Pasienter med 1 angrep året før og minst 1 T1 Gd+-lesjon eller 9 eller flere T2-lesjoner, mens de fikk behandling med andre MS-sykdomsmodifiserende legemidler,
- Pasienter med 2 eller flere angrep året før, enten de fikk MS-sykdomsmodifiserende behandling eller ikke.

I analysene av CLARITY-dataene ble det observert en konsekvent behandlingseffekt på angrep med en årlig angrepshyppighet fra 0,16 til 0,18 i gruppene med cladribin og 0,47 til 0,50 i placebogruppen ($p < 0,0001$). Sammenlignet med den totale populasjonen, ble en større effekt observert i tid til seks måneders vedvarende funksjonsnedsettelse, hvor cladribin reduserte risikoen for progresjon av funksjonsnedsettelse med 82 % (relativ risiko = 0,18, 95 % KI [0,07; 0,47]). Placebo nådde den 10. persentilen for progresjon av funksjonsnedsettelse mellom 16 og 23 uker, mens cladribin ikke nådde den i det hele tatt i løpet av studien.

Sekundær progressiv MS med tilbakefall

En støttende studie hos pasienter behandlet med cladribin som tillegg til interferon beta *versus* placebo + interferon beta inkluderte også et begrenset antall pasienter med sekundær progressiv MS (26 pasienter). Hos disse pasientene ga behandling med cladribin 3,5 mg/kg en reduksjon av den årlige angrepshyppigheten sammenlignet med placebo (0,03 *versus* 0,30, risikoforhold: 0,11, $p < 0,05$). Det var ingen forskjell i årlig angrepshyppighet mellom pasienter med relapserende-remitterende MS og pasienter med sekundær progressiv MS med tilbakefall. En effekt på progresjon av funksjonsnedsettelse kunne ikke vises i noen av undergrupper.

Pasienter med sekundær progressiv MS ble ekskludert fra CLARITY-studien. En post-hoc-analyse av en blandet kohort, inkludert CLARITY- og ONWARD-pasienter, definert av en baseline EDSS-score på $\geq 3,5$ som proxy for sekundær progressiv MS, viste imidlertid en tilsvarende reduksjon i årlig angrepshyppighet sammenlignet med pasienter med en EDSS-score under 3.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med MAVENCLAD i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved multipel sklerose (se pkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kladribin er en prekursor som må fosforyleres intracellulært for å bli biologisk aktiv. Kladribins farmakokinetikk ble studert etter oral og intravenøs administrering hos MS-pasienter og pasienter med malignitet, samt i *in vitro*-systemer.

Absorpsjon

Kladribin absorberes raskt etter oral administrasjon. Administrasjon av 10 mg kladribin førte til en gjennomsnittlig $C_{\max}$ av kladribin i området 22 til 29 ng/ml, og tilsvarende gjennomsnittlig AUC i området 80 til 101 ng x h/ml (aritmetiske gjennomsnitt fra forskjellige studier).

Når oral kladribin ble gitt fastende var median $T_{\max}$ 0,5 t (i området 0,5 til 1,5 t). Når kladribin ble administrert sammen med et måltid med høyt fettinnhold var absorpsjonen forsinket (median $T_{\max}$ 1,5 t, i området 1 til 3 t) og $C_{\max}$ ble redusert med 29 % (basert på geometrisk gjennomsnitt), mens AUC var uforandret. Biotilgjengeligheten av 10 mg oral kladribin var omtrent 40 %.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er stort, noe som antyder omfattende distribusjon til vev og intracellulært opptak. Studier viste et gjennomsnittlig distribusjonsvolum for kladribin i området 480 til 490 l. Plasmaproteinbindingen av kladribin er 20 % og uavhengig av plasmakonsentrasjonen.

Distribusjonen av kladribin over biologiske membraner er tilrettelagt av ulike transportproteiner, inkludert ENT1, CNT3 og BCRP.

In vitro-studier indikerer at kladribineffluks bare er minimalt P-gp-relatert. Klinisk relevante interaksjoner med hemmere av P-gp er ikke forventet. De potensielle konsekvensene av P-gp induksjon på biotilgjengeligheten av kladribin har ikke blitt formelt undersøkt.

In vitro-studier viste ubetydelig transportør-mediert opptak av kladribin i humane hepatocytter.

En liten studie på kreftpasienter har vist et konsentrasjonsforhold av cerebrospinal væske/plasma på omtrent 0,25, noe som påviser at kladribin har potensiale til å trenge gjennom blod-hjernebarrieren.

Kladribin og/eller dens fosforylerte metabolitter er hovedsakelig samlet og fastholdt i humane lymfocytter. *In vitro*, ble intra- versus ekstracellulære akkumuleringsforhold funnet å være rundt 30 til 40 allerede én time etter kladribineksponering.

Biotransformasjon

Kladribins metabolisme ble studert hos MS-pasienter etter administrasjon av en enkelt 10 mg tablett og en enkel 3 mg intravenøs dose. Etter både oral og intravenøs administrasjon, var den opprinnelige forbindelsen, kladribin, hovedbestanddelen i plasma og urin. Metabolitten 2-kloroadenin var en underordnet metabolitt i både plasma og urin, og stod f.eks. bare for $\leq 3\%$ av eksponeringen av modersubstansen i plasma etter oral administrasjon. Kun spor av andre metabolitter ble funnet i plasma og urin.

I hepatiske *in vitro*-systemer ble minimal metabolisme av kladribin observert (minst 90 % var uendret kladribin).

Kladribin er ikke et relevant substrat til cytokrom P450-enzymene, og viser ikke betydelig potensial til å fungere som hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. Hemming av disse enzymene eller genetiske polymorfismer (f.eks. CYP2D6, CYP2C9 eller CYP2C19) er ikke forventet å resultere i klinisk signifikante effekter på farmakokinetikken eller eksponeringen av kladribin. Kladribin har ingen klinisk relevant induktiv effekt på CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4-enzymene.

Etter å ha gått inn i målcellene blir kladribin fosforylert til kladribin monofosfat (Cd-AMP) av DCK (og også av deoksyguanosin kinase i mitokondrier). Cd-AMP fosforyleres videre til kladribin difosfat (Cd-ADP) og kladribin trifosfat (Cd-ATP). Defosforyleringen og deaktiveringen av Cd-AMP katalyseres av cytoplasmisk 5'-NTase. I en studie av den intracellulære farmakokinetikken av Cd-AMP og Cd-ATP hos pasienter med kronisk myelogen leukemi var nivåene av Cd-ATP omtrent halvparten av Cd-AMP-nivåene.

Intracellulær halveringstid av Cd-AMP var 15 timer. Intracellulær halveringstid av Cd-ATP var 10 timer.

Eliminasjon

Basert på samlede farmakokinetiske populasjonsdata fra ulike studier, var medianverdier for eliminasjon 22,2 l/time for renal clearance og 23,4 l/time for ikke-renal clearance. Renal clearance oversteg den glomerulære filtrasjonshastigheten, noe som antyder aktiv tubulær sekresjon av kladribin.

Den ikke-renale delen av eliminasjon av kladribin (ca. 50 %) består av ubetydelig hepatisk metabolisme, og omfattende intracellulær distribusjon og oppfangning av den aktive kladribin-bestanddelen (Cd-ATP) i det målrettede intracellulære rommet (dvs. lymfocytene). Deretter følger en eliminasjon av intracellulær Cd-ATP i henhold til livssyklusen og eliminasjonsveiene for disse cellene.

Farmakokinetiske populasjonsanalyser har vist at estimert halveringstid for en typisk pasient er ca. 1 dag. Dette resulterer imidlertid ikke i en akkumulering av legemidlet etter dosering én gang daglig ettersom denne halveringstiden kun utgjør en liten del av AUC.

Dose- og tidsavhengighet

Etter oral administrering av kladribin, på tvers av et doseområde på 3 til 20 mg, økte $C_{\max}$ og AUC på en doseproporsjonal måte. Dette tyder på at absorpsjonen ikke påvirkes av hastighets- eller kapasitetsbegrensede prosesser opp til en oral dose på 20 mg.

Ingen akkumulering av kladribins konsentrasjon i plasma er observert etter gjentatt dosering. Det er ingen indikasjon på at kladribins farmakokinetikk kan endres på en tidsavhengig måte etter gjentatt administrasjon.

Spesielle populasjoner

Ingen studier er utført for å evaluere farmakokinetikken av kladribin hos eldre eller pediatriiske MS-pasienter, eller hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

En kinetisk populasjonsanalyse viste ingen effekt av alder (område 18 til 65 år) eller kjønn på kladribins farmakokinetikk.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal clearance av kladribin ble påvist å være avhengig av kreatinin-clearance. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser som inkluderte pasienter med normal nyrefunksjon og med svakt nedsatt nyrefunksjon, forventes det at total clearance hos pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} = 60$ ml/min) senkes moderat, og fører til en økt eksponering på 25 %.

Nedsatt leverfunksjon

Rollen av den hepatiske funksjonen for eliminering av kladribin anses å være ubetydelig.

Farmakokinetiske interaksjoner

En studie av interaksjoner viste at biotilgjengeligheten av oral kladribin på 10 mg ikke ble endret ved samtidig administrasjon av pantoprazol hos MS-pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-klinisk vurdering av sikkerhetsfarmakologi og toksikologi av kladribin i dyremodeller, som var relevante for sikkerhetsvurderingen av kladribin, ga ingen andre signifikante funn enn det som ble forutsett av den farmakologiske mekanismen til kladribin. De primære målorganene som ble identifisert i toksikologistudier med gjentatt dose ved parenterale administrasjonsveier (intravenøs eller subkutan) med opptil 1 års varighet hos mus og aper, var de lymfoide og hematopoietiske systemene. Andre målorganer etter lengre administrasjon (14 sykluser) av kladribin til aper ved subkutan administrasjonsvei var nyrene (karyomegali av renal tubulært epitel), binyrene (binyrebarkatrofi og nedsatt vakuolisering), mage-tarmkanal (slimhinneatrofi) og testikler. Effekter på nyrene ble også sett hos mus.

Mutagenitet

Kladribin inkorporeres i DNA-tråder og hemmer DNA-syntese og -reparasjon. Kladribin induerte ikke genmutasjon i bakterie- eller pattedyrceller, men det var klastogent og forårsaket kromosomskade i pattedyrceller *in vitro* ved en konsentrasjon som var 17 ganger over forventet klinisk $C_{\max}$. *In vivo* klastogenitet hos mus ble påvist ved 10 mg/kg, som var den lavest testede dosen.

Karsinogenitet

Det karsinogene potensialet av kladribin ble vurdert i en langvarig 22-måneders studie med subkutan administrasjon hos mus og i en kortvarig 26-ukers studie med oral administrasjon hos transgene mus.

- I den langvarige karsinogenitetsstudien av mus var den høyeste dosen 10 mg/kg, som ble ansett for å være gentoksisk i musemikrokjernestudien (tilsvarer omtrent 16 ganger den forventede eksponeringen i AUC hos mennesker som tar den maksimale dosen på 20 mg kladribin). Ingen økt forekomst av lymfoproliferative sykdommer eller andre tumortyper (bortsett fra tumorer i Harders kjertel, hovedsakelig adenomer) ble sett hos mus. Tumorer i Harders kjertel er ikke ansett som klinisk relevant ettersom mennesker ikke har lignende anatomiske strukturer.
- I den kortvarige karsinogenitetsstudien i Tg rasH2-mus, ble ikke kladribin-relatert økning i forekomsten av lymfoproliferative sykdommer eller andre tumortyper sett ved noen doser som ble testet, opptil 30 mg/kg per dag (tilsvarer omtrent 25 ganger den forventede eksponeringen i AUC hos mennesker som tar den maksimale dosen på 20 mg kladribin).

Kladribin ble også vurdert i en 1-års studie med aper med subkutan administrering. Ingen økt forekomst av lymfoproliferative sykdommer eller andre tumorer ble observert i denne studien.

Selv om kladribin kan ha potensiale for gentoksisitet, tyder ikke langtidsdata hos mus og aper på en relevant økt risiko for karsinogenitet hos mennesker.

Reproduksjonstoksisitet

Mens det ikke var noen effekter på kvinnelig fertilitet, reproduktiv funksjon eller generell ytelsesevne hos avkom, ble det påvist at kladribin var embryoletalt ved administrasjon til drektige mus, og teratogen hos mus (også etter behandling av hannmus) og kaniner. De observerte embryoletale og teratogene effektene er forenlige med de farmakologiske mekanismene av kladribin. I en fertilitetsstudie på hannmus ble det sett misformede fostre med agenesi av deler av vedheng(ene) distalt for humerus og/eller femur. Forekomsten av affekteerte musefostre i denne studien var i samme område som den spontane forekomsten av ameli og fokomeli i denne musestammen. Men, tatt i betraktning kladribins gentoksisitet, kan mannlige medierte effekter knyttet til potensielt genetiske endringer av differensierende sædceller ikke utelukkes.

Kladribin påvirket ikke fertiliteten hos hannmus, men redusert testikkelvekt og økt antall ikke-motil sperm var observerte testikulære effekter. Testikulær degenerering og reversibel reduksjon i spermatozoa med raskt utviklende motilitet, ble også sett hos aper. Degenerering av testikkelene ble kun sett histologisk i én hannape i en ettårig subkutan toksisitetsstudie.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Hydroksypropylbetadeks (2-hydroksypropyl- β -cyclodekstrin)
Sorbitol
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Orientert polyamid (OPA)/aluminium (Al)/polyvinylklorid (PVC) – aluminium (Al) blisterpakning forseglet i en pappomme og festet i en barnesikret yttereske.

Pakningsstørrelser med 1, 4, 5, 6, 7 eller 8 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU1/17/1212/001
EU1/17/1212/002
EU1/17/1212/003
EU1/17/1212/004
EU1/17/1212/005
EU1/17/1212/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2017

Dato for siste fornyelse: 25. april 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før oppstart av Mavenclad (kladribin) i hver medlemsstat, må innehaveren av markedsføringstillatelsen samtykke om innholdet og formatet til pedagogisk materiale, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og andre aspekter av programmet, med nasjonale kompetente myndigheter.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alle forskrivere og pasienter som forventes å forskrive/bruke Mavenclad i hver medlemsstat der Mavenclad markedsføres, er utstyrt med:

- Veiledning for forskriver
- Veiledning for pasient

Veiledningen for forskriver skal inneholde:

- En introduksjon til Mavenclad, som påminner forskriveren å ta hensyn til veiledningen for pasienten når behandling med Mavenclad diskuteres med pasienten, for å støtte en tidlig identifisering av tegn og symptomer på bivirkninger og tidsriktig behandling av disse.
- Behandlingsregimene.
- En påminnelse om nøye å vurdere data om blodverdier og overvåking for latente infeksjoner før behandlingen påbegynnes.
- En påminnelse om å innhente leververdier og vurdere pasientens historikk angående leverskade før behandlingen påbegynnes.
- Veiledning for pasientovervåkning under behandlingen.
- Informasjon om graviditetsforebygging.

Veiledningen for pasienten skal inneholde en introduksjon til behandling med Mavenclad, bivirkninger, potensielle risikoer og graviditetsforebygging.

Veiledningen for forskriveren/pasienten skal inneholde informasjon om følgende sikkerhetsproblemer:

- Viktige identifiserte risikoer
 1. Alvorlig lymfopeni ($\text{grad} \geq 3$), for å sikre overholdelse av hematologisk testing og behandlingskrav.
 2. Infeksjoner med herpes zoster, for å sikre forståelse av tegn og symptomer som tyder på slike infeksjoner.
 3. Tuberkulose, for å sikre forståelse om denne risikoen.
 4. Leverskade, å vurdere pasientens historikk angående leverskade før behandlingen påbegynnes og sikre bevissthet rundt kliniske tegn og symptomer som tyder på risikoen.
- Viktige potensielle risikoer
 1. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), opportunistiske infeksjoner (andre enn PML og tuberkulose) og alvorlige infeksjoner, for å sikre forståelse for tegn og symptomer som tyder på slike risikoer.

2. Maligniteter, for å sikre forståelse for denne risikoen, fordi:
 - a. Pasienter med aktive aktive maligniteter må ikke motta Mavenclad-behandling.
 - b. Pasienter bør rådes til å gjennomføre standard kreft screening etter Mavenclad-behandling.
3. Teratogenitet/uønskede graviditetsutfall, for å sikre at fertile kvinnelige pasienter/partnere av mannlige pasienter som får Mavenclad:
 - a. Mottar rådgivning før behandlingen påbegynnes (bestående av to behandlingskurer administrert i begynnelsen av to påfølgende år) både i år 1 og år 2;
 - b. Bruker effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 6 måneder etter siste dose.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

MAVENCLAD 10 mg tabletter
kladribin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver tablett inneholder 10 mg kladribin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

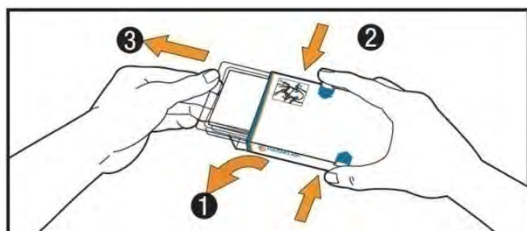
Inneholder sorbitol. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Barnesikret pakning.



- 1 Åpne fliken
- 2 Trykk og hold inne knappene
- 3 Trekk ut brettet til det stopper

Trykk (tekst som angir de to knappene som må trykkes for å åpne)

QR-kode skal inkluderes www.mavenclad-instructions.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

Cytostatikum: håndteres forsiktig.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

mavenclad

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

PAPPLOMME

1. LEGEMIDLETS NAVN

MAVENCLAD 10 mg tabletter
kladribin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Europe B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cladribine 10 mg

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

MAVENCLAD 10 mg tabletter kladribin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva MAVENCLAD er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker MAVENCLAD
3. Hvordan du bruker MAVENCLAD
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MAVENCLAD
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva MAVENCLAD er og hva det brukes mot

MAVENCLAD inneholder virkestoffet kladribin, et cytotoxisk (celledrepende) stoff som hovedsakelig virker på lymfocytene, celler i immunsystemet som er involvert i betennelse.

MAVENCLAD er et legemiddel som brukes til å behandle **multippel sklerose (MS)** hos **voksne**. MS er en sykdom hvor betennelse ødelegger det beskyttende laget rundt nervene.

Behandling med MAVENCLAD har vist å redusere frekvensen av angrep og å bremse sykdomsutviklingen.

2. Hva du må vite før du bruker MAVENCLAD

Bruk ikke MAVENCLAD

- dersom du er **allergisk** overfor **kladribin** eller noen av de **andre innholdsstoffene** i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
 - dersom du er **hiv-positiv**, noe som betyr at du er smittet med humant immunsviktvirus (hiv).
 - dersom du har aktiv tuberkulose eller leverbetennelse (hepatitt).
 - dersom du har et **svekket immunsystem** på grunn av medisinske tilstander eller fordi du **tar andre legemidler som svekker immunsystemet ditt eller** reduserer produksjonen av blodceller i **benmargen** din. Disse inkluderer:
 - ciklosporin, cyklofosfamid og azatioprin (brukes for å undertrykke immunsystemet, for eksempel etter organtransplantasjon)
 - metotrexat (brukes for å behandle tilstander som psoriasis eller revmatoid artritt)
 - langvarig bruk av kortikosteroider (brukes for å redusere betennelse, for eksempel ved astma)
- Se også «Andre legemidler og MAVENCLAD».

- dersom du har aktiv kreft.
- dersom du har **moderate eller alvorlige nyreproblemer**.
- dersom du er **gravid** eller **ammer** (se også «Graviditet og amming»).

Bruk ikke MAVENCLAD og kontakt legen din eller apotek dersom du er usikker på om noen av de ovennevnte situasjonene gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker MAVENCLAD.

Blodprøver

Det vil bli tatt blodprøver av deg før du starter behandling for å kontrollere at du kan ta MAVENCLAD. Legen din vil også ta blodprøver under og etter behandling for å kontrollere at du kan fortsette å ta MAVENCLAD, og at du ikke utvikler noen komplikasjoner av behandlingen.

Infeksjoner

Du vil bli testet for å se om du har en infeksjon før du starter behandling med MAVENCLAD. Det er viktig å snakke med legen din dersom du tror du har en infeksjon. Disse kan være alvorlige og muligens til og med livstruende. Symptomer på infeksjon kan være: feber, verkende smertefulle muskler, hodepine, generell følelse av uvelhet eller gulhet i øynene. Legen din kan utsette behandlingen, eller avbryte den, inntil infeksjonen er borte.

Helvetesild

Om nødvendig vil du bli vaksinert mot helvetesild før du starter behandlingen. Du må vente mellom 4 og 6 uker for at vaksinasjonen skal virke. **Informér lege umiddelbart hvis du får symptomer på helvetesild**, en vanlig komplikasjon av MAVENCLAD (se avsnitt 4), som kan gjøre det nødvendig med spesiell behandling.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Dersom du tror at din **MS blir verre** eller hvis du **legger merke til nye symptomer**, for eksempel endringer i humør eller atferd, hukommelsessvikt, tale- og kommunikasjonsvansker, **snakk med lege så snart som mulig**. Disse kan være symptomer på en sjelden hjernesykdom forårsaket av infeksjon som kalles progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML er en alvorlig tilstand som kan føre til alvorlig funksjonsnedsettelse eller død.

Selv om PML ikke har blitt observert med MAVENCLAD **kan MRI (magnetresonansavbildning) av hodet** tas som en forholdsregel før du starter behandlingen.

Kreft

Enkelttilfeller av kreft er observert hos pasienter som har fått kladribin i kliniske studier. Snakk med lege dersom du tidligere har hatt kreft. Legen din vil bestemme den beste behandlingen for deg. Som en forholdsregel bør du følge standard anbefalinger for kreftundersøkelser som anbefalt av legen din.

Leverproblemer

MAVENCLAD kan forårsake leverproblemer. **Snakk med lege før du tar MAVENCLAD dersom du har eller noen gang har hatt problemer med leveren. Informer lege umiddelbart hvis du utvikler ett eller flere av de følgende symptomene:** kvalme, oppkast, magesmerter, utmattelse (fatigue), manglende matlyst, gul hud eller øyne (gulsott) eller mørk urin. Disse kan være symptomer på alvorlige problemer med leveren.

Prevensjon

Menn og kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 måneder etter den siste dosen. Dette er viktig fordi MAVENCLAD kan gi alvorlig fosterskade.

Se også «Graviditet og amming».

Blodoverføringer

Dersom du trenger blodoverføring må du fortelle legen din at du tar MAVENCLAD. Du må kanskje bestråle blodet for å forhindre komplikasjoner.

Bytte av behandling

Dersom du bytter fra andre behandlinger mot MS til MAVENCLAD, vil legen kontrollere at blodcellestatusen din (lymfocytter) er normal før du starter behandlingen.

Dersom du bytter fra MAVENCLAD til andre behandlinger mot MS, snakk med lege. Det kan gi overlapping av effekten på immunsystemet ditt.

Barn og ungdom

Bruk av MAVENCLAD er ikke anbefalt hos pasienter under 18 år, fordi det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og MAVENCLAD

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke start med MAVENCLAD sammen med legemidler som svekker immunsystemet ditt eller reduserer produksjonen av blodceller av benmargen din. Disse inkluderer:

- ciklosporin, cyklofosamid og azatioprin (brukes for å undertrykke immunsystemet, for eksempel etter organtransplantasjon),
- metotrexat (brukes for å behandle tilstander som psoriasis eller revmatoid artritt).
- Langvarig bruk av kortikosteroider (brukes for å redusere betennelse, for eksempel ved astma). Kortvarig bruk av kortikosteroider kan brukes når legen sier det.

Du må ikke bruke MAVENCLAD sammen med andre legemidler mot MS med mindre dette er spesifikt anbefalt av legen din.

Du må ikke ta MAVENCLAD samtidig med noe annet legemiddel. La det gå **minst 3 timer** mellom inntak av MAVENCLAD og andre legemidler som tas via munnen. MAVENCLAD inneholder hydroksypropylbetadeks som kan ha gjensidig påvirkning med andre legemidler i magen din.

Snakk med lege hvis du behandles med eller har vært behandlet med:

- legemidler som kan påvirke blodcellene dine (f.eks. karbamazepin, som brukes til behandling av epilepsi). Det kan hende legen din må overvåke deg grundigere.
- visse typer vaksiner (levende og levende svekkede vaksiner). Dersom du har blitt vaksinert i løpet av de siste 4 til 6 ukene må behandlingen med MAVENCLAD utsettes. Du må ikke motta slike vaksiner i løpet av en behandling med MAVENCLAD. Immunsystemet ditt må få tid til å komme seg før du kan vaksineres, og dette undersøkes med blodprøver.
- dilazep, nifedipin, nimodipin, reserpin, cilostazol, eller sulindac (brukes til å behandle hjertet, høyt blodtrykk, blodkartilstander eller betennelse), eller eltrombopag (brukes til å behandle blødningsforstyrrelser). Legen din vil fortelle deg hva du må gjøre hvis du må ta disse legemidlene.
- rifampicin (brukes til å behandle visse typer infeksjoner), johannesurt (brukes til behandling av depresjon) eller kortikosteroider (brukes til å undertrykke betennelse). Legen din vil fortelle deg hva du må gjøre hvis du må ta disse legemidlene.

Graviditet og amming

Bruk ikke MAVENCLAD dersom du er gravid eller prøver å bli gravid. Dette er viktig fordi MAVENCLAD kan skade fosteret ditt alvorlig.

Du må bruke **sikre prevensjonsmetoder** for å unngå å bli gravid under behandling med MAVENCLAD og i 6 måneder etter at du har tatt den siste dosen. Hvis du blir gravid senere enn 6 måneder etter den siste dosen i 1. år, forventes ingen sikkerhetsrisiko, men det betyr at du ikke kan få behandling med MAVENCLAD mens du er gravid.

Menn må bruke sikre prevensjonsmetoder for å hindre at partneren blir gravid under behandling med MAVENCLAD og i 6 måneder etter den siste dosen.

Legen din vil gi deg veiledning om egnede prevensjonsmetoder.

Bruk ikke MAVENCLAD hvis du ammer. Dersom legen din mener at MAVENCLAD er viktig for deg vil legen din be deg avbryte ammingen under behandling og i minst én uke etter den siste dosen.

Kjøring og bruk av maskiner

MAVENCLAD forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

MAVENCLAD inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 64 mg sorbitol i hver tablett.

3. Hvordan du bruker MAVENCLAD

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandlingskurer

Du vil bli gitt MAVENCLAD som **to behandlingskurer** over **2 år**.

Hver behandlingskur består av **2 behandlingsuker**, som har én måneds mellomrom i begynnelsen av hvert behandlingsår.

Én **behandlingsuke** består av **4 eller 5 dager** hvor du får **1 eller 2 tabletter daglig** (se Tabell 1).

Eksempel: Hvis du starter behandlingen din i midten av april, skal du ta tablettene slik som vist.

Tabell 1

År 1		År 2	
Første behandlingsuke	1 eller 2 tabletter daglig i 4 eller 5 dager i midten av april	Første behandlingsuke	1 eller 2 tabletter daglig i 4 eller 5 dager i midten av april
Andre behandlingsuke	1 eller 2 tabletter daglig i 4 eller 5 dager i midten av mai	Andre behandlingsuke	1 eller 2 tabletter daglig i 4 eller 5 dager i midten av mai

Legen din vil ta en blodprøve før du starter en behandlingskur for å kontrollere at lymfocyttnivået ditt (en type hvite blodceller) er innenfor et akseptabelt område. Hvis dette ikke er tilfelle kan det hende at behandlingen din blir utsatt.

Når du er ferdig med de 2 behandlingskurene over 2 år, vil legen din fortsette å overvåke helsen din i ytterligere 2 år, hvor du ikke trenger å ta legemidlet.

Dosering

1. Du vil få en resept på det riktige antallet med tabletter til hver behandlingsuke, basert på kroppsvekten din som vist i Tabell 2.
2. Du vil trenge én eller flere pakker for å få det riktige antallet med tabletter.
3. Når du får legemidlet ditt, må du sjekke at du har fått riktig antall med tabletter.
4. I den venstre kolonnen i tabellen nedenfor, finn raden som passer med din kroppsvekt (i kg) og sjekk antallet tabletter som skal være i pakken(e) for den behandlingsuken du skal starte.
5. Hvis antall tabletter i pakken(e) ikke stemmer overens med det tallet som vises for din vekt i tabellen nedenfor, må du snakke med lege.
6. Vær oppmerksom på at for noen vektområder kan antallet tabletter variere fra én behandlingsuke til den neste.

Eksempel: Hvis du veier 85 kg og skal starte med behandlingsuke 1, vil du bli gitt 8 tabletter.

Tabell 2

Din vekt	Antall tabletter som skal tas			
	Behandlingskur år 1		Behandlingskur år 2	
	Behandlingsuke 1	Behandlingsuke 2	Behandlingsuke 1	Behandlingsuke 2
under 40 kg	Legen din vil fortelle deg hvor mange tabletter du skal ta			
40 til under 50 kg	4	4	4	4
50 til under 60 kg	5	5	5	5
60 til under 70 kg	6	6	6	6
70 til under 80 kg	7	7	7	7
80 til under 90 kg	8	7	8	7
90 til under 100 kg	9	8	9	8
100 til under 110 kg	10	9	10	9
110 kg og over	10	10	10	10

Hvordan du bruker legemidlet

Ta tablettene til omtrent samme tid hver dag. Svelg dem med vann og uten å tygge. Du trenger ikke ta tablettene sammen med et måltid. Du kan ta dem sammen med et måltid eller mellom måltider.

Les den «Trinnvise veiledningen» på slutten av dette pakningsvedlegget om hvordan du skal håndtere den barnesikre pakningen og hvordan du skal ta tablettene i pakken.

Viktig

- Sørg for at hendene dine er tørre før du tar opp tablett(e).
- Trykk tablett(e) ut av blisterpakningen og svelg den/dem med en gang.
- Ikke legg tablett(e) eksponert på overflater, f.eks. på et bord, eller håndter tablett lenger enn nødvendig.
- Hvis en tablett legges på en overflate, eller hvis den knuser og biter faller fra blisterpakningen, må området vaskes grundig.
- Vask hendene dine grundig etter håndtering av tablett(e).
- Snakk med lege hvis du mister en tablett.

Varighet av en behandlingsuke

Avhengig av det totale antallet med tabletter som du har fått resept på, må du ta dem i løpet av 4 eller 5 dager, i hver behandlingsuke.

Tabell 3 viser hvor mange tabletter (1 eller 2 tabletter) du må ta hver dag. Dersom den daglige dosen din er på 2 tabletter skal du ta dem samtidig.

Eksempel: Dersom du må ta 8 tabletter, skal du ta **2 tabletter** på dag 1, dag 2, dag 3, og deretter **1 tablett** på dag 4 og dag 5.

Tabell 3

Totalt antall tabletter per behandlingsuke	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Dersom du tar for mye av MAVENCLAD

Dersom du har tatt flere tabletter enn du skal, må du kontakte legen din umiddelbart. Legen din vil avgjøre om du må stoppe behandlingen eller ikke.

Det er begrenset erfaring med overdosering av MAVENCLAD. Det er kjent at jo mer legemiddel du tar, desto mindre lymfocytter kan finnes i kroppen, noe som fører til lymfopeni (se avsnitt 4).

Dersom du har glemt å ta MAVENCLAD

Hvis du går glipp av en dose og du husker på det på samme dag som du skulle ha tatt den	Hvis du går glipp av en dose og ikke husker det før neste dag
Ta dosen den samme dagen.	Du må ikke ta den glemte dosen sammen med den neste planlagte dosen. Ta den glemte dosen den neste dagen og forleng antallet dager i behandlingsuken.

Eksempel: Hvis du glemmer å ta dosen på dag 3 og ikke husker det før dag 4, ta dosen for dag 3 på dag 4, og forleng det totale antallet dager i behandlingsuken med 1 dag. Hvis du glemmer 2 dager etter hverandre (f.eks. dosen på både dag 3 og dag 4), ta den glemte dosen på de 2 neste dagene, og forleng deretter behandlingsuken med 2 dager.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være eller bli alvorlige

Lymfopeni og helvetesild (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

Den viktigste bivirkningen er en reduksjon i antallet hvite blodceller som kalles lymfocytter (**lymfopeni**), som er svært vanlig og kan være alvorlig. Lymfopeni kan øke risikoen for å få en infeksjon. En vanlig infeksjon sett med MAVENCLAD er **helvetesild**.

Informér lege umiddelbart dersom du har symptomer på helvetesild som f. eks. et «bånd» med voldsom smerte og blemmedannende utslett, vanligvis på den ene siden av overkroppen eller ansiktet. Andre symptomer kan være hodepine, brenning, prikking, nummenhet eller kløe i huden på det berørte området, generelt ubehag eller feber i de tidlige stadiene av infeksjonen.

Helvetesild må behandles, og det kan være nødvendig å stoppe behandlingen med MAVENCLAD til infeksjonen er borte.

Leverproblemer (mindre vanlige – kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

Informér lege umiddelbart dersom du har symptomer som kvalme, oppkast, magesmerter, utmattelse (fatigue), manglende matlyst, gul hud eller øyne (gulsott) eller mørk urin. Behandlingen med MAVENCLAD må kanskje stoppes eller avbrytes.

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- forkjølelsessår (oral herpes)
- utslett
- hårtap
- redusert antall av visse hvite blodceller (nøytrofiler)
- allergiske reaksjoner, inkludert kløe, elveblest, utslett og hevelse i leppene, tungen eller ansiktet

Svært sjeldn (kan påvirke inntil 1 av 10 000 personer)

- tuberkulose

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer MAVENCLAD

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på papplomme og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av MAVENCLAD

- Virkestoff er kladribin. Hver tablett inneholder 10 mg kladribin.
- Andre innholdsstoffer er hydroksypropylbetadeks, sorbitol og magnesiumstearat.

Hvordan MAVENCLAD ser ut og innholdet i pakningen

MAVENCLAD tabletter er hvite, runde, bikonvekse tabletter preget med "C" på den ene siden og "10" på den andre siden. Hver pakning inneholder 1, 4, 5, 6, 7 eller 8 tabletter i en blisterpakning forseglet i en papplomme og festet i en barnesikret yttereske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

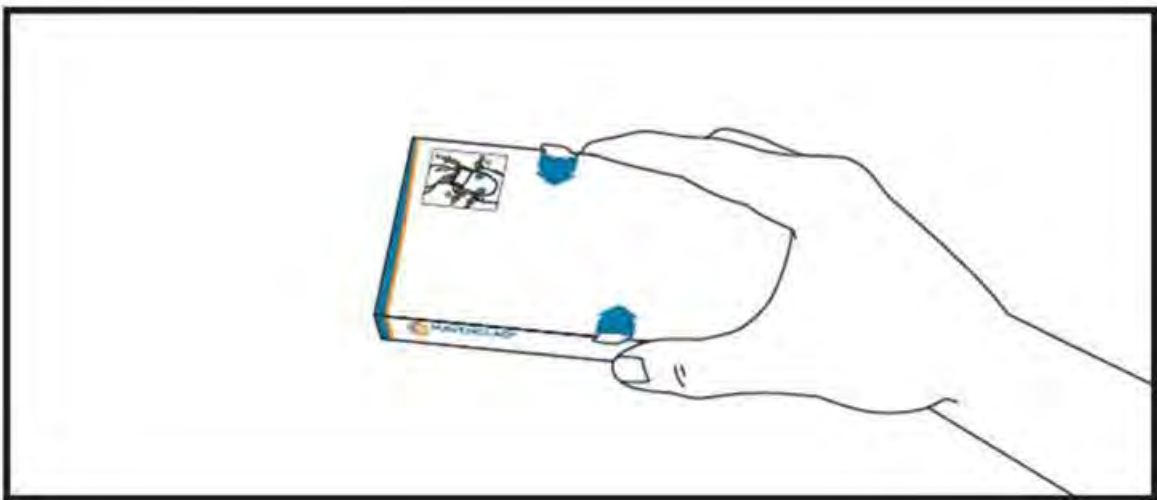
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

En trinnvis veiledning om hvordan du skal ta MAVENCLAD 10 mg tabletter

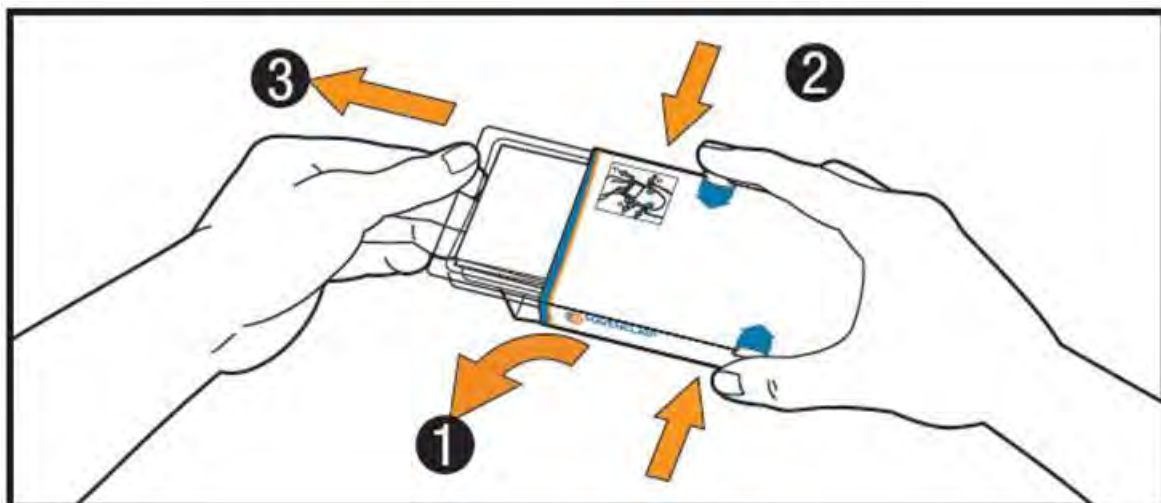
MAVENCLAD er pakket i en lukket, barnesikret eske og må oppbevares utilgjengelig for barn. Se den trinnvise veiledningen nedenfor om hvordan du skal håndtere pakningen og ta MAVENCLAD-tablettene. Kontroller hvor mange tabletter som finnes i pakningen. Se pakningsvedlegget for veiledning.



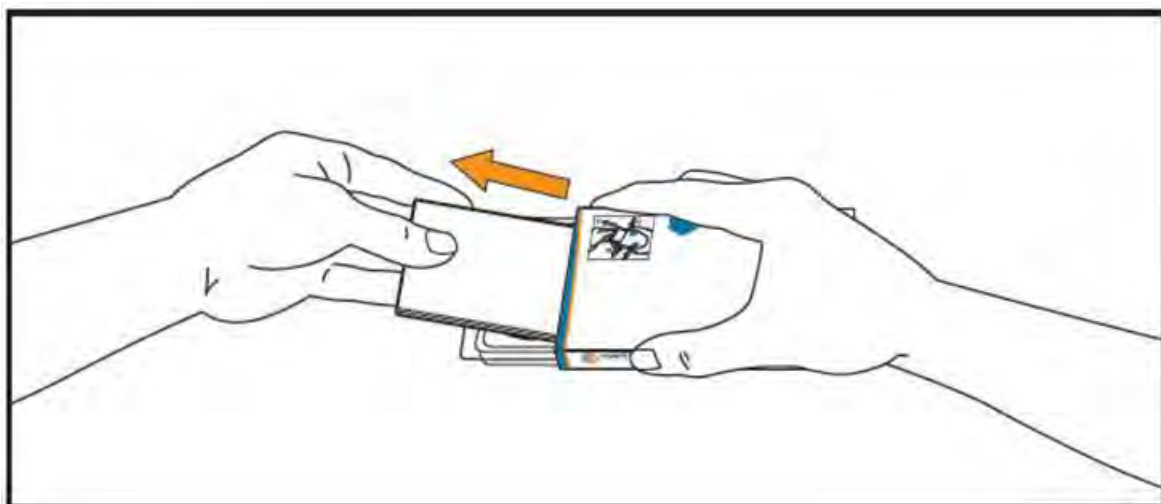
1. Ha et glass med vann klart og sørg for at hendene dine er rene og tørre før du tar tabletten(e).



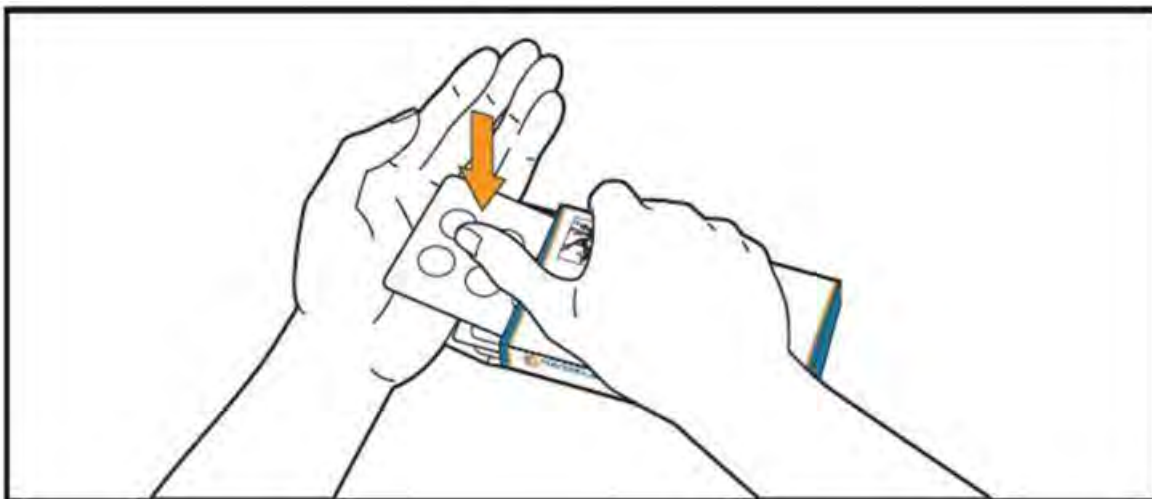
2. Hold esken med åpningsinstruksene vendt opp.



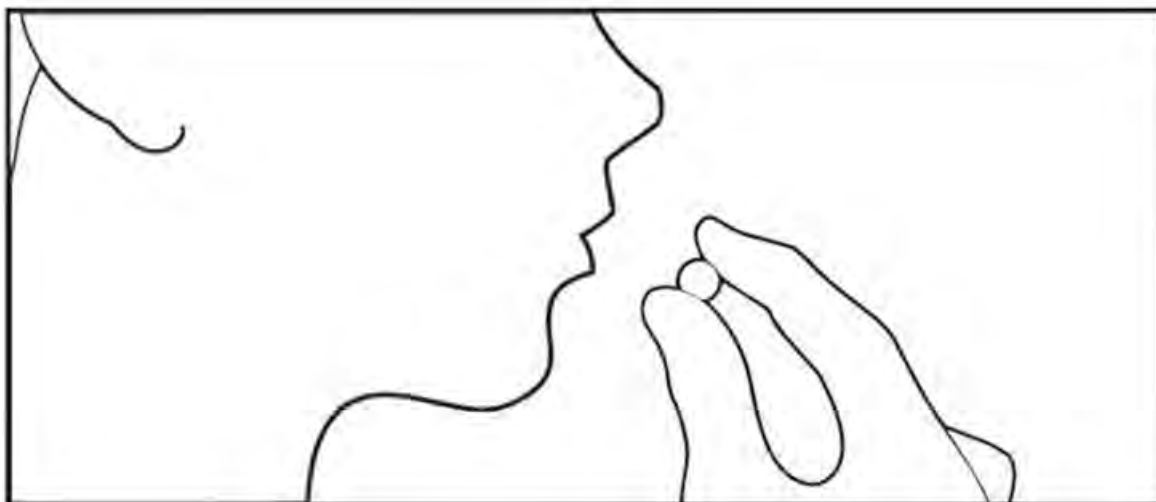
3. (1) Åpne klaffen på den venstre siden.
 (2) Trykk inn knappene på sidene av esken samtidig med pekefinger og tommel, og hold knappene inne.
 (3) Trekk ut brettet til det stopper. **Advarsel:** Ikke fjern brettet fra esken.



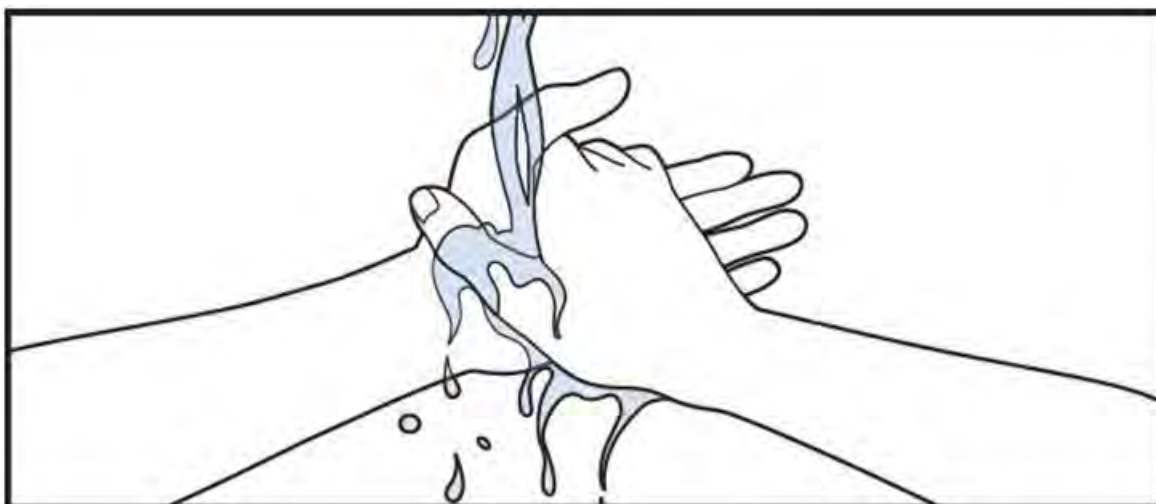
4. Ta pakningsvedlegget ut av pakningen. Påse at du har lest hele pakningsvedlegget inkludert denne trinnvise veiledningen, og oppbevar det på et sikkert sted.



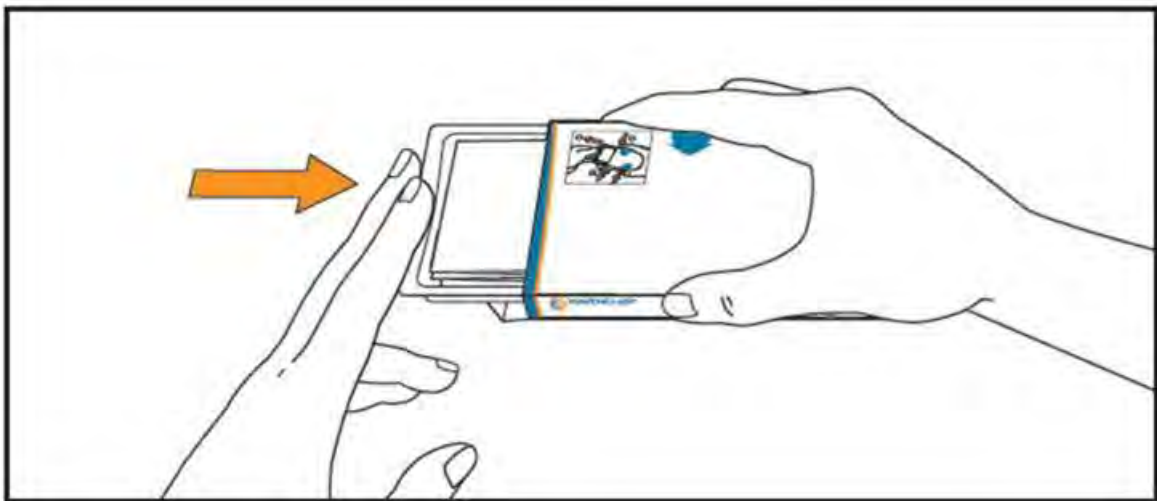
5. Hev blisterpakningen ved å skyve fingeren gjennom hullet i brettet. Hold hånden under blisterpakningen og trykk ut 1 eller 2 tablett(er) i hånden, i henhold til den forskrevne dosen din.



6. Svelg tablett(e) med vann. Tablettene må svelges hele og ikke tygges eller løses opp i munnen. Hudkontakt bør begrenses. Unngå å røre ved nesen, øynene eller andre deler av kroppen.



7. Vask hendene grundig med såpe og vann.



8. Skyv brettet tilbake i esken. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Oppbevar tablettene dine i blisterpakningen til du skal ta den neste dosen. Du må ikke ta ut tablettene og oppbevare dem i en annen beholder.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for kladribin (multippel sklerose) har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

Sett i lys av tilgjengelige data om utskillelse av kladribin i morsmelk hos mennesker i litteraturen, anser PRAC at utskillelse av kladribin i morsmelk i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte at produktinformasjonen for produkter som inneholder kladribin (multippel sklerose) skal endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for kladribin (multippel sklerose) mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder kladribin (multippel sklerose) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).