

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MAVENCLAD 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține cladribină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține sorbitol 64 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate albe, rotunde, biconvexe, cu diametrul de 8,5 mm, gravate cu „C” pe una dintre fețe și cu „10” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

MAVENCLAD este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în terapia SM.

Doze

Doza cumulativă recomandată este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament cu doza de 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu terapeutic constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni și una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Dacă este necesar din punct de vedere medical (de exemplu pentru recuperarea limfocitelor), ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcție de greutatea corporală. Pentru detalii, vezi Tabelele 1 și 2 de mai jos.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 și 4 (vezi pct. 5.1). Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.

Criterii pentru inițierea și continuarea tratamentului

Numărul de limfocite trebuie să fie

- în limite normale înaintea inițierii tratamentului în anul 1,
- cel puțin 800 celule/mm³ înaintea inițierii tratamentului în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni, pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze comprimate de cladribină.

Distribuția dozei

Distribuția dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament este prezentată în Tabelul 1. Pentru anumite valori ale greutateii corporale, numărul de comprimate poate varia de la o săptămână de tratament la următoarea. Nu s-a investigat utilizarea cladribinei administrate oral la pacienți cu greutatea corporală sub 40 kg.

Tabelul 1 Doza de cladribină per săptămână de tratament, în funcție de greutatea pacientului, în fiecare an de tratament

Interval de valori ale greutății kg	Doza în mg (număr de comprimate) per săptămână de tratament	
	Săptămâna 1 de tratament	Săptămâna 2 de tratament
40 până la < 50	40 mg (4 comprimate)	40 mg (4 comprimate)
50 până la < 60	50 mg (5 comprimate)	50 mg (5 comprimate)
60 până la < 70	60 mg (6 comprimate)	60 mg (6 comprimate)
70 până la < 80	70 mg (7 comprimate)	70 mg (7 comprimate)
80 până la < 90	80 mg (8 comprimate)	70 mg (7 comprimate)
90 până la < 100	90 mg (9 comprimate)	80 mg (8 comprimate)
100 până la < 110	100 mg (10 comprimate)	90 mg (9 comprimate)
110 și peste	100 mg (10 comprimate)	100 mg (10 comprimate)

Tabelul 2 prezintă distribuția numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcție de zile. Se recomandă ca dozele zilnice de cladribină din fiecare săptămână de tratament să fie luate la interval de 24 ore, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză zilnică constă din două comprimate, ambele comprimate trebuie luate ca o doză unică.

Tabelul 2 Număr de comprimate per zi din săptămână

Număr total de comprimate per săptămână	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 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

O doză omisă trebuie luată imediat ce pacientul își aduce aminte, în aceeași zi, conform schemei de tratament.

O doză omisă nu trebuie luată împreună cu următoarea doză programată în ziua următoare. În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să ia doza omisă în ziua următoare și să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeași regulă și numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungește cu două zile.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente administrate oral

Se recomandă ca administrarea orală a oricărui alt medicament să se efectueze separat de administrarea MAVENCLAD, la interval de cel puțin 3 ore pe parcursul numărului limitat de zile în care se administrează cladribină (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienți cu insuficiență renală.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60-89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă nu au fost stabilite. Prin urmare, cladribina este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, întrucât importanța funcției hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2). În absența datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

Vârstnici

Se recomandă prudență dacă cladribina se utilizează la pacienți vârstnici, luându-se în considerare frecvența potențial mai mare a funcției hepatice sau renale reduse, bolile concomitente și alte tratamente medicamentoase.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea MAVENCLAD la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

MAVENCLAD este destinat administrării pe cale orală. Comprimatele trebuie administrate cu apă și trebuie înghițite fără a fi mestecate. Comprimatele pot fi administrate independent de consumul de alimente.

Deoarece comprimatele nu sunt filmate, ele trebuie înghițite imediat după ce au fost scoase din blister și nu trebuie lăsate expuse pe suprafețe sau manipulate pe perioade de timp mai lungi decât cele necesare pentru administrare. Dacă un comprimat este lăsat pe o suprafață sau dacă un comprimat rupt sau fragmentat este scos din blister, zona respectivă trebuie spălată abundant.

Pacienții trebuie să aibă mâinile uscate când manipulează comprimatele și să se spele cu grijă pe mâini după aceea.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Infecție cronică activă (tuberculoză sau hepatită).

Inițierea tratamentului cu cladribină la pacienții cu imunitate deprimată, incluzând pacienții cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor (vezi pct. 4.5).

Afecțiune malignă activă.

Insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min) (vezi pct. 5.2).

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizare hematologică

Modul de acțiune al cladribinei este strâns legat de scăderea numărului de limfocite. Efectul asupra numărului de limfocite este dependent de doză. În studiile clinice s-au observat, de asemenea, scăderi ale numărului de neutrofile și eritrocite, scăderi ale valorilor hematocritului și ale hemoglobinei sau scăderi ale numărului de trombocite, în comparație cu valorile inițiale, cu toate că acești parametri rămân de obicei în limite normale.

Administrarea cladribinei înainte sau concomitent cu alte substanțe care afectează profilul hematologic poate determina reacții adverse hematologice cumulative (vezi pct. 4.5).

Numărul de limfocite trebuie determinat

- înainte inițierii tratamentului în anul 1,
- înainte inițierii tratamentului în anul 2,
- la 2 luni și 6 luni după începerea tratamentului, în fiecare an de tratament. Dacă numărul de limfocite este sub 500 celule/mm³, acesta trebuie monitorizat în mod activ, până când valorile cresc din nou.

Pentru deciziile terapeutice bazate pe numărul de limfocite al pacientului, vezi pct. 4.2 și subpct. „Infecții” de mai jos.

Infecții

Cladribina poate reduce capacitatea imunitară de apărare a organismului și poate determina creșterea riscului de apariție a infecțiilor. În asociere cu tratamentul cu MAVENCLAD au fost observate infecții grave, severe și oportuniste, inclusiv evenimente cu evoluție letală. Infecția cu HIV, tuberculoza activă și hepatita activă trebuie excluse înainte de inițierea tratamentului cu cladribină (vezi pct. 4.3).

Infecțiile latente pot fi activate, acestea incluzând tuberculoză sau hepatită. Prin urmare, pentru infecțiile latente, în special pentru tuberculoză și hepatita B și C, trebuie efectuată testarea pacienților înainte inițierii tratamentului în anul 1 și în anul 2. Inițierea tratamentului cu MAVENCLAD trebuie amânată până când infecția respectivă a fost tratată în mod adecvat.

De asemenea, la pacienții cu o infecție acută trebuie avută în vedere amânarea inițierii tratamentului cu cladribină, până când infecția este ținută pe deplin sub control.

Se recomandă o atenție specială la pacienții fără antecedente de expunere la virusul varicelo-zosterian. La pacienții cu rezultat negativ la testul de anticorpi se recomandă vaccinarea înainte de inițierea tratamentului cu cladribină. Inițierea tratamentului cu MAVENCLAD trebuie amânată cu 4 până la 6 săptămâni, pentru a permite instalarea deplină a efectului vaccinului.

Incidența herpes zoster a fost crescută la pacienții tratați cu cladribină. Dacă numărul de limfocite scade sub 200 celule/mm³, trebuie avută în vedere profilaxia antiherpetică, în conformitate cu practicile standard la nivel local, în perioada prezenței limfopeniei de gradul 4 (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu un număr de limfocite sub 500 celule/mm³ trebuie monitorizați în mod activ în vederea identificării semnelor și simptomelor care sugerează infecții, în special herpes zoster. Dacă apar astfel de semne și simptome, tratamentul antiinfecțios trebuie inițiat conform indicațiilor clinice. Poate fi avută în vedere întreruperea sau amânarea administrării MAVENCLAD, până la vindecarea adecvată a infecției.

S-au raportat cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) la administrarea de cladribină pe cale parenterală la pacienții tratați pentru leucemie cu celule păroase cu o schemă de tratament diferită.

Deși nu a fost raportat niciun caz de LMP în asocieră cu cladribina sub formă de comprimate, trebuie efectuată o scanare de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) la momentul inițial, înainte de începerea tratamentului cu cladribină sub formă de comprimate (în mod uzual în decurs de 3 luni).

Afecțiuni maligne

În studiile clinice s-au observat mai frecvent evenimente de afecțiuni maligne la pacienții tratați cu cladribină, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.8).

MAVENCLAD este contraindicat la pacienții cu SM care au afecțiuni maligne active (vezi pct. 4.3). Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuată o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc la pacienții cu antecedente de afecțiuni maligne. Pacienții tratați cu cladribină trebuie sfătuiți să respecte recomandările standard pentru screening-ul cancerului.

Funcția hepatică

Afecțiunea hepatică, incluzând cazuri grave, a fost raportată mai puțin frecvent la pacienții tratați cu MAVENCLAD.

Înainte de inițierea administrării MAVENCLAD, trebuie stabilite în detaliu antecedentele pacientului cu privire la episoadele anterioare de afecțiune hepatică în cazul administrării altor medicamente sau cu privire la tulburările hepatice subiacente. Pacienților trebuie să li se determine valorile serice ale aminotransferazei, fosfatazei alcaline și bilirubinei totale înainte de inițierea tratamentului, în anul 1 și în anul 2. În timpul tratamentului trebuie să se efectueze monitorizarea valorilor enzimelor hepatice și ale bilirubinei, pe baza semnelor și simptomelor clinice.

Dacă un pacient manifestă semne clinice, creșteri inexplicabile ale valorilor enzimelor hepatice sau simptome care sugerează disfuncție hepatică (de exemplu greață inexplicabilă, vărsături, durere abdominală, oboseală, anorexie sau icter și/sau urină de culoare închisă), valorile serice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale trebuie determinate cu promptitudine. Tratamentul cu MAVENCLAD trebuie întrerupt sau oprit, după caz.

Măsuri contraceptive

Înainte de inițierea tratamentului, atât în anul 1, cât și în anul 2, femeile aflate la vârstă fertilă și bărbații care pot concepe un copil trebuie consiliați cu privire la posibilitatea unui risc sever pentru făt și la necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6).

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să prevină apariția unei sarcini utilizând măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu cladribină și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză (vezi pct. 4.5).

Pacienții de sex masculin trebuie să ia măsuri de precauție pentru a preveni apariția unei sarcini la partenerele lor în timpul tratamentului cu cladribină și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză.

Transfuzii de sânge

La pacienții care necesită transfuzii de sânge se recomandă iradierea componentelor celulare sanguine înaintea administrării, pentru a preveni apariția bolii grefă contra gazdă, asociată transfuziilor de sânge. Se recomandă consultarea unui medic hematolog.

Conversia la și de la tratamentul cu cladribină

La pacienții care au fost tratați anterior cu medicamente imunomodulatoare sau imunosupresoare, trebuie luate în considerare modul de acțiune și durata efectului celui alt medicament, înainte de inițierea tratamentului. De asemenea, trebuie luat în considerare un posibil efect cumulativ asupra sistemului imunitar, dacă aceste medicamente sunt utilizate după tratament (vezi pct. 4.5).

Când se face conversia de la un alt medicament pentru tratarea SM, trebuie efectuată o scanare IRM la momentul inițial (vezi subpct. „Infecții” de mai sus).

Insuficiență hepatică

Utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6) (vezi pct. 4.2).

Sorbitol

Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând sorbitol (sau fructoză) precum și aportul de sorbitol (sau fructoză) provenit din alimentație trebuie luat în considerare.

Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acest medicament conține hidroxipropilbetadex, care poate fi disponibil pentru formarea de complexe cu alte medicamente, putând duce la o creștere a biodisponibilității medicamentului respectiv (în special medicamente cu solubilitate redusă). De aceea, se recomandă ca administrarea orală a oricărui alt medicament să se efectueze separat de administrarea MAVENCLAD, la interval de cel puțin 3 ore pe parcursul numărului limitat de zile în care se administrează cladribină.

Medicamente imunosupresoare

Inițierea tratamentului cu cladribină este contraindicată la pacienții cu imunitate deprimată, inclusiv la pacienții cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor, de exemplu cu metotrexat, ciclofosfamidă, ciclosporină sau azatioprină sau la pacienții tratați pe termen lung cu corticosteroizi, din cauza riscului efectelor cumulative asupra sistemului imunitar (vezi pct. 4.3).

În timpul tratamentului cu cladribină se poate administra tratament pe termen scurt, în context acut, cu corticosteroizi sistemici.

Alte medicamente de modificare a evoluției bolii

Utilizarea cladribinei în asociere cu interferon beta duce la un risc crescut de limfopenie. Siguranța și eficacitatea cladribinei administrate în asociere cu alte tratamente de modificare a evoluției bolii pentru SM nu au fost stabilite. Tratamentul concomitent nu este recomandat.

Medicamente hematotoxice

Scăderea numărului limfocitelor indusă de cladribină poate determina reacții adverse hematologice cumulative, în cazul administrării cladribinei înainte sau concomitent cu alte substanțe care afectează profilul hematologic (de exemplu, carbamazepină). În asemenea cazuri se recomandă monitorizarea atentă a parametrilor hematologici.

Vaccinuri cu virusuri vii sau vaccinuri cu virusuri vii atenuate

Tratamentul nu trebuie inițiat în interval de 4 până la 6 săptămâni după vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii sau cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate, din cauza riscului de infecție cu virus activ. Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii sau cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate trebuie evitată în timpul tratamentului cu cladribină și după acesta, cât timp numărul de leucocite ale pacientului nu se află în limitele valorilor normale.

Inhibitori puternici ai transportorilor ENT1, CNT3 și BCRP

Din punct de vedere al absorbției cladribinei, singura cale de interacțiune posibilă, cu relevanță clinică, pare să fie proteina de rezistență din cancerul mamar (BCRP sau ABCG2). Inhibarea BCRP la nivelul tractului gastro-intestinal poate crește biodisponibilitatea orală și expunerea sistemică la cladribină. Inhibitorii BCRP cunoscuți, care pot modifica parametrii farmacocinetici ai substraturilor BCRP cu 20% *in vivo*, includ eltrombopagul.

Studiile *in vitro* arată că cladribina este un substrat al proteinelor transportoare ale nucleozidelor echilibrante (ENT1) și ale nucleozidelor concentrante (CNT3). În consecință, biodisponibilitatea, distribuția la nivel intracelular și eliminarea renală a cladribinei pot fi modificate teoretic de inhibitorii puternici ai transportorilor ENT1 și CNT3, cum sunt dilazepul, nifedipina, nimodipina, cilostazolul, sulindacul sau rezerpina. Cu toate acestea, efectele clare în ceea ce privește posibilele modificări ale expunerii la cladribină sunt dificil de prevăzut.

Deși nu se cunoaște relevanța clinică a acestor interacțiuni, se recomandă evitarea administrării concomitente a inhibitorilor puternici ai ENT1, CNT3 și BCRP în timpul tratamentului cu cladribină cu durată de 4 până la 5 zile. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie avută în vedere selectarea unor medicamente alternative, cu proprietăți absente sau minime în ceea ce privește inhibarea transportorilor ENT1, CNT3 sau BCRP. Dacă acest lucru nu este posibil, se recomandă reducerea dozei până la doza minimă obligatorie pentru medicamentele care conțin acestesubstanțe active, decalarea administrării acestor medicamente față de administrarea de cladribină și monitorizarea atentă a pacientului.

Inductori puternici ai transportorilor BCRP și P-gp

Efectele inductorilor puternici ai transportorilor de eflux BCRP și glicoproteina P (P-gp) asupra biodisponibilității și dispoziției cladribinei nu au fost studiate formal. Trebuie avută în vedere o posibilă diminuare a expunerii la cladribină în cazul administrării concomitente de inductori puternici ai transportorilor BCRP (de exemplu corticosteroizi) sau P-gp (de exemplu rifampicină, sunătoare).

Contraceptive hormonale

Administrarea concomitentă a cladribinei cu contraceptive hormonale (etinilestradiol și levonorgestrel) nu a evidențiat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic cu cladribina. De aceea, nu se anticipează ca utilizarea concomitentă a cladribinei să reducă eficacitatea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.6).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Măsuri contraceptive la bărbați și femei

Înainte de inițierea tratamentului, atât în anul 1, cât și în anul 2, femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații care pot concepe un copil trebuie consiliați cu privire la posibilitatea unui risc sever pentru făt și la necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficiente.

La femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie exclusă prezența unei sarcini înainte de inițierea tratamentului cu MAVENCLAD în anul 1 și în anul 2 și trebuie prevenită sarcina prin utilizarea unor măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu cladribină și pentru o perioadă de cel puțin 6 luni după ultima doză. Femeile care rămân gravide în timpul tratamentului cu MAVENCLAD trebuie să întrerupă tratamentul.

Deoarece cladribina interferează cu sinteza ADN-ului, pot fi de așteptat reacții adverse asupra gametogenezei umane (vezi pct. 5.3). De aceea, pacienții de sex masculin trebuie să ia măsuri de precauție pentru a preveni apariția unei sarcini la partenerele lor în timpul tratamentului cu cladribină și pentru o perioadă de cel puțin 6 luni după ultima doză.

Sarcina

Pe baza experienței la om cu alte substanțe care inhibă sinteza ADN-ului, cladribina poate determina malformații congenitale în cazul administrării în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

MAVENCLAD este contraindicat la femeile gravide (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Date limitate provenite din cazurile raportate au evidențiat excreția cladribinei în laptele uman. Cantitatea nu este încă bine stabilită. Din cauza posibilității apariției unor reacții adverse grave la sugarii alăptați la sân, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu MAVENCLAD și o perioadă de 1 săptămână după ultima doză (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu s-au evidențiat efecte asupra fertilității sau funcției de reproducere la puii de șoareci. Cu toate acestea, s-au observat efecte asupra testiculelor la șoareci și maimuțe (vezi pct. 5.3).

Deoarece cladribina interferează cu sinteza ADN-ului, pot fi de așteptat reacții adverse asupra gametogenezei umane. Prin urmare, pacienții de sex masculin trebuie să ia măsuri de precauție pentru a preveni apariția unei sarcini la partenerele lor în timpul tratamentului cu cladribină și pentru o perioadă de cel puțin 6 luni după ultima doză (vezi mai sus).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

MAVENCLAD nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai relevante din punct de vedere clinic sunt limfopenia (25,6%) și herpesul zoster (3,0%). Incidența herpesului zoster a fost mai crescută în perioada cu limfopenie de gradul 3 sau 4 (< 500 până la 200 celule/mm³ sau < 200 celule/mm³) comparativ cu momentul în care pacienții nu prezentau limfopenie de gradul 3 sau 4 (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse descrise în lista de mai jos provin din datele grupate provenite din studii clinice efectuate la pacienți cu SM cărora li s-a administrat cladribină pe cale orală în monoterapie, în doză cumulativă de 3,5 mg/kg. Baza de date privind siguranța în aceste studii cuprinde 923 pacienți. Reacțiile adverse identificate în perioada monitorizării ulterioare punerii medicamentului pe piață sunt indicate cu un asterisc [*].

Următoarele definiții sunt valabile pentru terminologia privind frecvența utilizată în continuare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări

Frecvente:	Herpes oral, herpes zoster la nivelul unui dermatom
Foarte rare:	Tuberculoză (vezi pct. 4.4).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente:	Limfopenie.
Frecvente:	Scădere a numărului de neutrofile.

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente:	Hipersensibilitate*, incluzând prurit, urticarie, erupție cutanată tranzitorie și cazuri rare de angioedem.
------------	---

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente:	Afecțiune hepatică*.
----------------------	----------------------

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente:	Erupție cutanată, alopecie.
------------	-----------------------------

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Limfopenie

În studiile clinice, 20% până la 25% dintre pacienții tratați cu o doză cumulativă de cladribină de 3,5 mg/kg pe parcursul a 2 ani, în monoterapie au prezentat limfopenie tranzitorie de gradul 3 sau 4. Limfopenia de gradul 4 a fost observată la mai puțin de 1% dintre pacienți. Cel mai mare procent de pacienți cu limfopenie de gradul 3 sau 4 a fost observat la 2 luni de la administrarea primei doze de cladribină, în fiecare an (4,0%, respectiv 11,3% dintre pacienți cu limfopenie de gradul 3 în anul 1, respectiv în anul 2, 0%, respectiv 0,4% dintre pacienți cu limfopenie de gradul 4 în anul 1, respectiv în anul 2). Este de așteptat ca la majoritatea pacienților numărul de limfocite să revină la normal sau la limfopenie de gradul 1 în decurs de 9 luni.

Pentru a reduce riscul de limfopenie severă, numărul de limfocite trebuie determinat înaintea, în timpul și ulterior tratamentului cu cladribină (vezi pct. 4.4) și trebuie respectate criteriile stricte privind inițierea și continuarea tratamentului cu cladribină (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni maligne

În studiile clinice și în cadrul urmăririi pe termen lung a pacienților tratați cu o doză cumulativă de 3,5 mg/kg de cladribină administrată pe cale orală, s-au observat mai frecvent evenimente de afecțiuni maligne la pacienții tratați cu cladribină (10 evenimente la 3414 pacient-ani [0,29 evenimente per 100 pacient-ani]), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (3 evenimente la 2022 pacient-ani [0,15 evenimente per 100 pacient-ani]) (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

În studiile clinice efectuate la pacienți tratați cu o doză cumulativă de 3,5 mg/kg cladribină administrată oral s-au observat mai frecvent evenimente de hipersensibilitate la pacienții tratați cu cladribină (11,8%), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (8,4%). S-au observat evenimente de hipersensibilitate grave la 0,3% dintre pacienții tratați cu cladribină și la niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Evenimentele de hipersensibilitate au dus la încetarea tratamentului la 0,4% dintre pacienții tratați cu cladribină și la 0,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Afecțiune hepatică

În cadrul experienței ulterioare punerii medicamentului pe piață, în asocieră temporală cu MAVENCLAD au fost raportate evenimente mai puțin frecvente de afecțiune hepatică, incluzând cazuri grave și cazuri care au determinat oprirea tratamentului. Creșterile tranzitorii ale valorilor serice ale transaminazelor au fost de regulă de peste 5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN). Au fost observate cazuri izolate de creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale transaminazelor de până la 40 ori mai mari decât LSVN și/sau hepatită asimptomatică cu creștere tranzitorie a valorilor bilirubinei și icter. Timpul până la debut a variat, cele mai multe cazuri survenind în interval de 8 săptămâni de la primul ciclu de tratament (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența privind supradozajul cu cladribină administrată oral este limitată. Este cunoscut faptul că limfopenia este dependentă de doză (vezi pct. 4.4 și 4.8).

În mod special, se recomandă monitorizarea strictă a parametrilor hematologici la pacienții expuși unui supradozaj cu cladribină.

Nu se cunoaște un antidot specific pentru supradozajul cu cladribină. Tratamentul constă în observare atentă și inițierea măsurilor adecvate de susținere. Poate fi necesar să se aibă în vedere întreruperea administrării MAVENCLAD. Din cauza distribuției rapide și masive la nivel intracelular și tisular, este puțin probabil ca hemodializa să elimine cladribina într-o măsură semnificativă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA40

Mecanism de acțiune

Cladribina este un analog nucleozidic al dezoxiadenozinei. O substituție a clorului în inelul purinic protejează cladribina împotriva degradării de către adenozin-deaminază, crescând timpul de rezidență intracelulară al precursorului medicamentos cladribină. Fosforilarea ulterioară a cladribinei la forma sa activă de trifosfat, 2-clorodezoxiadenozin trifosfat (Cd-ATP), este atinsă în mod eficient în special la nivelul limfocitelor, datorită concentrațiilor constitutiv ridicate de dezoxicitidin-kinază (DCK) și relativ scăzute de 5'nucleotidază (5'NT-ază) ale acesteia. Un raport DCK/5'NT-ază crescut favorizează acumularea de Cd-ATP, ceea ce face ca limfocitele să fie în mod deosebit susceptibile la distrugerea celulară. Ca urmare a unui raport DCK/5'NT-ază mai scăzut, alte celule derivate din măduva osoasă sunt mai puțin afectate decât limfocitele. DCK este enzima de limitare a vitezei pentru conversia precursorului medicamentos cladribină în forma sa activă de trifosfat, determinând depleția selectivă a celulelor T și B cu divizare și fără divizare.

Mecanismul de acțiune principal de inducere a apoptozei Cd-ATP are acțiune directă și indirectă asupra sintezei ADN-ului și funcției mitocondriale. La celulele care se divid, Cd-ATP interferează cu sinteza ADN-ului prin intermediul inhibării reductazei ribonucleotidice și concurează cu dezoxiadenozin trifosfatul pentru încorporarea în ADN prin ADN-polimeraze. La celulele în repaus, cladribina determină descompuneri monocatenare ale ADN-ului, un consum rapid de nicotinamid-adenin-dinucleotidă, depleție ATP și distrugere celulară. Există dovezi că cladribina poate cauza și apoptoză directă, dependentă și independentă de caspază, prin intermediul eliberării citocromului c și factorului de inducere a apoptozei în citozolul celulelor fără divizare.

Patologia SM presupune un lanț complex de evenimente în care tipuri diferite de celule imunitare, inclusiv celule T și B autoreactive, dețin un rol esențial. Mecanismul prin care cladribina își exercită efectele terapeutice în SM nu este elucidat pe deplin, dar se consideră că efectul său predominant asupra limfocitelor B și T întrerupe cascada de evenimente imunitare specifice SM.

Variațiile nivelurilor de exprimare ale DCK și 5'NT-azelor între subtipurile de celule imunitare pot explica diferențele de sensibilitate a celulelor imunitare la cladribină. Datorită acestor niveluri de exprimare, celulele din sistemul imunitar nativ sunt mai puțin afectate decât celulele din sistemul imunitar adaptativ.

Efecte farmacodinamice

S-a demonstrat că cladribina exercită un efect pe termen lung prin țintirea preferențială a limfocitelor și a proceselor autoimune implicate în fiziopatologia SM.

În cadrul studiilor, cel mai mare procent de pacienți cu limfopenie de gradul 3 sau 4 (< 500 până la 200 celule/mm³ sau < 200 celule/mm³) a fost observat la 2 luni după administrarea primei doze de cladribină în fiecare an, ceea ce indică un decalaj temporal între concentrațiile plasmatice de cladribină și efectul hematologic maxim.

În cadrul studiilor clinice, datele obținute în cazul utilizării dozei cumulative recomandate de $3,5$ mg/kg greutate corporală prezintă o îmbunătățire gradată a numărului mediu de limfocite, către intervalul de valori normale, în săptămâna 84 de la prima doză de cladribină (aproximativ la 30 săptămâni după ultima doză de cladribină). La peste 75% dintre pacienți, numărul de limfocite a revenit în intervalul de valori normale până în săptămâna 144 de la prima doză de cladribină (aproximativ la 90 săptămâni după ultima doză de cladribină).

Tratamentul cu cladribină administrată oral determină reducerea rapidă a numărului celulelor T CD4+ și CD8+ din circulație. Celulele T CD8+ prezintă o scădere mai puțin pronunțată și o recuperare mai rapidă decât celulele T CD4+, determinând o scădere temporară a raportului CD4/CD8. Cladribina reduce celulele B CD19+ și celulele NK (*natural killer*) CD16+/CD56+, care de asemenea prezintă o recuperare mai rapidă decât celulele T CD4+.

Eficacitate și siguranță clinică

SM recurrent-remisivă

Eficacitatea și siguranța cladribinei administrate oral au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (CLARITY) efectuat la 1326 pacienți cu SM recurrent-remisivă. Obiectivele studiului au fost reprezentate de evaluarea eficacității cladribinei, comparativ cu placebo în reducerea ratei anuale a recăderilor (RAR) (criteriul principal de evaluare), încetinirea evoluției dizabilității și reducerea leziunilor active, măsurată prin IRM.

Pacienților li s-a administrat fie placebo (n = 437), fie o doză cumulativă de cladribină de 3,5 mg/kg (n = 433) sau de 5,25 mg/kg greutate corporală (n = 456) pe parcursul perioadei de studiu de 96 săptămâni (2 ani) în 2 cicluri de tratament. Pacienților randomizați la doza cumulativă de 3,5 mg/kg li s-a administrat un prim ciclu de tratament în săptămânile 1 și 5 din primul an și un al doilea ciclu de tratament în săptămânile 1 și 5 din al doilea an. Pacienților randomizați la doza cumulativă de 5,25 mg/kg li s-a administrat tratament suplimentar în săptămânile 9 și 13 din primul an. Majoritatea pacienților din grupurile cu administrare de placebo (87,0%) și cladribină 3,5 mg/kg (91,9%) și 5,25 mg/kg (89,0%) au finalizat întreaga perioadă de 96 săptămâni a studiului.

Cerința pentru pacienți era ca aceștia să fi prezentat cel puțin 1 recidivă în ultimele 12 luni. În populația totală a studiului, vârsta mediană a fost de 39 ani (vârste cuprinse între 18 și 65 ani) și raportul femei:bărbați a fost de aproximativ 2:1. Durata medie a SM înaintea înrolării în studiu a fost de 8,7 ani și valoarea mediană a dizabilității neurologice inițiale, evaluată pe baza scorului Scalei Kurtzke extinse de evaluare a dizabilității (EDSS) (*Expanded Disability Status Scale*), în toate grupurile de tratament, a fost de 3,0 (valori cuprinse între 0 și 6,0). Peste două treimi dintre pacienții incluși în studiu nu fuseseră expuși anterior la tratament cu medicamente de modificare a evoluției bolii (MMB) în SM. Restul de pacienți fuseseră tratați anterior fie cu interferon beta-1a, fie cu interferon beta-1b, fie cu glatiramer acetat, fie cu natalizumab.

Pacienții cu SM recurrent remisivă cărora li s-a administrat cladribină 3,5 mg/kg au prezentat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește rata anuală a recăderilor, procentul de pacienți fără recidive pe parcursul a 96 săptămâni, procentul de pacienți fără dizabilitate susținută pe parcursul perioadei de 96 săptămâni și timpul scurs până la evoluția scorului EDSS la 3 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3 Rezultate clinice în studiul CLARITY (96 săptămâni)

Parametru	Placebo (n = 437)	Doza cumulativă de cladribină	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Rata anuală a recăderilor (ÎI 95%)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Reducere relativă (cladribină comparativ cu placebo)		57,6%	54,5%
Procentul pacienților fără recidive pe parcursul perioadei de 96 săptămâni	60,9%	79,7%	78,9%
Timpul scurs până la evoluția EDSS la 3 luni, a zecea percentilă (luni)	10,8	13,6	13,6
Raport de risc (ÎI 95%)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 în comparație cu placebo

În plus, rezultatele la grupul tratat cu cladribină în doze de 3,5 mg/kg au fost superioare, în mod semnificativ statistic, față de placebo, în ceea ce privește numărul și reducerea relativă a leziunilor T1 Gd+, a leziunilor active T2 și a leziunilor unice combinate, așa cum s-a demonstrat prin IRM cerebrală pe întreaga perioadă de 96 săptămâni a studiului. În comparație cu grupul la care s-a administrat placebo, pacienții care au luat cladribină au prezentat o reducere relativă de 86% a numărului mediu de leziuni T1 Gd+ (numerele medii ajustate pentru grupul cu cladribină 3,5 mg/kg și pentru grupul cu placebo au fost 0,12, respectiv 0,91), o reducere relativă de 73% a numărului mediu

de leziuni T2 active (numerele medii ajustate pentru grupul cu cladribină 3,5 mg/kg și pentru grupul cu placebo au fost 0,38, respectiv 1,43) și o reducere relativă de 74% a numărului mediu de leziuni unice combinate pentru fiecare pacient, pe scanare (numerele medii ajustate pentru grupul cu cladribină 3,5 mg/kg și pentru grupul cu placebo au fost 0,43, respectiv 1,72) ($p < 0,001$ pentru toate rezultatele celor 3 IRM).

Analiza post-hoc a timpului scurs până la evoluția EDSS confirmată la 6 luni a avut ca rezultat o reducere cu 47% a riscului de evoluție a dizabilității în grupul de tratament cu cladribină 3,5 mg/kg, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (raport de risc = 0,53, ÎI 95% [0,36, 0,79], $p < 0,05$); în grupul la care s-a administrat placebo, a zecea percentilă a fost atinsă la 245 zile și nu a fost atinsă deloc în perioada studiului în grupul de tratament cu cladribină 3,5 mg/kg.

După cum se arată în Tabelul 3 de mai sus, dozele cumulative mai mari nu au adus un plus de beneficiu cu semnificație clinică, însă au fost asociate cu o incidență mai crescută a limfopeniei $\geq$ gradul 3 (44,9% în grupul cu 5,25 mg/kg comparativ cu 25,6% în grupul cu 3,5 mg/kg).

Pacienții care au finalizat studiul CLARITY au putut fi înrolați în studiul de extensie CLARITY. În acest studiu de extensie, la 806 pacienți s-a administrat fie placebo, fie o doză cumulativă de cladribină de 3,5 mg/kg (într-o schemă similară cu cea utilizată în studiul CLARITY), pe parcursul perioadei de studiu de 96 săptămâni. Criteriul principal de evaluare al acestui studiu a fost reprezentat de siguranță, în timp ce criteriile finale de evaluare a eficacității au fost exploratorii.

Amploarea efectului în reducerea frecvenței recidivelor și încetinirea evoluției dizabilității la pacienții cărora li s-a administrat doza de 3,5 mg/kg în decurs de 2 ani a fost menținută în anii 3 și 4 (vezi pct. 4.2).

Eficacitate la pacienții cu activitate crescută a bolii

Au fost efectuate analize de subgrup, post-hoc, de eficacitate la pacienții cu activitate crescută a bolii tratați cu cladribină administrată oral în doza cumulativă recomandată de 3,5 mg/kg. Acest subgrup a inclus

- pacienți cu 1 recidivă în anul anterior și cu cel puțin 1 leziune T1 Gd+ sau 9 sau mai multe leziuni T2 în timpul tratamentului cu alte MMB,
- pacienți cu 2 sau mai multe recidive în anul anterior, indiferent dacă acestea apăruseră în timpul tratamentului cu MMB sau nu.

În analizele datelor studiului CLARITY, s-a observat un efect constant al tratamentului asupra recidivelor, rata anuală a recăderilor variind de la 0,16 la 0,18 în grupurile de tratament cu cladribină și de la 0,47 la 0,50 în grupul cu administrare de placebo ($p < 0,0001$). În comparație cu populația generală, a fost observat un efect mai crescut în ceea ce privește timpul scurs până la dizabilitate susținută timp de 6 luni, iar cladribina a redus riscul de evoluție a dizabilității cu 82% (raport de risc = 0,18, ÎI 95% [0,07, 0,47]). Pentru placebo, a zecea percentilă pentru evoluția dizabilității a fost atinsă între 16 și 23 săptămâni, în timp ce pentru grupurile de tratament cu cladribină nu a fost atinsă pe parcursul întregului studiu.

SM secundară progresivă cu recăderi

Un studiu de susținere efectuat la pacienți tratați cu cladribină administrată suplimentar față de tratamentul cu interferon beta, în comparație cu administrarea de placebo + interferon beta a inclus și un număr limitat de pacienți cu SM secundară progresivă (26 pacienți). La acești pacienți, tratamentul cu cladribină 3,5 mg a dus la o reducere a ratei anuale a recăderilor, în comparație cu placebo (0,03 față de 0,30, raportul riscurilor: 0,11, $p < 0,05$). Nu a existat nicio diferență cu privire la rata anuală a recăderilor între pacienții cu SM recurent-remisivă și pacienții cu SM secundară progresivă cu recăderi. În niciunul dintre subgrupuri nu s-a demonstrat vreun efect asupra evoluției dizabilității.

Pacienții cu SM secundară progresivă au fost excluși din studiul CLARITY. Cu toate acestea, o analiză post-hoc a unei cohorte mixte, care a inclus pacienți din studiile CLARITY și ONWARD, definită pe baza unui scor EDSS inițial $\geq 3,5$ ca echivalent al SM secundare progresive, a evidențiat o reducere similară a ratei anuale a recăderilor, în comparație cu pacienții cu un scor EDSS mai mic de 3.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu MAVENCLAD la toate subgrupele de copii și adolescenți în scleroza multiplă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cladribina este un precursor medicamentos care trebuie fosforilat la nivel intracelular pentru a deveni biologic activ. Farmacocinetica cladribinei a fost studiată în urma administrării orale și intravenoase la pacienții cu SM, la pacienții cu afecțiuni maligne și în sisteme *in vitro*.

Absorbție

Cladribina este absorbită rapid în urma administrării orale. Administrarea de cladribină 10 mg a determinat valori medii ale $C_{\max}$ a cladribinei cuprinse între 22 și 29 ng/ml și valori medii ale ASC corespunzătoare, cuprinse între 80 și 101 ng x oră/ml (medii aritmetice din diferite studii).

Atunci când cladribina a fost administrată oral în condiții de repaus alimentar, valoarea mediană a $T_{\max}$ a fost de 0,5 ore (valori cuprinse între 0,5 și 1,5 ore). În cazul administrării împreună cu alimente cu conținut lipidic crescut, absorbția cladribinei a fost întârziată (valoarea mediană a $T_{\max}$ de 1,5 ore, valori cuprinse între 1 și 3 ore) și $C_{\max}$ a fost redusă cu 29% (pe baza mediei geometrice), în timp ce ASC a rămas nemodificată. Biodisponibilitatea dozei de cladribină 10 mg administrată oral a fost de aproximativ 40%.

Distribuție

Volumul de distribuție este mare, ceea ce indică un nivel masiv de distribuție la nivel tisular și absorbție intracelulară. Studiile au evidențiat un volum mediu de distribuție a cladribinei în intervalul 480-490 l. Legarea cladribinei de proteinele plasmatică este de 20% și este independentă de concentrația plasmatică.

Distribuția cladribinei prin membranele biologice este facilitată de diferite proteine transportoare, inclusiv ENT1, CNT3 și BCRP.

Studiile *in vitro* arată că efluxul cladribinei este legat de P-gp doar într-o măsură minimă. Nu sunt de așteptat interacțiuni relevante clinic cu inhibitorii P-gp. Posibilele consecințe ale inducerii P-gp asupra biodisponibilității cladribinei nu au fost studiate formal.

Studiile *in vitro* au arătat o absorbție neglijabilă mediată de transportor a cladribinei în hepatocitele umane.

Cladribina are potențialul de a penetra bariera hemato-encefalică. Un studiu de mică anvergură efectuat la pacienți cu cancer a arătat un raport al concentrațiilor din lichidul cefalorahidian/plasmă de aproximativ 0,25.

Cladribina și/sau metaboliții săi fosforilați se acumulează și sunt reținuți în mod substanțial la nivelul limfocitelor umane. S-a constatat *in vitro* că raportul dintre acumularea intracelulară și acumularea extracelulară este deja de aproximativ 30-40 la o oră după expunerea la cladribină.

Metabolizare

Metabolizarea cladribinei a fost studiată la pacienții cu SM în urma administrării unui comprimat unic de 10 mg și pe cale intravenoasă a unei doze unice de 3 mg. În urma administrării orale și intravenoase, compusul de origine, cladribina, a fost componenta majoră prezentă în plasmă și în urină. Metabolitul 2-cloradenină a fost un metabolit minor, atât în plasmă, cât și în urină, reprezentând doar $\leq 3\%$ din expunerea plasmatică la compusul de origine, după administrarea pe cale orală. În plasmă și în urină pot fi regăsite numai urme din ceilalți metaboliți.

În sistemele hepatice *in vitro* s-a observat o metabolizare neglijabilă a cladribinei (cel puțin 90% a fost cladribină nemodificată).

Cladribina nu este un substrat relevant pentru enzimele citocromului P450 și nu manifestă un potențial semnificativ de a acționa ca inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4. Nu este de așteptat ca inhibarea acestor enzime sau polimorfisme genetice (de exemplu CYP2D6, CYP2C9 sau CYP2C19) să determine efecte semnificative clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai cladribinei sau expunerii la aceasta. Cladribina nu are niciun efect inductor cu semnificație clinică asupra enzimelor CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4.

După intrarea în celulele țintă, cladribina este fosforilată în cladribină monofosfat (Cd-AMP) de către DCK (și de asemenea de către dezoxiguanozin-kinază la nivelul mitocondriilor). Cd-AMP este ulterior fosforilat în cladribină difosfat (Cd-ADP) și cladribină trifosfat (Cd-ATP). Defosforilarea și dezactivarea Cd-AMP sunt catalizate de către 5'-NT-aza citoplasmică. Într-un studiu privind farmacocinetica intracelulară a Cd-AMP și Cd-ATP efectuat la pacienți cu leucemie granulocitară cronică, valorile Cd-ATP au fost de aproximativ jumătate din valorile Cd-AMP.

Timpul de înjumătățire plasmatică intracelulară al Cd-AMP a fost de 15 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică intracelulară al Cd-ATP a fost de 10 ore.

Eliminare

Pe baza datelor grupate de farmacocinetică populațională provenite din diferite studii, valorile mediane pentru eliminare au fost 22,2 l/oră pentru clearance-ul renal și de 23,4 l/oră pentru clearance-ul non-renal. Clearance-ul renal a depășit rata de filtrare glomerulară, indicând secreția tubulară renală activă a cladribinei.

Partea non-renală a eliminării cladribinei (aproximativ 50%) constă din metabolizare hepatică neglijabilă și din distribuție intracelulară masivă și acumulare a principiului activ al cladribinei (Cd-ATP) în interiorul compartimentului intracelular vizat (adică limfocite) și eliminarea ulterioară a Cd-ATP intracelular, conform ciclului biologic și căilor de eliminare ale acestor celule.

Timpul terminal de înjumătățire plasmatică estimat pentru un pacient tipic din analiza de farmacocinetică populațională este de aproximativ o zi. Totuși, acesta nu determină o acumulare a medicamentului după administrarea o dată pe zi, deoarece acest timp de înjumătățire plasmatică justifică doar o mică porțiune a ASC.

Dependența de doză și de timp

După administrarea orală de cladribină în doze cuprinse între 3 și 20 mg, C_{max} și ASC au crescut proporțional cu doza, sugerând faptul că absorbția nu este afectată de către procese limitate de viteză sau de capacitate, până la o doză administrată oral de 20 mg.

Nu s-a observat o acumulare semnificativă a concentrațiilor de cladribină în plasmă după administrări repetate. Nu există indicii că parametrii farmacocinetici ai cladribinei s-ar putea modifica în mod dependent de doză după administrări repetate.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au efectuat studii pentru a evalua farmacocinetica cladribinei la vârstnici sau la copii și adolescenți cu SM sau la subiecți cu insuficiență renală sau hepatică.

O analiză de cinetică populațională nu a identificat niciun efect al vârstei (interval 18-65 ani) sau al sexului asupra parametrilor farmacocinetici ai cladribinei.

Insuficiență renală

S-a demonstrat că clearance-ul renal al cladribinei este dependent de clearance-ul creatininei. Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională care a inclus pacienți cu funcție renală normală și pacienți cu insuficiență renală ușoară, este de așteptat ca valoarea clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{CR} = 60$ ml/min) să scadă moderat, determinând o creștere a expunerii cu 25%.

Insuficiență hepatică

Rolul funcției hepatice în eliminarea cladribinei este considerat a fi neglijabil.

Interacțiuni farmacocinetice

Un studiu privind interacțiunile, efectuat la pacienți cu SM, a arătat că biodisponibilitatea dozei de cladribină 10 mg administrată oral nu a fost modificată când aceasta a fost administrată concomitent cu pantoprazol.

5.3 Date preclinice de siguranță

Evaluarea farmacologică și toxicologică non-clinică a siguranței cladribinei la modelele animale, relevantă pentru evaluarea siguranței cladribinei, nu a dus la constatări semnificative, în afara celor preconizate ca urmare a mecanismului farmacologic al cladribinei. Organele țintă principale identificate în studiile de toxicologie după doze repetate, cu căi de administrare parenterală (intravenoasă sau subcutanată) cu durata până la 1 an, efectuate la șoareci și maimuțe, au fost sistemul limfoid și sistemul hematopoietic. Alte organe țintă după administrarea de cladribină pe termen mai lung (14 cicluri) la maimuțe, pe cale subcutanată, au fost rinichii (cariomegalie a epiteliului tubular renal), glandele suprarenale (atrofia cortexului și scăderea formării de vacuole), tractul gastro-intestinal (atrofia mucoasei) și testiculele. De asemenea, s-au observat efecte asupra rinichilor, la șoareci.

Mutagenitate

Cladribina este încorporată în catena ADN și inhibă sinteza și repararea ADN-ului. Cladribina nu a indus mutații genetice la bacterii sau în celule de mamifere, însă a fost clastogenă, provocând deteriorarea cromozomială la nivelul celulelor de mamifere *in vitro*, la o concentrație plasmatică care a fost de 17 ori mai mari decât C_{max} clinică preconizată. S-a detectat clastogenitate *in vivo* la șoareci, la doza de 10 mg/kg, care a fost cea mai mică doză testată.

Carcinogenitate

Potențialul carcinogen al cladribinei a fost evaluat în cadrul unui studiu de lungă durată, cu durata de 22 luni, care a presupus administrarea subcutanată la șoareci și în cadrul unui studiu de scurtă durată, cu durata de 26 săptămâni, care a presupus administrarea pe cale orală la șoareci transgenici.

- În cadrul studiului de carcinogenitate de lungă durată efectuat la șoareci, cea mai mare doză utilizată a fost de 10 mg/kg, doză care s-a constatat a fi genotoxică în cadrul studiului micronucleilor la șoareci (expunere echivalentă cu aproximativ de 16 ori expunerea preconizată la om, pe baza ASC la pacienții care luau doza zilnică maximă de 20 mg de cladribină). La șoareci nu s-a observat o incidență crescută a tulburărilor limfoproliferative sau a altor tipuri de tumori (în afara tumorilor glandei Harder, predominant adenoame). Se consideră că tumorile glandei Harder nu au relevanță clinică, deoarece omul nu are structuri anatomice comparabile.
- În cadrul studiului de carcinogenitate de scurtă durată efectuat la șoareci Tg rasH2, nu a fost observată creșterea, legată de cladribină, a incidenței tulburărilor limfoproliferative sau a altor tipuri de tumori, la niciuna dintre dozele testate, de până la 30 mg/kg și zi (expunere echivalentă cu aproximativ 25 ori expunerea preconizată la om, pe baza ASC la pacienții care iau doza zilnică maximă de 20 mg cladribină).

Cladribina a fost evaluată, de asemenea, într-un studiu cu durata de 1 an, efectuat la maimuțe, cu administrare pe cale subcutanată. În cadrul acestui studiu nu s-a observat o incidență crescută a tulburărilor limfoproliferative și nici tumori.

Cu toate că cladribina poate avea un potențial genotoxic, datele pe termen lung la șoareci și maimuțe nu au furnizat nicio dovadă a vreunui risc relevant mai crescut de carcinogenitate la om.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Deși nu au existat efecte asupra fertilității la femele, asupra funcției de reproducere sau asupra performanței generale a puilor, cladribina s-a dovedit a fi embrioletală când a fost administrată la femele gestante de șoareci, iar compusul a fost teratogen la șoareci (și după tratamentul exclusiv al masculilor) și iepuri. Efectele embrioletale și teratogene observate confirmă mecanismele farmacologice ale cladribinei. În cadrul unui studiu de fertilitate efectuat la masculi de șoarece s-a observat apariția de malformații la fetus, cu agenezie a unor porțiuni de anexă(e) distal față de humerus și/sau femur. În acest studiu, incidența apariției acestora la feteșii de șoarece s-a situat în același interval cu incidența spontană a ameliei sau focomeliei la această rasă de șoareci. Cu toate acestea, luând în considerare genotoxicitatea cladribinei, nu se pot exclude efectele mediate patern, asociate cu posibila modificare genetică a celulelor spermatice diferențiale.

Cladribina nu a afectat fertilitatea șoarecilor masculi, dar efectele observate asupra testiculelor au fost scăderea greutateii testiculelor și numărul crescut al spermatozoizilor fără motilitate. De asemenea, la maimuțe s-au observat degenerarea testiculară și scăderea reversibilă a numărului de spermatozoizi cu motilitate progresivă rapidă. Din punct de vedere histologic, degenerarea testiculară a fost observată numai la un mascul de maimuță, în cadrul unui studiu de toxicitate, cu administrare subcutanată, cu durata de un an.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxiopropilbetadex (2-hidroxiopropil- β -ciclodextrină)
Sorbitol
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din poliamidă aglomerată (OPA)/aluminiu (Al)/policlorură de vinil (PVC) – aluminiu (Al) sigilat într-un ambalaj tip portofel, din carton și fixat într-o cutie cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Mărimea ambalajelor: 1, 4, 5, 6, 7 sau 8 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1212/001
EU/1/17/1212/002
EU/1/17/1212/003
EU/1/17/1212/004
EU/1/17/1212/005
EU/1/17/1212/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 august 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Mavenclad (cladribină) în fiecare stat membru (SM), deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină asupra conținutului și formatului materialelor educaționale (ME), incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă (ANC).

DAPP se va asigura că în fiecare SM în care este pus pe piață Mavenclad, tuturor medicilor și pacienților legat de care se preconizează că vor prescrie / utiliza Mavenclad li se vor furniza:

- Ghidul pentru medicul care prescrie medicamentul
- Ghidul pacientului

Ghidul pentru medicul care prescrie medicamentul trebuie să includă:

- O introducere la Mavenclad, prin care se reamintește medicului care prescrie medicamentul să ia în considerare Ghidul pacientului atunci când discută despre tratamentul cu Mavenclad cu pacientul, să susțină identificarea timpurie a semnelor și simptomelor reacțiilor adverse și tratamentul acestora în timp util;
- Schemele de tratament;
- O reamintire cu privire la necesitatea de a lua cu atenție în considerare datele privind monitorizarea hemoleucogramei și screening-ul pentru infecții latente înainte de începerea tratamentului;
- O reamintire cu privire la necesitatea de a determina valorile testelor hepatice și de a lua în considerare antecedentele pacientului cu privire la afecțiunile hepatice înainte de inițierea tratamentului;
- Recomandările privind monitorizarea pacientului în timpul tratamentului;
- Informații privind prevenirea sarcinii.

Ghidul pentru medicul care prescrie medicamentul/pacient trebuie să includă informații cu privire la următoarele aspecte privind siguranța:

- Riscurile importante identificate
 1. Limfopenie severă (grad ≥ 3), pentru a asigura respectarea cerințelor privind testarea hematologică și tratamentul;
 2. Infecțiile cu herpes zoster, pentru a asigura conștientizarea semnelor și simptomelor care sugerează prezența acestor infecții;
 3. Tuberculoză, în vederea conștientizării acestui risc;
 4. Afecțiuni hepatice, pentru a lua în considerare antecedentele pacientului cu privire la afecțiunile hepatice, pentru a determina valorile testelor hepatice înainte de tratament și pentru a asigura conștientizarea semnelor clinice și a simptomelor care sugerează riscul.

- Riscurile potențiale importante
 1. Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP), infecțiile oportuniste (altele decât LMP și tuberculoza) și infecțiile severe, pentru a asigura conștientizarea semnelor și simptomelor care sugerează prezența acestor riscuri;
 2. Afecțiuni maligne, în vederea conștientizării acestui risc, deoarece:
 - a. Tratatamentul cu Mavenclad nu trebuie administrat la pacienții cu afecțiuni maligne active;
 - b. Pacienții trebuie sfătuiți să efectueze screening-ul standard pentru cancer după tratamentul cu Mavenclad;
 3. Teratogenitatea/rezultatele adverse ale sarcinilor, pentru a asigura faptul că pacientele aflate la vârsta fertilă / partenerile pacienților cărora li se administrează Mavenclad:
 - a. Primesc consiliere înainte de începerea tratamentului (constând din două scheme de tratament administrate la începutul a doi ani consecutivi), atât în anul 1, cât și în anul 2;
 - b. Utilizează metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MAVENCLAD 10 mg comprimate
cladribină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține cladribină 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

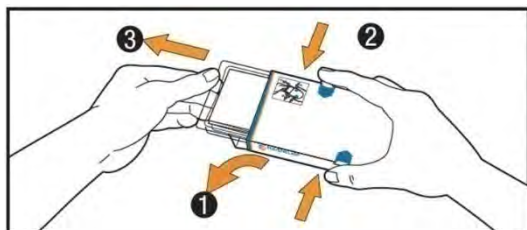
1 comprimat
4 comprimate
5 comprimate
6 comprimate
7 comprimate
8 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Ambalaj cu sistem de închidere securizat pentru copii.



- 1 Deschideți capacul
- 2 Împingeți și țineți apăsată clapetele
- 3 Trageți afară tăvița până când se oprește

Împingeți (text care indică cele două clapete care trebuie apăsată pentru deschidere)

Codul QR care trebuie inclus www.mavenclad-instructions.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament citotoxic: a se manipula cu atenție.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

mavenclad

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

AMBALAJ TIP PORTOFEL, DIN CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MAVENCLAD 10 mg comprimate
cladribină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cladribine 10 mg

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

MAVENCLAD 10 mg comprimate cladribină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este MAVENCLAD și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați MAVENCLAD
3. Cum să luați MAVENCLAD
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MAVENCLAD
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este MAVENCLAD și pentru ce se utilizează

MAVENCLAD conține substanța activă cladribină, o substanță citotoxică (distruge celule) care acționează în principal asupra limfocitelor, celulele sistemului imunitar care sunt implicate în inflamație.

MAVENCLAD este un medicament utilizat pentru tratamentul **sclerozei multiple (SM)** la **adulți**. SM este o boală în care inflamația distruge teaca de protecție din jurul nervilor.

S-a demonstrat că tratamentul cu MAVENCLAD reduce exacerbarile simptomelor și încetinește progresia dizabilității.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați MAVENCLAD

Nu luați MAVENCLAD

- dacă sunteți **alergic la cladribină** sau la oricare dintre **celelalte componente** ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți **seropozitiv HIV**, ceea ce înseamnă că sunteți infectat cu virusul imunodeficienței umane (HIV).
- dacă aveți tuberculoză activă sau inflamație a ficatului (hepatită).

- dacă aveți un **sistem imunitar slăbit** din cauza unor afecțiuni medicale sau din cauză că **luați alte medicamente care slăbesc sistemul imunitar** sau reduc producerea de celule sanguine la nivelul **măduvei osoase**. Acestea includ:
 - ciclosporină, ciclofosfamidă și azatioprină (utilizate pentru supresia sistemului imunitar, de exemplu după un transplant de organ);
 - metotrexat (utilizat pentru tratamentul unor afecțiuni precum psoriazisul sau poliartrita reumatoidă);
 - corticosteroizi utilizați pe termen lung (utilizați pentru reducerea inflamației, de exemplu în astmul bronșic).
 Vezi și „MAVENCLAD împreună cu alte medicamente”.
- dacă aveți cancer activ.
- dacă aveți **probleme moderate sau severe la rinichi**.
- dacă sunteți **gravidă sau alăptați** (vezi și „Sarcina și alăptarea”).

Nu luați MAVENCLAD și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați MAVENCLAD, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Analize de sânge

Vi se vor efectua analize de sânge înainte să începeți tratamentul, pentru a se verifica dacă puteți să luați MAVENCLAD. De asemenea, medicul vă va efectua analize de sânge în timpul tratamentului și după aceea, pentru a se verifica faptul că puteți continua să luați MAVENCLAD și că nu apar niciun fel de complicații în urma tratamentului.

Infecții

Înainte să începeți tratamentul cu MAVENCLAD veți fi testat pentru a se vedea dacă aveți vreo infecție. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că aveți o infecție. Infecțiile pot deveni grave și vă pot pune chiar viața în pericol. Simptomele unei infecții pot include: febră, dureri persistente, durere la nivelul mușchilor, dureri de cap, stare generală de rău sau îngălbenirea albului ochilor. Medicul dumneavoastră poate amâna tratamentul sau îl poate întrerupe, până când infecția dispare.

Zona zoster

Dacă este necesar, veți fi vaccinat împotriva zonei zoster înainte să începeți tratamentul. Va trebui să așteptați între 4 și 6 săptămâni pentru ca vaccinul să își facă efectul. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de zona zoster**, o complicație comună a MAVENCLAD (vezi pct. 4), care poate necesita un tratament specific.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Dacă credeți că **SM se agravează** sau dacă **observați orice simptome noi**, de exemplu modificări ale dispoziției sau ale comportamentului, pierderi de memorie, dificultăți de vorbire sau de comunicare, **adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil**. Acestea pot fi simptomele unei afecțiuni cerebrale rare cauzate de infecție, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). LMP este o afecțiune gravă care poate duce la dizabilitate severă sau deces.

Cu toate că nu a fost observată LMP în cursul utilizării MAVENCLAD, ca o măsură de precauție, **este posibil să vi se efectueze o scanare IRM** (imagistică prin rezonanță magnetică) **la nivelul capului**, înainte să începeți tratamentul.

Cancer

La pacienții cărora li s-a administrat cladribină în studiile clinice s-au observat evenimente unice de cancer. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut anterior cancer. Medicul dumneavoastră va decide care sunt cele mai bune opțiuni de tratament pentru dumneavoastră. Ca măsură de precauție, trebuie să respectați recomandările locale privind screening-ul cancerului, conform sfatului medicului dumneavoastră.

Probleme ale ficatului

MAVENCLAD poate determina probleme ale ficatului. **Dacă aveți sau ați avut vreodată probleme ale ficatului, spuneți medicului dumneavoastră înainte să luați MAVENCLAD. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă apar unul sau mai multe dintre următoarele simptome:** greață (senzație de rău), vărsături, durere de stomac, oboseală (fatigabilitate), pierdere a poftei de mâncare, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter) sau urină de culoare închisă. Acestea ar putea fi simptome ale unor probleme grave ale ficatului.

Măsuri contraceptive

Bărbații și femeile trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză. Acest lucru este important deoarece MAVENCLAD poate avea efecte dăunătoare grave asupra copilului dumneavoastră.

Vezi și „Sarcina și alăptarea”.

Transfuzii de sânge

Dacă aveți nevoie de transfuzii de sânge, spuneți medicului că luați MAVENCLAD. Este posibil să fie necesar ca sângele să fie iradiat, pentru a preveni apariția complicațiilor.

Schimbarea tratamentelor

Dacă treceți de la alte tratamente pentru SM la MAVENCLAD, medicul dumneavoastră va verifica faptul că numărul de celule din sângele dumneavoastră (limfocite) este normal înainte să începeți tratamentul.

Dacă treceți de la MAVENCLAD la alte tratamente pentru SM, spuneți medicului dumneavoastră. Pot exista suprapuneri în ceea ce privește efectul asupra sistemului dumneavoastră imunitar.

Copii și adolescenți

Utilizarea MAVENCLAD nu este recomandată la pacienții cu vârsta sub 18 ani, deoarece acesta nu a fost investigat la această grupă de vârstă.

MAVENCLAD împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu începeți să luați MAVENCLAD împreună cu medicamente care slăbesc sistemul imunitar sau reduc producerea de celule sanguine de către măduva osoasă. Acestea includ:

- ciclosporină, ciclofosamidă și azatioprină (utilizate pentru supresia sistemului imunitar, de exemplu după un transplant de organ);
- metotrexat (utilizat pentru tratamentul unor afecțiuni precum psoriazisul sau poliartrita reumatoidă);
- corticosteroizi utilizați pe termen lung (utilizați pentru reducerea inflamației, de exemplu în astmul bronșic). Corticosteroizii pot fi utilizați pe termen scurt, când tratamentul vă este recomandat de către medic.

Nu utilizați MAVENCLAD împreună cu alte medicamente pentru SM decât dacă acest lucru v-a fost recomandat în mod special de medicul dumneavoastră.

Nu luați MAVENCLAD în același timp cu niciun alt medicament. Lăsați să treacă un interval de cel puțin 3 ore între momentul în care luați MAVENCLAD și alte medicamente administrate oral. MAVENCLAD conține hidroxipropilbetadex care poate interacționa cu alte medicamente la nivelul stomacului dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați sau ați urmat tratament cu:

- medicamente care vă pot afecta celulele sanguine (de exemplu carbamazepină, utilizată pentru tratamentul epilepsiei). Poate fi necesar ca medicul să vă supravegheze mai atent.
- anumite tipuri de vaccinuri (vaccinuri cu virusuri vii și vaccinuri cu virusuri vii atenuate). Dacă ați fost vaccinat în ultimele 4 până la 6 săptămâni, tratamentul cu MAVENCLAD trebuie amânat. Nu trebuie să vi se administreze astfel de vaccinuri în timpul tratamentului cu MAVENCLAD. Sistemul dumneavoastră imunitar trebuie să-și revină înainte să puteți fi vaccinat, iar acest lucru se va verifica prin analize de sânge.
- dilazep, nifedipină, nimodipină, rezerpină, cilostazol sau sulindac (utilizate pentru tratamentul bolilor de inimă, tensiunii arteriale mari, bolilor vasculare sau inflamațiilor) sau eltrombopag (utilizat pentru tratamentul afecțiunilor asociate cu sângerările). Medicul dumneavoastră vă va spune ce trebuie să faceți dacă trebuie să luați aceste medicamente.
- rifampicină (utilizată pentru tratamentul anumitor tipuri de infecții), sunătoare (utilizată pentru tratamentul depresiei) sau corticosteroizi (utilizați pentru supresia inflamației). Medicul dumneavoastră vă va spune ce trebuie să faceți dacă trebuie să luați aceste medicamente.

Sarcina și alăptarea

Nu luați MAVENCLAD dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Acest lucru este important deoarece MAVENCLAD poate dăuna grav copilului dumneavoastră.

Trebuie să utilizați **metode contraceptive eficiente** pentru a evita să rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu MAVENCLAD și timp de 6 luni după ce ați luat ultima doză. Dacă rămâneți gravidă la mai mult de 6 luni de la ultima doză din anul 1, nu se preconizează niciun risc pentru siguranță, însă acest lucru va însemna că nu vi se va putea administra tratament cu MAVENCLAD în timpul sarcinii.

Bărbații trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru ca partenera lor să nu rămână gravidă, în timp ce sunt în tratament cu MAVENCLAD și timp de 6 luni după ultima doză.

Medicul dumneavoastră vă va oferi îndrumări cu privire la metodele contraceptive adecvate.

Nu luați MAVENCLAD dacă alăptați. Dacă medicul dumneavoastră consideră că MAVENCLAD este esențial pentru dumneavoastră, acesta vă va recomanda să opriți alăptarea în timpul tratamentului și cel puțin o săptămână după ultima doză.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca MAVENCLAD să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

MAVENCLAD conține sorbitol

Acest medicament conține 64 mg sorbitol în fiecare comprimat.

3. Cum să luați MAVENCLAD

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ciclurile de tratament

Vi se va administra MAVENCLAD sub forma a **două cicluri de tratament**, în decurs de **2 ani**. Fiecare ciclu de tratament constă din **2 săptămâni de tratament**, între săptămânile de tratament fiind un interval de o lună, la începutul fiecărui an de tratament. O **săptămână de tratament** constă din **4 sau 5 zile în care vi se vor administra 1 sau 2 comprimate zilnic (vezi Tabelul 1)**.

Exemplu: dacă începeți tratamentul la mijlocul lunii aprilie, veți lua comprimatele ca mai jos.

Tabelul 1

Anul 1		Anul 2	
Prima săptămână de tratament	1 sau 2 comprimate pe zi, timp de 4 sau 5 zile, la mijlocul lunii aprilie	Prima săptămână de tratament	1 sau 2 comprimate pe zi, timp de 4 sau 5 zile, la mijlocul lunii aprilie
A doua săptămână de tratament	1 sau 2 comprimate pe zi, timp de 4 sau 5 zile, la mijlocul lunii mai	A doua săptămână de tratament	1 sau 2 comprimate pe zi, timp de 4 sau 5 zile, la mijlocul lunii mai

Înainte de a începe un ciclu de tratament, medicul vă va efectua o analiză de sânge pentru a verifica dacă numărul de limfocite (un tip de celule albe din sânge) se află în intervalul acceptabil. Dacă nu se află, tratamentul dumneavoastră va fi amânat.

După ce ați finalizat cele 2 cicluri de tratament în decurs de 2 ani, medicul dumneavoastră va continua să vă monitorizeze starea de sănătate timp de încă 2 ani, timp în care nu trebuie să luați medicamentul.

Doză

- Vi se va prescrie numărul corect de comprimate pentru fiecare săptămână de tratament, în funcție de greutatea dumneavoastră corporală, după cum se prezintă în Tabelul 2.
- Veți avea nevoie de unul sau mai multe ambalaje pentru a avea disponibil numărul corect de comprimate.
- Când primiți stocul de medicament, verificați dacă aveți numărul corect de comprimate.
- În coloana din stânga a tabelului de mai jos găsiți rândul care corespunde greutății dumneavoastră corporale (în kg), apoi verificați numărul de comprimate care trebuie să se afle în ambalaj(e) pentru săptămâna de tratament pe care o veți începe.

5. Dacă numărul de comprimate din ambalaj(e) este diferit de numărul care apare în tabelul de mai jos pentru greutatea dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră.
6. Rețineți că pentru unele intervale de greutate numărul de comprimate poate varia de la o săptămână de tratament la următoarea.

Exemplu: dacă aveți greutatea corporală de 85 kg și urmează să începeți săptămâna 1 de tratament, veți primi 8 comprimate.

Tabelul 2

Greutatea dumneavoastră	Numărul de comprimate care trebuie luate			
	Ciclul de tratament din anul 1		Ciclul de tratament din anul 2	
	Săptămâna 1 de tratament	Săptămâna 2 de tratament	Săptămâna 1 de tratament	Săptămâna 2 de tratament
sub 40 kg	Medicul dumneavoastră vă va spune ce număr de comprimate trebuie să luați			
40 până la sub 50 kg	4	4	4	4
50 până la sub 60 kg	5	5	5	5
60 până la sub 70 kg	6	6	6	6
70 până la sub 80 kg	7	7	7	7
80 până la sub 90 kg	8	7	8	7
90 până la sub 100 kg	9	8	9	8
100 până la sub 110 kg	10	9	10	9
110 kg și peste	10	10	10	10

Cum să luați medicamentul

Luați comprimatul(ele) la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Înghițiți-le cu apă și fără a le mesteca. Nu este necesar să luați comprimatele numai în timpul mesei. Le puteți lua în timpul mesei sau între mese.

Citiți „Ghidul pas cu pas” de la sfârșitul acestui prospect pentru modul de manipulare a ambalajului cu sistem de închidere securizat pentru copii și pentru modul de administrare a comprimatelor incluse în ambalaj.

Important

- Înainte de a lua cu mâna comprimatul(ele), asigurați-vă că aveți mâinile uscate.
- Împingeți comprimatul(ele) prin blister și înghițiți-l(e) imediat.
- Nu lăsați comprimatul(ele) expus(e) pe suprafețe, de exemplu pe masă, și nu manipulați comprimatele mai mult timp decât este necesar.
- Dacă un comprimat este lăsat pe o suprafață sau dacă se sfărâmă și fragmentele cad din blister, zona respectivă trebuie spălată abundent.
- Spălați-vă cu grijă pe mâini după manipularea comprimatelor.
- Dacă pierdeți un comprimat, adresați-vă medicului pentru recomandări.

Durata unei săptămâni de tratament

În funcție de numărul total de comprimate care v-a fost prescris, trebuie să le luați timp de 4 sau 5 zile, în fiecare săptămână de tratament.

Tabelul 3 arată câte comprimate (1 sau 2 comprimate) trebuie să luați în fiecare zi. Dacă doza dumneavoastră zilnică este de 2 comprimate, luați-le în același timp.

Exemplu: dacă trebuie să luați 8 comprimate, veți lua câte **2 comprimate** în Ziua 1, în Ziua 2, în Ziua 3, apoi câte **1 comprimat** în Ziua 4 și în Ziua 5.

Tabelul 3

Număr total de comprimate per săptămână de tratament	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 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

Dacă luați mai mult MAVENCLAD decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie sau nu să opriți tratamentul.

Experiența privind supradozajul cu MAVENCLAD este limitată. Se cunoaște că, cu cât luați o cantitate mai mare de medicament, cu atât în organismul dumneavoastră pot exista mai puține limfocite, ceea ce duce la apariția limfopeniei (vezi pct. 4).

Dacă uitați să luați MAVENCLAD

Dacă omiteți o doză și vă amintiți în aceeași zi în care ar fi trebuit să o luați	Dacă omiteți o doză și nu vă amintiți până în ziua următoare
Luați doza omisă în acea zi.	Nu luați doza omisă împreună cu următoarea doză programată. Luați doza omisă în ziua următoare și prelungiți numărul de zile din acea săptămână de tratament.

Exemplu: dacă uitați să luați doza din Ziua 3 și nu vă amintiți până în Ziua 4, luați doza din Ziua 3 în Ziua 4 și prelungiți numărul de zile din săptămâna de tratament cu o zi. Dacă omiteți două doze consecutive (de exemplu dozele din Ziua 3 și din Ziua 4), luați dozele omise în următoarele 2 zile și prelungiți săptămâna de tratament cu două zile.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse ar putea fi sau ar putea deveni grave

Limfopenie și zona zoster (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Cea mai importantă reacție adversă este scăderea numărului de celule albe din sânge numite limfocite (**limfopenie**), care este foarte frecventă și poate fi severă. Limfopenia poate crește riscul unei infecții. O infecție observată frecvent în cazul utilizării de MAVENCLAD este **zona zoster**.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de zona zoster, de exemplu, apariția unei „benzi” de erupție cu vezicule pe piele, însoțită de durere severă, în mod tipic în partea de sus a corpului sau la nivelul feței. Alte simptome pot fi durere de cap, senzație de arsură, furnicături, amorțeală sau mâncărimi la nivelul pielii în zona afectată, senzație generală de rău sau stare febrilă în stadiile timpurii ale infecției.

Zona zoster va trebui tratată și poate fi necesară oprirea tratamentului cu MAVENCLAD până la dispariția infecției.

Probleme ale ficatului (mai puțin frecvente – pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum greață (senzație de rău), vărsături, durere de stomac, oboseală (fatigabilitate), pierdere a poftei de mâncare, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter) sau urină de culoare închisă. Poate fi necesară oprirea sau întreruperea tratamentului cu MAVENCLAD.

Alte reacții adverse posibile

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- stomatită herpetică (herpes la nivelul gurii)
- erupție pe piele
- cădere a părului
- scădere a numărului anumitor tipuri de celule albe din sânge (neutrofile)
- reacții alergice, incluzând mâncărimi, urticarie, erupție trecătoare pe piele și umflare a buzelor, a limbii sau a feței

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

- tuberculoză

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează MAVENCLAD

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalajul de tip portofel, din carton și pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține MAVENCLAD

- Substanța activă este cladribină. Fiecare comprimat conține cladribină 10 mg.
- Celelalte componente sunt hidroxipropilbetadex, sorbitol și stearat de magneziu.

Cum arată MAVENCLAD și conținutul ambalajului

Comprimatele de MAVENCLAD sunt albe, rotunde, biconvexe, gravate cu „C” pe una dintre fețe și cu „10” pe cealaltă față. Fiecare ambalaj conține 1, 4, 5, 6, 7 sau 8 comprimate într-un blister, sigilat într-un ambalaj de tip portofel, din carton și fixat într-o cutie cu sistem de închidere securizat pentru copii. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

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

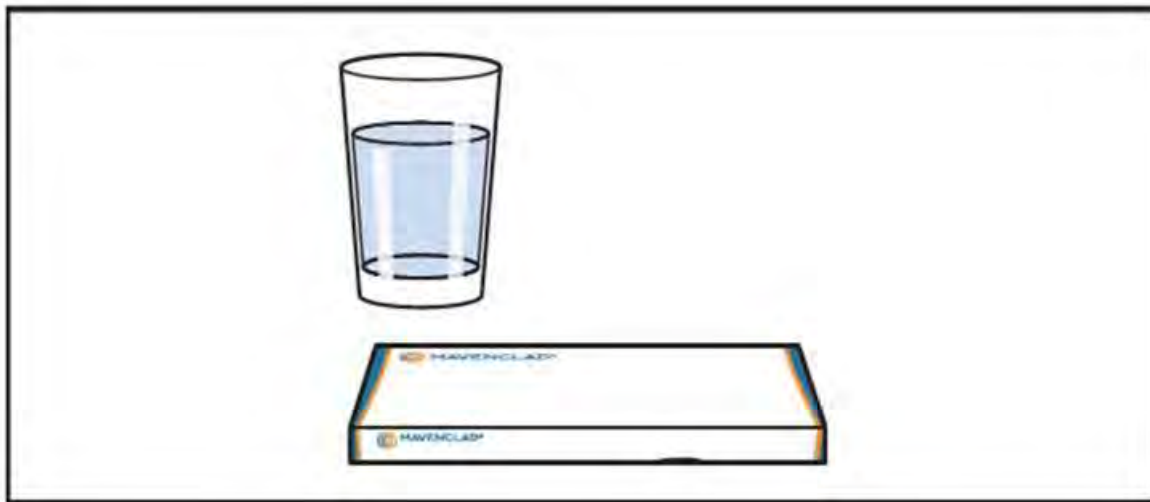
Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

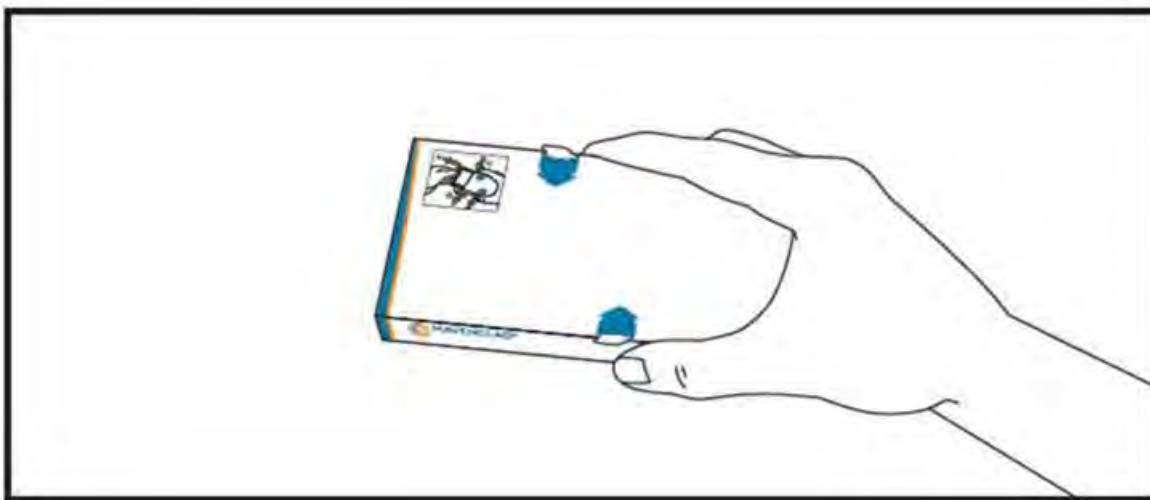
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

Un ghid pas cu pas pentru administrarea MAVENCLAD 10 mg comprimate

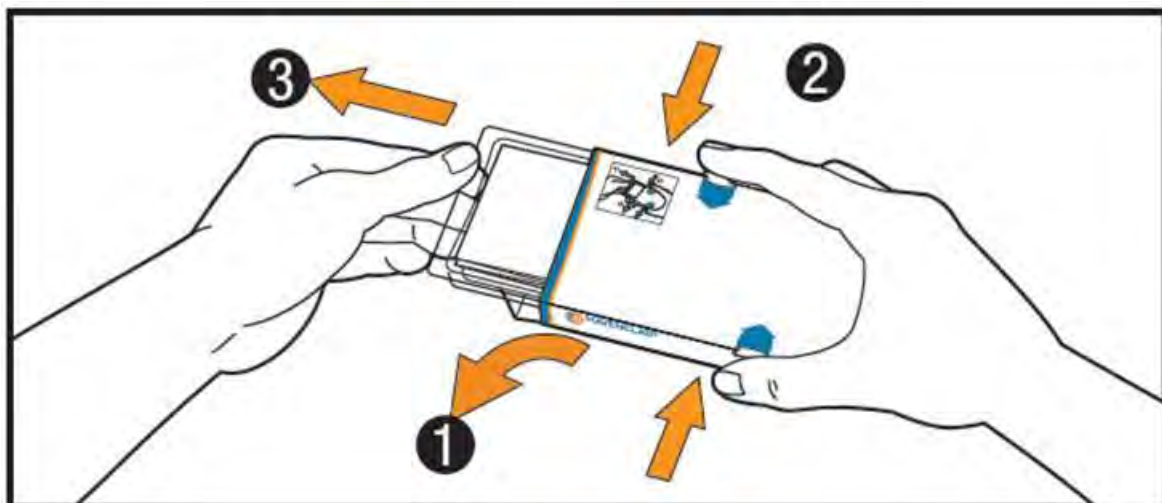
MAVENCLAD este ambalat într-o cutie resigilabilă, cu sistem de închidere securizat pentru copii și nu trebuie lăsat la vedere și îndemâna copiilor. În continuare este prezentat un ghid pas cu pas pentru modul de manipulare a ambalajului și de administrare a comprimatelor de MAVENCLAD. Asigurați-vă că știți câte comprimate se află în ambalaj. Citiți prospectul pentru îndrumări.



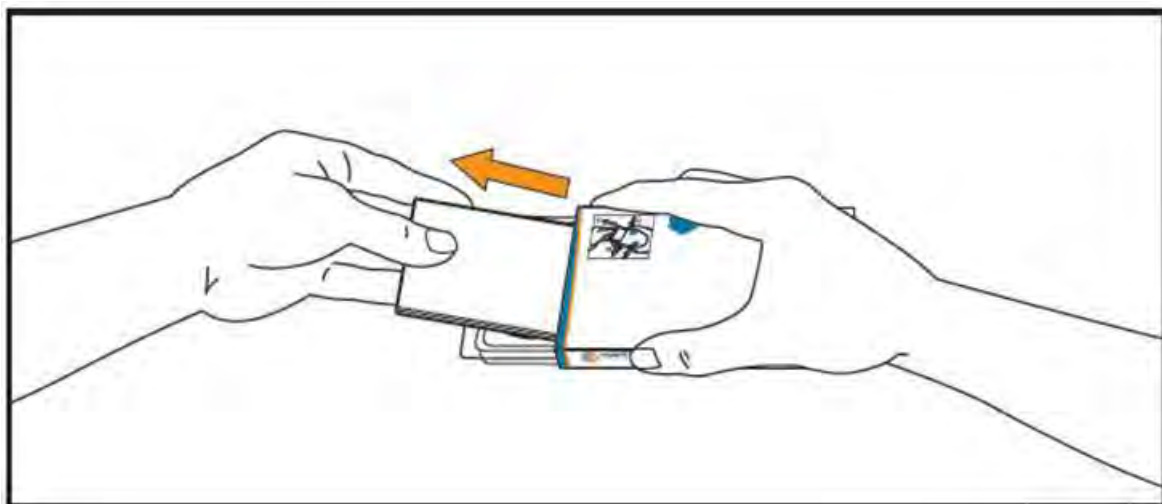
1. Este necesar să aveți pregătit un pahar cu apă și să vă asigurați că aveți mâinile curate și uscate, înainte de a lua comprimatul(e).



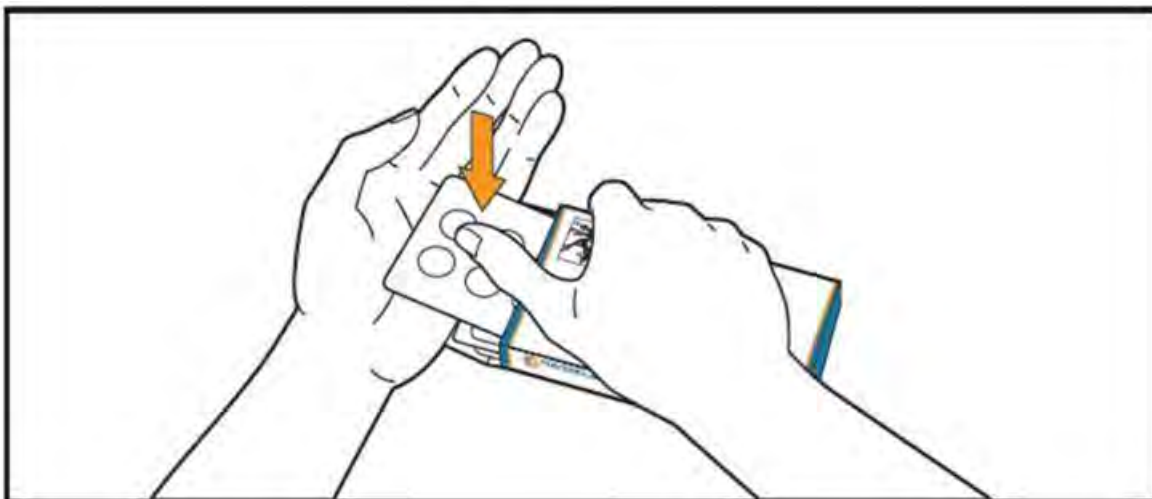
2. Luați cutia, cu instrucțiunile de deschidere în sus.



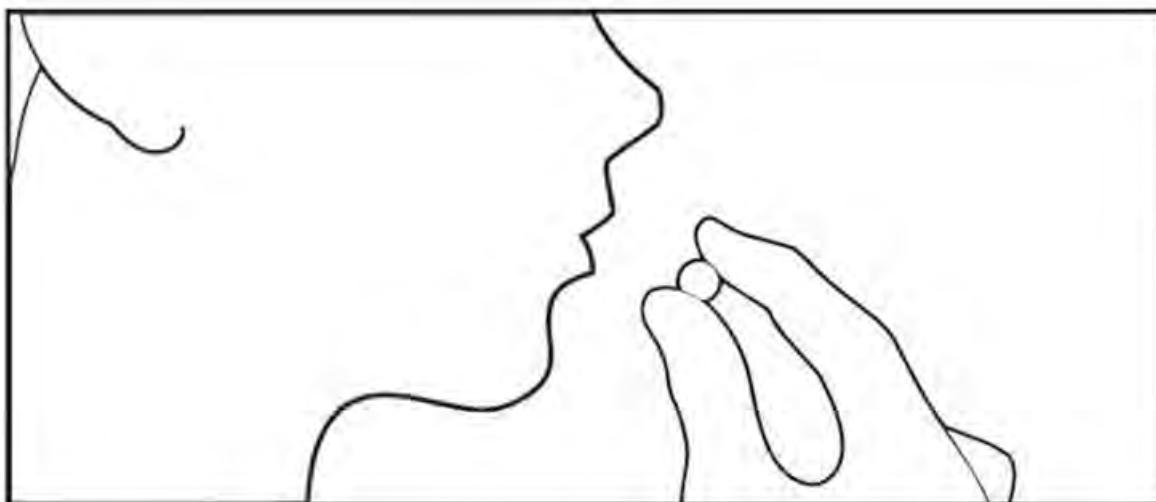
3. (1) Deschideți capacul de la capătul din stânga.
- (2) Apăsați înăuntru simultan clapetele de pe părțile laterale ale cutiei, cu degetul arătător și cu degetul mare, și mențineți apăsarea.
- (3) Trageți afară tăvița până când se oprește. **Atenție:** nu scoateți tăvița din cutie.



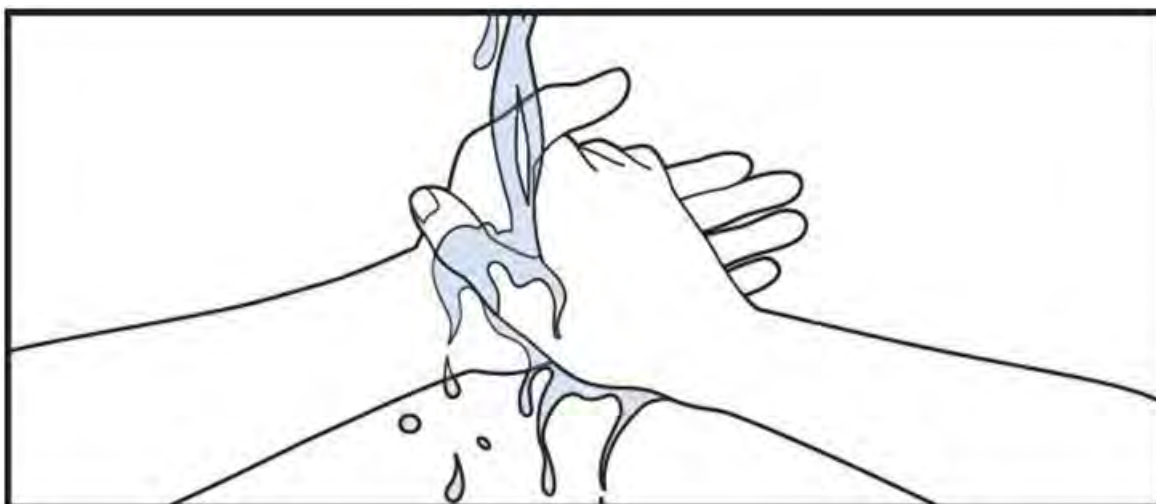
4. Luați prospectul din tăviță. Asigurați-vă că ați citit în întregime prospectul, inclusiv acest ghid pas cu pas, și țineți-l într-un loc sigur.



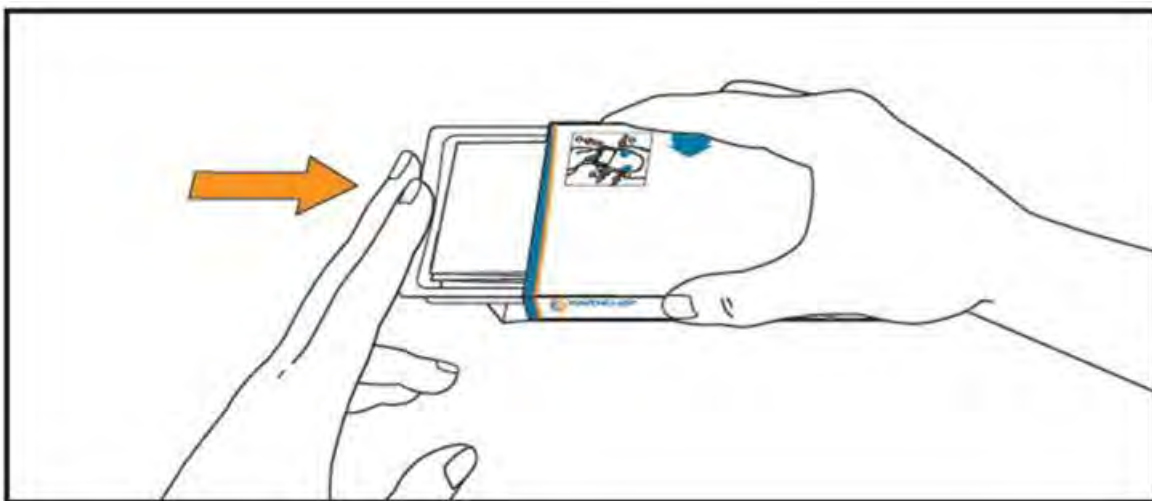
5. Ridicați blisterul apăsând cu degetul prin adâncitura din tăviță. Puneți mâna sub blister și împingeți 1 sau 2 comprimat(e) în mână, conform dozei prescrise.



6. Înghițiți comprimatul(ele) cu apă. Comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate sau lăsate să se dizolve în gură. Contactul cu pielea trebuie să fie limitat. Evitați să atingeți nasul, ochii și alte părți ale corpului.



7. Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun.



8. Împingeți tăvița la loc în cutie. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Țineți comprimatele în blister până la următoarea doză. Nu scoateți comprimatele din blister. Nu păstrați comprimatele în alt recipient.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru cladribină (scleroză multiplă), concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind excreția cladribinei în laptele matern uman, provenite din literatura de specialitate, PRAC consideră că excreția cladribinei în laptele uman constituie cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC consideră că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin cladribină (scleroză multiplă) trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru cladribină (scleroză multiplă), CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin cladribină (scleroză multiplă) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.