

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MAVENCLAD 10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg kladribínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 64 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 8,5 mm, s vyrytým označením „C“ na jednej strane a „10“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

MAVENCLAD je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s vysoko aktívnou relapsujúcou sklerózou multiplex (SM) definovanou klinickými príznakmi alebo pomocou zobrazovacích metód (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať a viesť iba lekár špecializovaný na liečbu SM.

Dávkovanie

Odporúčaná kumulatívna dávka je 3,5 mg/kg telesnej hmotnosti počas 2 rokov, podávaná ako 1 liečebný cyklus s 1,75 mg/kg na rok. Každý liečebný cyklus pozostáva z 2 liečebných týždňov, jeden na začiatku prvého mesiaca a jeden na začiatku druhého mesiaca príslušného liečebného roku. Ak je to zo zdravotného hľadiska potrebné (napr. na dosiahnutie obnovy počtu lymfocytov), môže sa liečebný cyklus v 2. roku odložiť až o 6 mesiacov. Každý liečebný týždeň pozostáva zo 4 alebo 5 dní, keď pacient dostáva 10 mg alebo 20 mg (jednu alebo dve tablety) ako jednorazovú dennú dávku, v závislosti od telesnej hmotnosti. Ďalšie informácie sú uvedené v tabuľkách 1 a 2 nižšie.

Po ukončení 2. liečebného cyklu sa v 3. a 4. roku nevyžaduje ďalšia liečba kladribínom (pozri časť 5.1). Opätovné začatie liečby po 4. roku sa neskúmalo.

Kritériá pre začatie a pokračovanie liečby

Počet lymfocytov musí byť

- pred začatím liečby v 1. roku v normálnom rozsahu,
- pred začatím liečby v 2. roku aspoň 800 buniek/mm³.

V prípade potreby sa môže liečebný cyklus v 2. roku odložiť až o 6 mesiacov, aby sa dosiahla obnova počtu lymfocytov. Ak táto obnova trvá dlhšie než 6 mesiacov, pacient už viac nemá dostať tablety kladribínu.

Rozdelenie dávky

Rozdelenie celkovej dávky počas 2 liečebných rokov je uvedené v tabuľke 1. Pre pacientov s určitou telesnou hmotnosťou môže byť počet tabliet medzi jednotlivými liečebnými týždňami rozdielny. Používanie perorálne podávaného kladribínu u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg sa neskúmalo.

Tabuľka 1 Dávka kladribínu na liečebný týždeň podľa telesnej hmotnosti pacienta v každom liečebnom roku

Rozsah telesných hmotností kg	Dávka v mg (počet tabliet) na liečebný týždeň	
	1. liečebný týždeň	2. liečebný týždeň
40 až < 50	40 mg (4 tablety)	40 mg (4 tablety)
50 až < 60	50 mg (5 tabliet)	50 mg (5 tabliet)
60 až < 70	60 mg (6 tabliet)	60 mg (6 tabliet)
70 až < 80	70 mg (7 tabliet)	70 mg (7 tabliet)
80 až < 90	80 mg (8 tabliet)	70 mg (7 tabliet)
90 až < 100	90 mg (9 tabliet)	80 mg (8 tabliet)
100 až < 110	100 mg (10 tabliet)	90 mg (9 tabliet)
110 a viac	100 mg (10 tabliet)	100 mg (10 tabliet)

Tabuľka 2 znázorňuje, ako je celkový počet tabliet za liečebný týždeň rozdelený na jednotlivé dni. Odporúča sa, aby sa denná dávka kladribínu v každom liečebnom týždni užívala v intervale 24 hodín v približne rovnaký čas dňa. Ak denná dávka pozostáva z dvoch tabliet, obe tablety sa majú užiť naraz ako jedna dávka.

Tabuľka 2 Počet tabliet na dni v týždni

Celkový počet tabliet na týždeň	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	5. deň
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

Vynechaná dávka sa musí užiť hneď, ak si na to pacient spomenie v ten istý deň ako mal dávku užiť, podľa liečebného rozvrhu.

Vynechaná dávka sa nesmie užiť spolu s ďalšou naplánovanou dávkou na nasledujúci deň. V prípade vynechanej dávky musí pacient užiť vynechanú dávku nasledujúci deň a predĺžiť počet dní v tomto liečebnom týždni. Ak pacient zabudne užiť dve za sebou nasledujúce dávky, platí rovnaké pravidlo a počet dní v liečebnom týždni sa predĺži o dva dni.

Súbežné užívanie iných perorálnych liekov

Odporúča sa, aby sa akékoľvek ďalšie perorálne lieky podávali s odstupom najmenej 3 hodín od podania MAVENCLADU, počas vymedzeného počtu dní, kedy sa podáva kladribín. (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek neboli vykonané žiadne cielené štúdie.

U pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu 60 až 89 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Bezpečnosť a účinnosť u pacientov so stredne závažným alebo závažným poškodením funkcie obličiek neboli stanovené. Preto je kladribín u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s poškodením funkcie pečene neboli vykonané žiadne štúdie.

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky, pretože význam funkcie pečene pre elimináciu kladribínu sa považuje za zanedbateľný (pozri časť 5.2).

Vzhľadom na nedostatok údajov sa užívanie kladribínu u pacientov so stredne závažným alebo závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pughovo skóre > 6) neodporúča.

Starší pacienti

Pri používaní kladribínu u starších pacientov sa odporúča postupovať opatrne a vziať do úvahy možný častejší výskyt zníženej funkcie pečene alebo obličiek, súbežné ochorenia a ďalšie typy farmakologickej liečby.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť MAVENCLADU u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

MAVENCLAD je určený na perorálne použitie. Tablety sa musia zapíť vodou a prehltnúť celé, bez rozhrýznutia. Tablety sa môžu užívať nezávisle od jedla.

Keďže tablety nie sú obalené, musia sa prehltnúť okamžite po vybratí z blistra, nesmú sa ponechať voľne ležiace na žiadnom povrchu a nesmú sa držať v ruke dlhšie, ako je potrebné na užitie dávky lieku. Ak bola tableta ponechaná na akomkoľvek povrchu alebo ak z blistra vypadla zlomená alebo rozdrobená tableta, toto miesto sa musí dôkladne umyť.

Pri manipulácii s tabletami, musí mať pacient suché ruky, a potom si ich musí dôkladne umyť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Infekcia vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Aktívna chronická infekcia (tuberkulóza alebo hepatitída).

Začatie liečby kladribínom u imunokompromitovaných pacientov vrátane pacientov v súčasnosti užívajúcich imunosupresívnu alebo myelosupresívnu liečbu (pozri časť 4.5).

Aktívna malignita.

Stredne závažné alebo závažné poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) (pozri časť 5.2).

Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologické monitorovanie

Mechanizmus účinku kladribínu je úzko spojený so znížením počtu lymfocytov. Účinok na počet lymfocytov je závislý od dávky. V klinických štúdiách bol zaznamenaný aj pokles počtu neutrofilov, erytrocytov, hematokritu, hemoglobínu alebo trombocytov v porovnaní so vstupnými hodnotami, aj keď tieto parametre zvyčajne zostávajú v rámci normálneho rozsahu.

Ak sa kladribín podáva pred alebo súbežne s inými látkami, ktoré ovplyvňujú hematologický profil, je možné očakávať aditívne hematologické nežiaduce reakcie (pozri časť 4.5).

Počet lymfocytov sa musí stanoviť:

- pred začatím liečby v 1. roku,
- pred začatím liečby v 2. roku,
- 2 mesiace a 6 mesiacov po začatí liečby v každom liečebnom roku. Ak je počet lymfocytov nižší ako 500 buniek/mm³, má sa aktívne monitorovať pokým sa hodnoty znovu nezvýšia.

Pre rozhodovanie sa o liečbe na základe počtu lymfocytov u pacienta, pozri časť 4.2 a časť „Infekcie“ nižšie.

Infekcie

Kladribín môže znížiť obranyschopnosť imunitného systému organizmu a zvýšiť pravdepodobnosť výskytu infekcií. Pri liečbe MAVENCLADOM sa pozorovali závažné, ťažké a oportúnne infekcie, vrátane smrteľných prípadov. Pred začatím liečby kladribínom sa musí vylúčiť prítomnosť infekcie HIV, aktívnej tuberkulózy a aktívnej hepatitídy (pozri časť 4.3).

Môže dôjsť k aktivácii latentných infekcií vrátane tuberkulózy alebo hepatitídy. Preto sa pred začatím liečby v 1. a 2. roku musí previesť skrining na latentné infekcie, a to hlavne na tuberkulózu a hepatitídu B a C. Začatie liečby MAVENCLADOM sa má odložiť, až kým sa infekcia riadne nevylieči.

Aj u pacientov s akútnou infekciou sa má zvážiť odklad začiatku liečby kladribínom, až kým sa infekcia úplne nevylieči.

Osobitná pozornosť sa odporúča u pacientov bez predchádzajúcej expozície vírusu *varicella zoster*. U pacientov negatívnych na protilátky sa pred začatím liečby kladribínom odporúča vakcinácia. Liečba MAVENCLADOM sa má odložiť o 4 až 6 týždňov, aby sa umožnilo dosiahnuť úplný účinok vakcinácie.

U pacientov užívajúcich kladribín bol zvýšený výskyt infekcie vírusom *herpes zoster*. Ak počet lymfocytov klesne pod 200 buniek/mm³, má sa počas obdobia lymfopénie 4. stupňa zvážiť podanie preventívnej antiherpesovej liečby podľa miestnej štandardnej praxe (pozri časť 4.8).

Pacienti s počtom lymfocytov nižším ako 500 buniek/mm³ sa majú aktívne monitorovať na prejavy a príznaky svedčiace o infekciách, hlavne o infekcii *herpes zoster*. Ak sa vyskytnú takéto prejavy a príznaky, má sa začať klinicky indikovaná antiinfekčná liečba. Môže sa zvážiť prerušenie alebo odklad liečby MAVENCLADOM až do úplného zvládnutia infekcie.

Pri parenterálnom kladribíne boli u pacientov liečených na vlasatobunkovú leukémiu iným liečebným režimom hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML).

Aj keď sa pre tablety kladribínu nehlásil žiadny prípad PML, pred začatím liečby tabletami kladribínu (zvyčajne do 3 mesiacov) sa má urobiť vstupné vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MRI).

Malignity

V klinických štúdiách sa u pacientov liečených kladribínom častejšie pozorovali prípady malignity v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.8).

MAVENCLAD je u pacientov so SM s aktívnymi malignitami kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Pred začatím liečby sa má u pacientov s predchádzajúcim výskytom malignity vykonať individuálne posúdenie prínosu a rizika. Pacientov liečených kladribínom treba upozorniť, aby dodržiavali štandardné pokyny na skrining rakoviny.

Funkcia pečene

U pacientov liečených MAVENCLADOM sa menej často hlásilo poškodenie pečene vrátane závažných prípadov. Pred začatím liečby MAVENCLADOM treba odobrať podrobnú anamnézu pacienta týkajúcu sa predchádzajúcich epizód poškodenia pečene inými liekmi alebo základných porúch pečene. U pacientov sa majú pred začatím liečby v 1. roku a 2. roku vyhodnotiť sérové hladiny aminotransferázy, alkalické fosfatázy a celkového bilirubínu. Počas liečby sa má na základe klinických prejavov a príznakov vykonávať sledovanie hladín pečenej enzýmov a bilirubínu.

Ak sa u pacienta vyvinú klinické prejavy, nevysvetlené zvýšenia hladín pečenej enzýmov alebo príznaky naznačujúce dysfunkciu pečene (napr. nevysvetlená nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, únava, anorexia alebo žltáčka a/alebo tmavý moč), majú sa neodkladne zmerať sérové hladiny transamináz a celkového bilirubínu. Liečba MAVENCLADOM sa má podľa potreby prerušiť alebo ukončiť.

Antikoncepcia

Pred začatím liečby v 1. aj 2. roku sa pre ženy vo fertilnom veku a pre mužov, ktorí môžu splodiť dieťa, vyžaduje poradenstvo týkajúce sa možného závažného rizika pre plod a potreby používania účinnej antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby kladribínom a najmenej 6 mesiacov po jeho poslednej dávke zabrániť otehotneniu používaním účinnej antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Počas liečby kladribínom a najmenej 6 mesiacov po jeho poslednej dávke musia pacienti mužského pohlavia dodržiavať preventívne opatrenia, ktoré zabránia vzniku gravidity u ich partnerky.

Transfúzia krvi

U pacientov, ktorí vyžadujú transfúziu krvi, sa pred jej podaním odporúča ožiarenie krvných zložiek, aby sa zabránilo reakcii štepu proti hostiteľovi. Odporúča sa konzultácia s hematológom.

Prechod na liečbu kladribínom a z liečby kladribínom

U pacientov, ktorí sa predtým liečili imunomodulačnými alebo imunosupresívnymi liekmi sa má pred začatím liečby zvážiť spôsob a trvanie účinku týchto liekov. Pri používaní takýchto liekov po liečbe sa má tiež vziať do úvahy možný aditívny účinok na imunitný systém (pozri časť 4.5).

Pri prechode z iného lieku na liečbu SM sa má urobiť vstupné vyšetrenie MRI (pozri časť „Infekcie“ vyššie).

Poškodenie funkcie pečene

Užívanie kladribínu sa u pacientov so stredne závažným alebo závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pughovo skóre > 6) neodporúča (pozri časť 4.2).

Sorbitol

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tento liek obsahuje hydroxypropylbetadex, ktorý môže tvoriť komplexy s inými liekmi, čo môže viesť k zvýšeniu biologickej dostupnosti týchto liekov (najmä liekov s nízkou rozpustnosťou). Preto sa podávanie akýchkoľvek iných perorálnych liekov odporúča s odstupom najmenej 3 hodín od podania MAVENCLADU počas daných dní, keď sa podáva kladribín.

Imunosupresívne lieky

U imunokompromitovaných pacientov vrátane pacientov súčasne dostávajúcich imunosupresívnu alebo myelosupresívnu liečbu látkami ako napr. metotrexát, cyklofosfamid, cyklosporín alebo azatioprín, alebo v prípade chronického užívania kortikosteroidov z dôvodu rizika aditívnych účinkov na imunitný systém, je začatie liečby kladribínom kontraindikované (pozri časť 4.3).

Akútna krátkodobá liečba systémovými kortikosteroidmi je počas liečby kladribínom dovolená.

Iné lieky modifikujúce ochorenie

Použitie kladribínu s interferónom beta vedie k zvýšenému riziku lymfopénie. Bezpečnosť a účinnosť kladribínu v kombinácii s inými liekmi modifikujúcimi ochorenie SM neboli stanovené. Súbežná liečba sa neodporúča.

Hematotoxické lieky

Z dôvodu kladribínom indukovaného zníženia počtu lymfocytov je možné očakávať aditívne hematologické nežiaduce reakcie, ak sa kladribín podáva pred alebo súbežne s inými látkami ovplyvňujúcimi hematologický profil (napr. karbamazepín). V takýchto prípadoch sa odporúča dôkladné monitorovanie hematologických parametrov.

Živé alebo živé atenuované vakcíny

Liečba sa nemá začať v priebehu 4 až 6 týždňov po vakcinácii živými alebo živými atenuovanými vakcínami z dôvodu rizika infekcie živou vakcínou. Vakcinácii živými alebo živými atenuovanými vakcínami sa treba vyhnúť počas liečby a po ukončení liečby kladribínom, kým nie je počet pacientových bielych krviniek v rámci normálneho rozsahu.

Silné inhibítory transportných proteínov ENT1, CNT3 a BCRP

Na úrovni absorpcie kladribínu sa jedinou možnou interakciou s klinickým významom zdá byť interakcia s proteínom rezistencie rakoviny prsníka (BCRP alebo ABCG2). Inhibícia BCRP v gastrointestinálnom trakte môže zvýšiť perorálnu biologickú dostupnosť a systémovú expozíciu kladribínu. Známe inhibítory BCRP, ktoré môžu zmeniť farmakokinetické vlastnosti substrátov BCRP o 20 % *in vivo*, zahŕňajú eltrombopag.

In vitro štúdie naznačujú, že kladribín je substrátom ekvilibračných nukleozidových (ENT1) a koncentračných nukleozidových (CNT3) transportných proteínov. Biologická dostupnosť, vnútrobunková distribúcia a vylučovanie kladribínu obličkami môžu byť preto teoreticky zmenené silnými inhibítormi transportných proteínov ENT1 a CNT3, ako sú dilazep, nifedipín, nimodipín, cilostazol, sulindak alebo rezerpín. Avšak čisté účinky, pokiaľ ide o možné zmeny v expozícii kladribínu, sú ťažko predpovedateľné.

Aj keď klinický význam týchto interakcií nie je známy, počas 4 až 5 dní liečby kladribínom sa odporúča vyhnúť súbežnému podávaniu silných inhibítorov ENT1, CNT3 alebo BCRP. Ak to nie je možné, má sa zvážiť výber alternatívnych súbežne podávaných liekov so žiadnymi alebo s minimálnymi vlastnosťami inhibítorov transportných proteínov ENT1, CNT3 alebo BCRP. Ak to nie je možné, odporúča sa zníženie dávky liekov obsahujúcich tieto zlúčeniny na minimálnu účinnú dávku, časový odstup medzi ich podávaním a dôkladné monitorovanie pacientov.

Silné induktory transportných proteínov BCRP a P-gp

Účinky silných induktorov efluxných transportných proteínov BCRP a P-glykoproteínu (P-gp) na biologickú dostupnosť a dispozíciu kladribínu sa formálne neskúmali. Pri súbežnom podávaní silných induktorov transportných proteínov BCRP (napr. kortikosteroidy) alebo P-gp (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný) sa má zvážiť možné zníženie expozície kladribínu.

Hormonálna antikoncepcia

Súbežné podávanie kladribínu s perorálnymi hormonálnymi kontraceptívami (etinylestradiol a levonorgestrel) nepreukázalo žiadnu klinicky významnú farmakokinetickú interakciu s kladribínom. Preto sa neočakáva, že súbežné užívanie kladribínu zníži účinnosť hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.6).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Pred začatím liečby v 1. aj 2. roku sa pre ženy vo fertilnom veku a pre mužov, ktorí môžu splodiť dieťa, vyžaduje poradenstvo týkajúce sa možného závažného rizika pre plod a potreby používania účinnej antikoncepcie.

U žien vo fertilnom veku sa musí pred začatím liečby MAVENCLADOM v 1. aj 2. roku vylúčiť tehotenstvo a počas liečby kladribínom a najmenej 6 mesiacov po jeho poslednej dávke sa musí zabrániť otehotneniu používaním účinnej antikoncepcie. Ženy, ktoré počas liečby MAVENCLADOM otehotnejú, majú prerušiť liečbu.

Vzhľadom na to, že kladribín narúša syntézu DNA, možno očakávať nepriaznivé účinky na ľudskú gametogézu (pozri časť 5.3). Preto počas liečby kladribínom a najmenej 6 mesiacov po jeho poslednej dávke musia pacienti mužského pohlavia dodržiavať preventívne opatrenia, ktoré zabránia vzniku gravidity u ich partnerky.

Gravidita

Na základe skúsenosti u ľudí s inými látkami inhibujúcimi syntézu DNA môže kladribín pri podávaní počas gravidity spôsobiť vrodené malformácie. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

MAVENCLAD je kontraindikovaný u gravidných žien (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Obmedzené údaje z prípadových správ ukázali, že kladribín sa vylučuje do ľudského mlieka. Množstvo ešte nebolo dostatočne stanovené. Z dôvodu možných závažných nežiaducich reakcií u dojčiat je dojčenie počas liečby MAVENCLADOM a 1 týždeň po poslednej dávke kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

U myší sa nevyskytli žiadne účinky na fertilitu alebo reprodukčnú funkciu potomkov. Pozorovali sa však testikulárne účinky u myší a opíc (pozri časť 5.3).

Keďže kladribín naruša syntézu DNA, môžu sa očakávať nežiaduce účinky na ľudskú gametogézu. Preto počas liečby kladribínom a najmenej 6 mesiacov po jeho poslednej dávke musia pacienti mužského pohlavia dodržiavať preventívne opatrenia, ktoré zabránia vzniku gravidity u ich partnerky (pozri vyššie).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

MAVENCLAD nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Klinicky najvýznamnejšími nežiaducimi reakciami sú lymfopénia (25,6 %) a *herpes zoster* (3,0 %). Výskyt *herpesu zoster* bol vyšší v období lymfopénie 3. a 4. stupňa (< 500 až 200 buniek/mm³ alebo < 200 buniek/mm³) v porovnaní s obdobím, keď sa u pacientov nevyskytovala lymfopénia 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené v zozname nižšie sú odvodené zo združených údajov z klinických štúdií so SM, v ktorých sa perorálne podávaný kladribín používal ako monoterapia v kumulatívnej dávke 3,5 mg/kg. Databáza údajov o bezpečnosti z týchto štúdií zahŕňa 923 pacientov. Nežiaduce reakcie identifikované počas sledovania po uvedení lieku na trh sú označené hviezdikou [*].

Nasledujúce definície určujú terminológiu frekvencií výskytu používanú nižšie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáma frekvencia (z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy

Časté: orálny herpes, dermatomálny herpes zoster
Veľmi zriedkavé: tuberkulóza (pozri časť 4.4)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: lymfopénia
Časté: pokles počtu neutrofilov

Poruchy imunitného systému

Časté: precitlivenosť* vrátane pruritu, urtikárie, vyrážky a zriedkavých prípadov angioedému

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: poškodenie pečene*

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: vyrážka, alopecia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Lymfopénia

V klinických štúdiách sa u 20 % až 25 % pacientov liečených kumulatívnou dávkou kladribínu 3,5 mg/kg počas 2 rokov monoterapie vyvinula prechodná lymfopénia 3. alebo 4. stupňa. Lymfopénia 4. stupňa sa pozorovala u menej než 1 % pacientov. Najväčší podiel pacientov s lymfopéniou 3. alebo 4. stupňa sa pozoroval 2 mesiace po prvej dávke kladribínu v každom roku (4,0 % a 11,3 % pacientov s lymfopéniou 3. stupňa v 1. roku a v 2. roku, 0 % a 0,4 % pacientov s lymfopéniou 4. stupňa v 1. roku a v 2. roku). Očakáva sa, že u väčšiny pacientov sa počet lymfocytov upraví na normálnu hodnotu alebo sa lymfopénia zmení na stupeň 1 do 9 mesiacov.

Aby sa znížilo riziko vzniku závažnej lymfopénie, počet lymfocytov sa musí stanoviť pred liečbou, počas liečby a po liečbe kladribínom (pozri časť 4.4) a musia sa dodržiavať prísne kritériá pre začatie a pokračovanie v liečbe kladribínom (pozri časť 4.2).

Malignity

V klinických štúdiách a pri následnom dlhodobom sledovaní pacientov liečených kumulatívnou dávkou 3,5 mg/kg perorálneho kladribínu sa u pacientov liečených kladribínom pozorovali častejšie prípady výskytu malignít (10 prípadov za 3 414 pacientorokov [0,29 prípadu na 100 pacientorokov]) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (3 prípady za 2 022 pacientorokov [0,15 prípadu na 100 pacientorokov]) (pozri časť 4.4).

Precitlivenosť

V klinických štúdiách u pacientov liečených kumulatívnou dávkou 3,5 mg/kg perorálneho kladribínu sa u pacientov liečených kladribínom pozorovali častejšie prípady výskytu precitlivenosti (11,8 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (8,4 %). Prípady závažnej precitlivenosti sa pozorovali u 0,3 % pacientov liečených kladribínom a nepozorovali sa u žiadneho pacienta dostávajúceho placebo. Prípady precitlivenosti viedli k ukončeniu liečby u 0,4 % pacientov liečených kladribínom a u 0,3 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Poškodenie pečene

Počas skúseností po uvedení lieku na trh boli hlásené menej časté prípady poškodenia pečene, vrátane závažných prípadov a prípadov vedúcich k ukončeniu liečby, v časovej súvislosti s užívaním MAVENCLADU. Prechodné zvýšenia sérových transamináz boli zvyčajne väčšie ako 5-násobok hornej hranice normálu (*upper limit of normal* – ULN). Boli pozorované izolované prípady prechodného zvýšenia sérových transamináz až do 40-násobku ULN a/alebo symptomatická hepatitída s prechodným zvýšením bilirubínu a žltackou. Čas do nástupu týchto prejavov sa líšil, pričom väčšina prípadov sa vyskytla do 8 týždňov po prvom liečebnom cykle (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním perorálne podávaného kladribínu sú malé skúsenosti. Je známe, že lymfopénia je závislá od dávky (pozri časti 4.4 a 4.8).

U pacientov, ktorí boli vystavení predávkovaniu kladribínom, sa odporúča mimoriadne dôkladné monitorovanie hematologických parametrov.

Pri predávkovaní kladribínom nie je známe žiadne špecifické antidotum. Liečba pozostáva z dôkladného sledovania a zavedenia príslušných podporných opatrení. Môže byť potrebné zvážiť prerušenie podávania MAVENCLADU. Z dôvodu rýchlej a rozsiahlej vnútrobunkovej a tkanivovej distribúcie sa nepredpokladá, že by hemodialýza eliminovala kladribín vo významnom rozsahu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA40

Mechanizmus účinku

Kladribín je nukleozidový analóg deoxyadenozínu. Substitúcia chlóru v purínovom kruhovom reťazci chráni kladribín pred odbúraním adenosindeaminázou, čím sa predlžuje čas, počas ktorého sa prekursor kladribínu nachádza vo vnútrobunkovom priestore. Nasledujúca fosforylácia kladribínu na jeho aktívnu trifosfátovú formu, 2-chlorodeoxyadenozín trifosfát (Cd-ATP) sa veľmi účinne dosahuje v lymfocytoch vďaka ich konštitučne vysokému obsahu deoxycitidínkinázy (DCK) a relatívne nízkemu obsahu 5'-nukleotidázy (5'-NTáza). Vysoký pomer DCK ku 5'-NTáze je priaznivý pre akumuláciu Cd-ATP, čo robí lymfocyty obzvlášť citlivými na bunkovú smrť. Ako výsledok nižšieho pomeru DCK/5'-NTázy sú ostatné bunky pochádzajúce z kostnej drene v porovnaní s lymfocytmi menej postihnuté. DCK je enzým limitujúci mieru konverzie prekursora kladribínu na jeho aktívnu trifosfátovú formu, čo vedie k selektívnemu vyčerpaniu deliacich sa a nedeliacich sa T a B buniek.

Primárny mechanizmus účinku Cd-ATP indukujúci apoptózu má priamy a nepriamy účinok na syntézu DNA a mitochondriálnu funkciu. V deliacich sa bunkách narušuje Cd-ATP syntézu DNA inhibíciou ribonukleotidovej reduktázy a konkuruje s deoxyadenozíntrifosfátom pri začleňovaní do DNA pomocou DNA polymeráz. V nedeliacich sa bunkách spôsobuje kladribín prerušenia v jednotlivých reťazcoch DNA, rýchlu spotrebu nikotínamidadenín dinukleotidov, vyčerpanie ATP a bunkovú smrť. Existujú dôkazy, že kladribín môže spôsobiť aj priamu apoptózu, závislú aj nezávislú od kaspázy, a to uvoľňovaním cytochrómu c a faktora indukujúceho apoptózu do cytosolu nedeliacich sa buniek.

Patológia SM zahŕňa komplexné reťazové udalosti, v ktorých hrajú úlohu rôzne typy imunitných buniek vrátane autoreaktívnych T a B buniek. Mechanizmus, ktorým kladribín prejavuje svoj liečebný účinok pri SM nie je úplne objasnený, avšak jeho prevládajúci účinok na B a T lymfocyty sa považuje za prerušujúci kaskádu centrálnych imunitných udalostí pri SM.

Variácie v hladinách exprese DCK a 5'-NTázy medzi podtypmi imunitných buniek môžu vysvetľovať rozdiely v citlivosti imunitných buniek voči kladribínu. Kvôli týmto hladinám exprese sú bunky vrodeneho imunitného systému postihnuté menej ako bunky adaptívneho imunitného systému.

Farmakodynamické účinky

Kladribín vykazuje dlhodobý účinok preferenčne cielený na lymfocyty a autoimunitné procesy zúčastňujúce sa na patofyziológii SM.

V rámci všetkých štúdií sa najväčší podiel pacientov s lymfopéniou 3. alebo 4. stupňa (< 500 až 200 buniek/ mm^3 alebo < 200 buniek/ mm^3) pozoroval 2 mesiace po prvej dávke kladribínu v každom roku, čo naznačuje časový odstup medzi plazmatickými koncentraciami a maximálnym hematologickým účinkom.

V rámci všetkých klinických štúdií ukazujú údaje s navrhovanou kumulatívnou dávkou $3,5 \text{ mg/kg}$ telesnej hmotnosti postupné zlepšovanie mediánu počtu lymfocytov späť do normálneho rozsahu do 84 týždňov po prvej dávke kladribínu (približne 30 týždňov po poslednej dávke kladribínu). U viac ako 75 % pacientov sa počty lymfocytov vrátili do normálneho rozsahu do 144 týždňov od prvej dávky kladribínu (približne 90 týždňov po poslednej dávke kladribínu).

Liečba perorálne podávaným kladribínom vedie k rýchlemu zníženiu cirkulujúcich CD4^+ a CD8^+ T buniek. V prípade CD8^+ T buniek je zníženie menej výrazné a obnova ich počtov je rýchlejšia než v prípade CD4^+ T buniek, čo vedie k dočasnému zníženému pomeru CD4 ku CD8 . Kladribín znižuje počet CD19^+ B buniek a počet $\text{CD16}^+/\text{CD56}^+$ prirodzených zabíjačov, ktoré sa tiež obnovujú rýchlejšie než CD4^+ T bunky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Relaps-remitujúca SM

Účinnosť a bezpečnosť perorálne podávaného kladribínu sa vyhodnocovali v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii (CLARITY) u 1 326 pacientov s relaps-remitujúcou SM. Cieľmi štúdie boli vyhodnotenie účinnosti kladribínu v porovnaní s placebom v znižovaní priemerného ročného výskytu relapsov (primárny koncový bod), spomalenie progresie postihnutia a zníženie aktívnych lézií meraných pomocou vyšetrenia MRI.

Pacienti dostávali buď placebo ($n = 437$) alebo kumulatívnu dávku kladribínu $3,5 \text{ mg/kg}$ ($n = 433$) alebo $5,25 \text{ mg/kg}$ telesnej hmotnosti ($n = 456$) počas 96-týždňového (2-ročného) obdobia štúdie v 2 liečebných cykloch. Pacienti randomizovaní na kumulatívnu dávku $3,5 \text{ mg/kg}$ dostali prvý liečebný cyklus v 1. a 5. týždni prvého roku a druhý liečebný cyklus v 1. a 5. týždni druhého roku. Pacienti randomizovaní na kumulatívnu dávku $5,25 \text{ mg/kg}$ dostali dodatočnú liečbu v 9. a 13. týždni prvého roku. Väčšina pacientov v liečebných skupinách s placebom (87,0 %) a s kladribínom $3,5 \text{ mg/kg}$ (91,9 %) a $5,25 \text{ mg/kg}$ (89,0 %) dokončila celých 96 týždňov liečby.

U pacientov sa vyžadoval výskyt aspoň 1 relapsu v predchádzajúcich 12 mesiacoch. V celkovej populácii štúdie bol priemerný vek pacientov 39 rokov (18 až 65 rokov) a pomer žien a mužov bol približne 2:1. Priemerné trvanie SM pred zaradením do štúdie bolo 8,7 roku a medián počiatočného neurologického postihnutia na základe skóre Kurtzkého rozšírenej škály postihnutia (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) v rámci všetkých skupín pacientov bol 3,0 (rozsah 0 až 6,0). Viac ako dve tretiny pacientov v štúdii predtým neužívalo lieky modifikujúce priebeh SM. Ostatní pacienti boli predtým liečení buď interferónom beta-1a, interferónom beta-1b, glatirameracetátom alebo natalizumabom.

U pacientov s relaps-remitujúcou SM dostávajúcich $3,5 \text{ mg/kg}$ kladribínu sa preukázali štatisticky významné zlepšenia hodnoty priemerného ročného výskytu relapsov, podielu pacientov bez relapsu počas 96 týždňov, podielu pacientov bez trvalého postihnutia počas 96 týždňov a času do 3-mesačnej progresie EDSS v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3 Klinické výsledky štúdie CLARITY (96 týždňov)

Parameter	Placebo (n = 437)	Kumulatívna dávka kladribínu	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Priemerný ročný výskyt relapsov (95 % CI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Relatívne zníženie (kladribín oproti placebo)		57,6 %	54,5 %
Podiel pacientov bez relapsu počas 96 týždňov	60,9 %	79,7 %	78,9 %
Čas do 3-mesačnej progresie EDSS, 10. percentil (v mesiacoch)	10,8	13,6	13,6
Pomer rizík (95 % CI)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 v porovnaní s placebom

Okrem toho skupina pacientov užívajúca kladribín 3,5 mg/kg dosahovala počas celých 96 týždňov štúdie štatisticky významne lepšie výsledky v porovnaní s placebom čo sa týka počtu a relatívneho zníženia T1 Gd+ lézií, aktívnych T2 lézií a kombinovaných špecifických lézií, ako bolo potvrdené pri vyšetrení mozgu pomocou vyšetrenia MRI. Pacienti užívajúci kladribín v porovnaní s liečebnou skupinou s placebom dosiahli relatívne zníženie priemerného počtu T1 Gd+ lézií o 86 % (upravený priemerný počet pre skupinu s 3,5 mg/kg kladribínu bol 0,12 a pre skupinu s placebom 0,91), 73 % relatívne zníženie priemerného počtu aktívnych T2 lézií (upravený priemerný počet pre skupinu s 3,5 mg/kg kladribínu bol 0,38 a pre skupinu s placebom 1,43) a 74 % relatívne zníženie priemerného počtu kombinovaných špecifických lézií na pacienta a sken (upravený priemerný počet pre skupinu s 3,5 mg/kg kladribínu bol 0,43 a pre skupinu s placebom 1,72) (p < 0,001 v rámci všetkých troch cieľových ukazovateľov na MRI).

Post-hoc analýza času do 6-mesačnej potvrdennej progresie EDSS mala za výsledok 47 % zníženie rizika progresie postihnutia v skupine s 3,5 mg/kg kladribínu v porovnaní s placebom (pomer rizík = 0,53, 95 % CI [0,36; 0,79], p < 0,05); v skupine s placebom sa hodnota 10. percentilu dosiahla po 245 dňoch a v skupine s 3,5 mg/kg kladribínu sa počas štúdie nedosiahla vôbec.

Ako je ukázané v tabuľke 3 hore, vyššie kumulatívne dávky nemali žiadny klinicky významný prínos, ale boli spojené s vyšším výskytom lymfopénie ≥ 3 . stupňa (44,9 % v skupine s 5,25 mg/kg oproti 25,6 % v skupine s 3,5 mg/kg).

Pacienti, ktorí ukončili štúdiu CLARITY, mohli byť zaradení do rozširujúcej štúdie CLARITY (CLARITY Extension). V tejto rozširujúcej štúdii dostávalo počas 96-týždňového obdobia 806 pacientov buď placebo, alebo kumulatívnu dávku 3,5 mg/kg kladribínu (v režime podobnom ako sa použil v štúdii CLARITY). Primárnym cieľom tejto štúdie bola bezpečnosť, zatiaľ čo cieľové ukazovatele účinnosti boli exploratívne.

Rozsah účinku v znížení frekvencie relapsov a spomalení progresie postihnutia u pacientov dostávajúcich dávku 3,5 mg/kg počas 2 rokov sa udržal v 3. aj 4. roku (pozri časť 4.2).

Účinnosť u pacientov s vysokou aktivitou ochorenia

U pacientov s vysokou aktivitou ochorenia liečených perorálne podávaným kladribínom v odporúčanej kumulatívnej dávke 3,5 mg/kg sa previedli u podskupín post-hoc analýzy účinnosti. Patríli sem

- pacienti s 1 relapsom v predchádzajúcom roku a aspoň 1 T1 Gd+ léziou alebo 9 alebo viacerými T2 léziami počas liečby inými ochorením modifikujúcimi liekmi (DMD),
- pacienti s 2 alebo viacerými relapsmi v prechádzajúcom roku, liečení alebo neliečení inými DMD.

V analýze údajov zo štúdie CLARITY sa pozoroval konzistentný liečebný účinok na výskyt relapsov s priemerným ročným výskytom relapsov v rozsahu od 0,16 do 0,18 v skupine s kladribínom a 0,47 až 0,50 v skupine s placebom ($p < 0,0001$). V porovnaní s celkovou populáciou sa pozoroval väčší účinok v čase do 6-mesačného udržania stavu postihnutia, keď kladribín znížil riziko progresie postihnutia o 82 % (pomer rizík = 0,18; 95 % CI [0,07; 0,47]). Pre skupinu s placebom sa 10. percentil progresie postihnutia dosiahol medzi 16 a 23 týždňami, zatiaľ čo pre skupiny s kladribínom sa nedosiahol počas celej štúdie.

Sekundárna progresívna SM s relapsmi

Podporná štúdia u pacientov liečených kladribínom ako doplnkovou liečbou k interferónu beta oproti podávaniu placeba + interferónu beta tiež zahŕňala obmedzený počet pacientov so sekundárnou progresívnou SM (26 pacientov). U týchto pacientov viedla liečba kladribínom 3,5 mg/kg ku zníženiu priemerného ročného výskytu relapsov v porovnaní s placebom (0,03 oproti 0,30, pomer rizík: 0,11, $p < 0,05$). Nevyskytol sa rozdiel v priemernom ročnom výskyte relapsov medzi pacientmi s relaps-remitujúcou SM a pacientmi so sekundárnou progresívnou SM s relapsmi. Účinok na progresiu postihnutia nebolo možné ukázať v žiadnej z podskupín.

Pacienti so sekundárnou progresívnou SM boli vylúčení zo štúdie CLARITY. Avšak post-hoc analýza zmiešaných kohort zahŕňajúca pacientov zo štúdií CLARITY a ONWARD, definovaných počiatočným skóre EDSS $\geq 3,5$ ako zástupcom sekundárnej progresívnej SM, ukázala podobné zníženie priemerného ročného výskytu relapsov v porovnaní s pacientmi s EDSS skóre pod 3.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s MAVENCLADOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie so sklerózou multiplex (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kladribín je liekový prekurzor, ktorý sa musí fosforylovať vnútrobunkovo, aby sa stal biologicky účinným. Farmakokinetické vlastnosti kladribínu boli sledované po perorálnom a intravenóznom podaní u pacientov so SM, u pacientov s malignitami a v *in vitro* systémoch.

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa kladribín rýchlo absorbuje. Podanie 10 mg kladribínu viedlo k priemernej koncentrácii kladribínu $C_{\max}$ v rozsahu od 22 do 29 ng/ml a príslušnej priemernej hodnote AUC v rozsahu od 80 do 101 ng*h/ml (aritmetické priemery z rôznych štúdií).

Keď sa kladribín podal nalačno, medián $T_{\max}$ bol 0,5 h (rozsah 0,5 až 1,5 h). Pri podávaní s jedlom obsahujúcim vysoké množstvo tukov bola absorpcia kladribínu oneskorená (medián $T_{\max}$ 1,5 h, rozsah 1 až 3 h) a koncentrácia $C_{\max}$ bola znížená o 29 % (na základe geometrického priemeru), zatiaľ čo hodnota AUC zostala nezmenená. Biologická dostupnosť 10 mg perorálne podaného kladribínu bola približne 40 %.

Distribúcia

Distribučný objem je rozsiahly, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu v tkanivách a vnútrobunkovú absorpciu. Štúdie ukázali priemerný distribučný objem kladribínu v rozsahu 480 až 490 l. 20 % kladribínu sa viaže na plazmatické proteíny nezávisle od plazmatickej koncentrácie.

Distribúcia kladribínu v rámci biologických membrán je sprostredkovaná rôznymi transportnými proteínmi vrátane ENT1, CNT3 a BCRP.

In vitro štúdie naznačujú, že eflux kladribínu súvisí len minimálne s P-gp. Klinicky významné interakcie s inhibítormi P-gp sa neočakávajú. Možné dôsledky indukcie P-gp na biologickú dostupnosť kladribínu sa formálne neskúmali.

In vitro štúdie preukázali zanedbateľnú absorpciu kladribínu do ľudských hepatocytov sprostredkovanú transportnými proteínmi.

Kladribín má potenciál prechádzať cez hematoencefalickú bariéru. Malá štúdia u pacientov s karcinómom preukázala pomer koncentrácií v mozgovomiechovom moku/plazme približne 0,25.

Kladribín a/alebo jeho fosforylované metabolity sa v podstatnej miere akumulujú a zostávajú v ľudských lymfocytoch. Pomer vnútrobunkovej a mimobunkovej koncentrácie *in vitro* bol približne 30 až 40 už 1 hodinu po expozícii kladribínu.

Biotransformácia

Metabolizmus kladribínu bol sledovaný u pacientov so SM po podaní jednej 10 mg tablety a jednej 3 mg intravenózne dávky. Po perorálnom aj intravenóznom podaní bola pôvodná zlúčenina kladribín hlavnou zložkou prítomnou v plazme a v moči. Metabolit 2-chloroadenín bol menej podstatným metabolitom v plazme a v moči, napr. predstavoval len ≤ 3 % plazmatickej expozície pôvodnej zlúčeniny po perorálnom podaní. V plazme a v moči sa našli iba stopové množstvá iných metabolitov.

V *in vitro* hepatických systémoch bol pozorovaný zanedbateľný metabolizmus kladribínu (najmenej 90 % tvoril nezmenený kladribín).

Kladribín nie je významným substrátom enzýmov cytochrómu P450 a nepreukazuje významný potenciál pre inhibíciu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4. Neočakáva sa, že inhibícia týchto enzýmov alebo genetické polymorfizmy (napr. CYP2D6, CYP2C9 alebo CYP2C19) budú viesť ku klinicky významnému účinku na farmakokinetické vlastnosti alebo expozíciu kladribínu. Kladribín nemá žiadny klinicky významný indukčný účinok na enzýmy CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Po vniknutí do cieľovej bunky sa kladribín fosforyluje na monofosfát kladribínu (Cd-AMP) prostredníctvom DCK (a tiež prostredníctvom deoxyguanozínkinázy v mitochondriách). Cd-AMP sa ďalej fosforyluje na difosfát kladribínu (Cd-ADP) a trifosfát kladribínu (Cd-ATP). Defosforylácia a deaktivácia Cd-AMP sa katalyzuje prostredníctvom cytoplazmatickej 5'-NTázy. V štúdiu vnútrobunkových farmakokinetických vlastností Cd-AMP a Cd-ATP u pacientov s chronickou myelogénou leukémiou boli hodnoty Cd-ATP približne polovičné v porovnaní s hodnotami Cd-AMP.

Vnútrobunkový polčas Cd-AMP bol 15 h. Vnútrobunkový polčas Cd-ATP bol 10 h.

Eliminácia

Na základe združených farmakokinetických údajov z rôznych štúdií boli mediány eliminácie 22,2 l/h pre renálny klírens a 23,4 l/h pre iný ako renálny klírens. Renálny klírens prevyšoval rýchlosť glomerulárnej filtrácie, čo naznačuje aktívnu tubulárnu sekréciu kladribínu.

Nerenálna časť eliminácie kladribínu (približne 50 %) pozostáva zo zanedbateľného hepatického metabolizmu a rozsiahlej vnútrobunkovej distribúcie a odchytu aktívneho kladribínu (Cd-ATP) v cieľových intracelulárnych kompartmentoch (t. j. lymfocytoch) a následnej eliminácie intracelulárneho Cd-ATP podľa životného cyklu a eliminačných dráh týchto buniek.

Odhadovaný terminálny polčas pre typického pacienta je na základe populačnej farmakokinetickej analýzy približne 1 deň. To však nevedie k akumulácii lieku pri podávaní jedenkrát denne, keďže tento polčas predstavuje len malú časť hodnoty AUC.

Závislosť od dávky a času

Po perorálnom podaní kladribínu v rozsahu dávok od 3 do 20 mg sa hodnoty $C_{\max}$ a AUC zvýšili spôsobom úmerným dávke, čo naznačuje, že do perorálnej dávky 20 mg absorpcia nie je ovplyvnená procesmi obmedzenými rýchlosťou ani kapacitou.

Po opakovanom podávaní sa nepozorovala žiadna významná akumulácia koncentrácií kladribínu v plazme. Neexistuje žiadny dôkaz, že by sa po opakovanom podávaní menili farmakokinetické vlastnosti kladribínu v časovo závislej forme.

Osobitné skupiny pacientov

Nevykonal sa žiadne štúdie na vyhodnotenie farmakokinetických vlastností kladribínu u starších pacientov ani pediatrických pacientov so SM, ani u pacientov s poškodením obličiek alebo pečene.

Populačná kinetická analýza nepreukázala žiadny vplyv veku (18 až 65 rokov) alebo pohlavia na farmakokinetické vlastnosti kladribínu.

Poškodenie funkcie obličiek

Renálny klírens kladribínu je závislý od klírensu kreatinínu. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej pacientov s normálnou funkciou obličiek a s miernym poškodením funkcie obličiek sa pre celkový klírens u pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek ($CL_{CR} = 60$ ml/min) očakáva mierny pokles, čo vedie k zvýšenej expozícii o 25 %.

Poškodenie funkcie pečene

Úloha hepatálnej funkcie na elimináciu kladribínu sa považuje za zanedbateľnú.

Farmakokinetické interakcie

Štúdia interakcií u pacientov so SM preukázala, že biologická dostupnosť 10 mg perorálne podaného kladribínu sa pri súbežnom podávaní s pantoprazolom nezmenila.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické farmakologické a toxikologické hodnotenia bezpečnosti kladribínu vykonané na zvieracích modeloch relevantných pre posúdenie bezpečnosti kladribínu neodhalili žiadne iné významné nálezy okrem tých, ktoré boli predpovedané na základe farmakologického mechanizmu kladribínu. Primárnymi cieľovými orgánmi identifikovanými v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní parenterálnymi cestami (intravenózne alebo subkutánne) trvajúcich až 1 rok na myšiach a opiciach boli lymfoidný a hematopoetický systém. Ďalšími cieľovými orgánmi po dlhšom podávaní (14 cyklov) kladribínu opiciam subkutánnou cestou boli obličky (karyomegália tubulárneho epitelu obličiek), nadobličky (atrofia kôry a znížená vakuolizácia), gastrointestinálny trakt (atrofia sliznice) a semenníky. Účinky na obličky sa pozorovali aj u myší.

Mutagenita

Kladribín sa inkorporuje do DNA reťazcov a inhibuje syntézu a opravu DNA. Kladribín neindukoval mutáciu génov v baktériách ani bunkách cicavcov, ale bol klastogénny, čo spôsobovalo chromozomálne poškodenie buniek cicavcov *in vitro* pri koncentrácii, ktorá bola 17-násobne vyššia ako očakávané klinické hodnoty $C_{\max}$. *In vivo* sa pozorovala klastogenita u myší pri 10 mg/kg, čo bola najnižšia testovaná dávka.

Karcinogenita

Karcinogénny potenciál kladribínu bol posudzovaný v rámci dlhodobej 22-mesačnej štúdie so subkutánnym podávaním myšiam a v rámci krátkodobej 26-týždňovej štúdie s perorálnym podávaním transgénym myšiam.

- V dlhodobej štúdii karcinogenity u myší bola najvyššia použitá dávka 10 mg/kg denne, ktorá bola v mikronukleárnej štúdii u myší genotoxická (zodpovedá približne 16-násobku očakávanej expozície u ľudí v AUC u pacientov užívajúcich maximálnu dennú dávku 20 mg kladribínu). U myší sa nepozoroval zvýšený výskyt lymfoproliferatívnych porúch ani iných typov nádorov (okrem karcinómov Harderovej žľazy, hlavne adenómov). Karcinómy Harderovej žľazy sa nepovažujú za klinicky významné, keďže ľudia nemajú porovnateľnú anatomicú štruktúru.
- V krátkodobej štúdii karcinogenity u Tg rasH2 myší sa pri žiadnej testovanej dávke až do 30 mg/kg denne (zodpovedá približne 25-násobku očakávanej expozície u ľudí v AUC u pacientov užívajúcich maximálnu dennú dávku 20 mg kladribínu) nepozorovalo zvýšenie výskytu lymfoproliferatívnych porúch alebo iných typov nádorov súvisiacich s kladribínom.

Kladribín bol hodnotený aj v 1-ročnej štúdii u opíc pri subkutánnom podávaní. V tejto štúdii sa nezaznamenal zvýšený výskyt lymfoproliferatívnych porúch ani žiadne nádory.

Aj keď kladribín môže mať potenciál vyvolať genotoxicitu, dlhodobé údaje u myší a opíc neposkytli žiadne dôkazy o významnom zvýšení rizika karcinogenity u ľudí.

Reprodukčná toxicita

Aj keď sa nepozorovali žiadne účinky na samičiu fertilitu, reprodukčnú funkciu ani všeobecný výkonnostný stav potomstva, pri podávaní gravidným myšiam bol kladribín preukázateľne embryoletný a zlúčenina bola u myší (aj po liečbe iba samotných samcov) a králikov teratogénna. Pozorované embryoletné a teratogénne účinky sú v súlade s farmakologickým mechanizmom kladribínu. V štúdii fertility u samcov myší sa pozorovali znetvorené plody s malformáciami s agenézou distálnych častí končatín, humeru a/alebo femuru. Frekvencia výskytu postihnutých myších plodov v tejto štúdii bola v rovnakom rozsahu ako spontánny výskyt amélie alebo fkomélie u tohto kmeňa myší. Avšak pri zohľadnení genotoxicity kladribínu sa nedajú vylúčiť samcami sprostredkované účinky súvisiace s možnými genetickými zmenami diferencujúcich sa spermii.

Kladribín neovplyvnil samčiu fertilitu u myší, pozorovali sa však testikulárne účinky, a to zníženie hmotnosti semenníkov a zvýšenie počtu nepohyblivých spermii. U opíc sa tiež pozorovala testikulárna degenerácia a reverzibilné zníženie počtu spermii s rýchlou progresívnou pohyblivosťou. Z histologického hľadiska sa testikulárna degenerácia pozorovala len u jedného samca opice v 1-ročnej štúdii toxicity so subkutánnym podávaním.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylbetadex (2-hydroxypropyl- β -cyklodextrín)
sorbitol
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister z orientovaného polyamidu (OPA)/hliníka (Al)/polyvinylchloridu (PVC) - hliníka (Al), zatavený do kartónového puzdra a upevnený do detskej bezpečnostnej škatule.

Veľkosti balenia: 1, 4, 5, 6, 7 alebo 8 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. august 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Mavencladu (kladribín) sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte dohodnúť na obsahu a formáte vzdelávacieho programu, vrátane komunikácie s médiami, distribučných metód a akýchkoľvek ďalších aspektov programu s kompetentným národným úradom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zaistiť, aby v každom členskom štáte, kde je Mavenclad uvedený na trh, sa všetkým predpisujúcim lekárom a pacientom, u ktorých sa predpokladá, že budú Mavenclad predpisovať/používať poskytnúť:

- príručka pre predpisujúceho lekára,
- príručka pre pacienta.

Príručka pre predpisujúceho lekára má obsahovať:

- úvodné informácie k Mavencladu, ktoré predpisujúcemu lekárovi pripomenú, aby zohľadnil Príručku pre pacienta pri rozhovore ohľadom liečby Mavencladom s pacientom, podporil včasnú identifikáciu prejavov a príznakov nežiaducich reakcií a ich včasnú liečbu,
- liečebné režimy,
- pripomenutie, aby dôkladne zohľadnil údaje o počte krvných buniek pri sledovaní a skríningu skrytých infekcií pred začatím liečby,
- pripomenutie zmerať hodnoty pečeňových testov a vziať do úvahy anamnézu pacienta s ohľadom na poškodenie pečene pred začatím liečby,
- príručku na sledovanie pacientov počas liečby,
- informácie ohľadne zabráneniu tehotenstva.

Príručka pre pacienta má zahŕňať úvodné informácie k liečbe Mavencladom, jej vedľajšie účinky, možné riziká a informácie o zabránení tehotenstva.

Príručka pre predpisujúceho lekára/pacienta má zahŕňať informácie o nasledujúcich bezpečnostných rizikách:

- Dôležité identifikované riziká
 1. Závažná (stupeň ≥ 3) lymfopénia, na zabezpečenie dodržiavania hematologického testovania a požiadaviek pre liečbu,
 2. *Herpes zoster* infekcie, na zabezpečenie povedomia o prejavoch a príznakoch naznačujúcich tieto infekcie,
 3. Tuberkulóza, na zvýšenie povedomia o tomto riziku,
 4. Poškodenie pečene, zvážiť anamnézu pacienta s ohľadom na poškodenie pečene, získať hodnoty pečeňových testov pred liečbou a zabezpečiť informovanosť o klinických prejavoch a príznakoch naznačujúcich toto riziko.

- Dôležité možné riziká
 1. Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML), oportúnne infekcie (iné ako PML a tuberkulóza) a závažné infekcie, na zabezpečenie povedomia o prejavoch a príznakoch naznačujúcich tieto riziká,
 2. Malignity, na zvýšenie povedomia o tomto riziku, pretože:
 - a. pacienti so súčasnými aktívnymi malignitami nesmú dostávať liečbu Mavencladom,
 - b. pacientov je potrebné poučiť, aby podstúpili štandardný skrining pre prítomnosť rakoviny po liečbe Mavencladom.
 3. Teratogenita/nežiaduce výsledky tehotenstva, na zabezpečenie toho, aby pacientky vo fertilnom veku / partnerky mužských pacientov dostávajúcích Mavenclad:
 - a. dostali poradenstvo pred začiatkom liečby (pozostávajúcej z dvoch liečebných cyklov podaných na začiatku dvoch za sebou idúcich rokov) v 1. aj 2. roku,
 - b. používali účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 6 mesiacov po poslednej dávke.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

MAVENCLAD 10 mg tablety
kladribín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 10 mg kladribínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Liek obsahuje sorbitol. Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

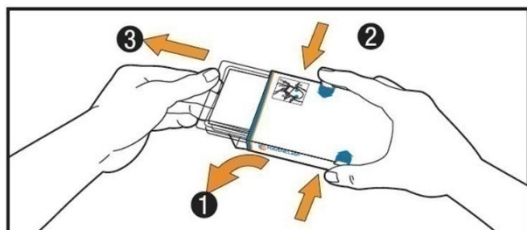
1 tableta
4 tablety
5 tabliet
6 tabliet
7 tabliet
8 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Detské bezpečnostné balenie



1. Otvorte klapku krabičky.
2. Zatlačte a pridržte háčiky.
3. Vytiahnite zasúvaciu nádobku na doraz.

Zatlačte (text označujúci dva háčiky, ktorých zatlačením sa vykoná otvorenie)

Uvedie sa QR kód www.mavenclad-instructions.com

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxická látka. S liekom zaobchádzajte opatrne.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

mavenclad

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH KARTÓNOVÉ PUZDRO
--

1. NÁZOV LIEKU

MAVENCLAD 10 mg tablety
kladribín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Merck Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Cladribine 10 mg

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

MAVENCLAD 10 mg tablety kladribín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je MAVENCLAD a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete MAVENCLAD
3. Ako užívať MAVENCLAD
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať MAVENCLAD
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je MAVENCLAD a na čo sa používa

MAVENCLAD obsahuje liečivo kladribín, cytotoxickú (bunky zabíjajúcu) látku, ktorá pôsobí hlavne na lymfocyty, bunky imunitného systému, ktoré sa podieľajú na zápale.

MAVENCLAD sa používa na liečbu **sklerózy multiplex (SM)** u **dospelých**. SM je ochorenie, pri ktorom zápal ničí ochranný obal nervov.

Bolo preukázané, že liečbou MAVENCLADOM sa znížilo zhoršenie príznakov a spomalila sa progresia (zhoršenie stavu) postihnutia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete MAVENCLAD

Neužívajte MAVENCLAD

- ak ste **alergický** na **kladribín** alebo na ktorúkoľvek z **ďalších zložiek** tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste **HIV pozitívny**, čo znamená, že ste infikovaný vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV).
- ak máte aktívnu tuberkulózu alebo aktívny zápal pečene (hepatitídu).

- ak máte **oslabený imunitný systém** z dôvodu zdravotných ťažkostí alebo ak užívate **iné lieky, ktoré oslabujú imunitný systém alebo znižujú tvorbu krviniek v kostnej dreni**. Patria sem:
 - cyklosporín, cyklofosfamid a azatioprín (používané na potlačenie imunitného systému, napríklad po transplantácii orgánu),
 - metotrexát (používaný na liečbu ochorení, ako je psoriáza alebo reumatoidná artritída),
 - dlhodobo podávané kortikosteroidy (používané na potlačenie zápalu, napríklad pri astme).
 Pozri tiež časť „Iné lieky a MAVENCLAD“.
- ak máte aktívnu rakovinu.
- ak máte **stredne závažné alebo závažné ochorenie obličiek**.
- ak ste **tehotná** alebo ak **dojčíte** (pozri tiež časť „Tehotenstvo a dojčenie“).

Ak si nie ste istý, či sa vás niečo z horeuvedeného týka, **neužívajte MAVENCLAD** a obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať MAVENCLAD, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Krvné testy

Pred začatím liečby podstúpíte krvné testy, aby sa skontrolovalo, či môžete užívať MAVENCLAD. Lekár vám urobí krvné testy aj počas liečby a po liečbe, aby skontroloval, či v užívaní MAVENCLADU môžete pokračovať a či u vás nedochádza k nejakým komplikáciám spôsobeným liečbou.

Infekcie

Pred začatím liečby MAVENCLADOM budete vyšetrení, aby sa zistilo, či máte nejakú infekciu. Ak si myslíte, že máte infekciu, je dôležité, aby ste to oznámili svojmu lekárovi. Tieto infekcie môžu byť závažné a dokonca ohrozujúce život. Príznaky infekcií môžu zahŕňať: horúčku, bolesť, bolesť svalov, bolesť hlavy, celkový pocit choroby alebo zožltnutie očí. Lekár môže odložiť liečbu alebo ju prerušiť, až kým sa infekcia nevylieči.

Pásový opar

Ak to bude potrebné, budú vás pred začiatkom liečby očkovať proti pásovému oparu. Budete musieť počkať 4 až 6 týždňov, aby očkovanie začalo účinkovať. **Ak sa u vás objavia príznaky pásového oparu**, častejšie komplikácie spojené s MAVENCLADOM (pozri časť 4), ktorý môže vyžadovať špecifickú liečbu, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Ak si myslíte, že sa **SM zhoršuje** alebo ak **zaznamenáte akékoľvek nové príznaky**, napríklad zmeny nálady alebo správania, straty pamäti, ťažkosti s rečou a komunikáciou, **čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi**. Môžu to byť príznaky zriedkavej mozgovej poruchy spôsobenej infekciou a nazývanej progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). PML je ťažký stav, ktorý môže viesť k závažnému postihnutiu alebo smrti.

Aj keď sa PML nepozorovala s MAVENCLADOM, ako preventívne opatrenie **vám môžu** pred začatím liečby vykonať **vyšetrenie hlavy MRI** (vyšetrenie magnetickou rezonanciou).

Rakovina

U pacientov, ktorým bol v klinických štúdiách podávaný kladribín, sa pozorovali jednotlivé prípady rakoviny. Ak ste v minulosti mali rakovinu, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár rozhodne o najlepších možnostiach liečby. Ako preventívne opatrenie máte dodržiavať štandardné odporúčania na skrining rakoviny, s ktorými vás oboznámil váš lekár.

Problémy s pečeňou

MAVENCLAD môže spôsobiť problémy s pečeňou. **Ak máte alebo ste niekedy mali problémy s pečeňou, poradte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať MAVENCLAD. Ak sa u vás vyvinie jeden alebo niekoľko z nasledujúcich príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi:** pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie, bolesť brucha, únava, strata chuti do jedla, žltá koža alebo oči (žltacka) alebo tmavý moč. Môžu to byť príznaky závažných problémov s pečeňou.

Antikoncepcia

Muži aj ženy musia počas liečby a najmenej 6 mesiacov po jeho poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. Je to dôležité, pretože MAVENCLAD môže vážne poškodiť vaše dieťa.

Pozri tiež „Tehotenstvo a dojčenie“.

Transfúzia krvi

Ak vyžadujete transfúziu krvi, povedzte lekárovi, že užívate MAVENCLAD. Aby sa zabránilo komplikáciám, možno bude potrebné, aby ste dostali ožiarenú krv.

Zmena liečby

Ak prechádzate z inej liečby SM na MAVENCLAD, lekár skontroluje, či sú pred začatím liečby počty krviniek (lymfocytov) v normálnom rozsahu.

Ak prechádzate z lieku MAVENCLAD na iné liečby SM, poradte sa so svojim lekárom. Účinky na imunitný systém sa môžu prekryvať.

Deti a dospievajúci

Používanie MAVENCLADU sa neodporúča u pacientov mladších než 18 rokov, pretože liek nebol v tejto vekovej skupine skúmaný.

Iné lieky a MAVENCLAD

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nezačínajte liečbu MAVENCLADOM spolu s liekmi, ktoré oslabujú imunitný systém alebo znižujú tvorbu krviniek v kostnej dreni. Tieto lieky zahŕňajú:

- cyklosporín, cyklofosfamid a azatioprín (používané na potlačenie imunitného systému, napríklad po transplantácii orgánu),
- metotrexát (používaný na liečbu ochorení, ako je psoriáza alebo reumatoidná artritída),
- dlhodobo podávané kortikosteroidy (používané na potlačenie zápalu, napríklad pri astme). Krátkodobo podávané kortikosteroidy môžu byť použité po konzultácii s vaším lekárom.

Nepoužívajte MAVENCLAD spolu s inými liekmi na SM, ak vám to výhradne neporadil váš lekár.

Neužívajte MAVENCLAD v tom istom čase ako iné lieky. Medzi užitím MAVENCLADU a iných liekov užívaných ústami nechajte **aspoň 3–hodinový** odstup. MAVENCLAD obsahuje hydroxypropylbetadex, ktorý sa môže vzájomne ovplyvňovať s inými liekmi v žalúdku.

Ak sa liečite alebo ste sa liečili jedným z nasledujúcich liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**:

- lieky, ktoré môžu mať vplyv na vaše krvinky (napríklad karbamazepín používaný na liečbu epilepsie). Môže byť potrebné, aby vás lekár dôkladnejšie sledoval.
- niektoré typy vakcín (živé a živé oslabené vakcíny). Ak ste boli očkovaný počas posledných 4 až 6 týždňov, musí sa liečba MAVENCLADOM odložiť. Počas liečby MAVENCLADOM nesmiete dostať takéto vakcíny. Imunitný systém sa musí pred očkovaním zotaviť, a to sa skontroluje pomocou krvných testov.
- dilazep, nifedipín, nimodipín, rezerpín, cilostazol alebo sulindak (používané na liečbu ochorení srdca, vysokého krvného tlaku, ochorení ciev alebo zápalu) alebo eltrombopag (používaný na liečbu ochorení spojených s krvácaním). Lekár vám povie ako máte postupovať, ak musíte užívať tieto lieky.
- rifampicín (používaný na liečbu určitých typov infekcií), ľubovník bodkovaný (používaný na liečbu depresie) alebo kortikosteroidy (používané na potlačenie zápalu). Lekár vám povie ako máte postupovať, ak musíte užívať tieto lieky.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte MAVENCLAD, ak ste tehotná alebo sa pokúšate otehotnieť. Je to dôležité, pretože MAVENCLAD môže vážne uškodiť vášmu dieťaťu.

Počas liečby MAVENCLADOM a počas 6 mesiacov po užití jeho poslednej dávky musíte používať **účinné metódy antikoncepcie**, aby ste zabránili otehotneniu. Ak otehotníte viac ako 6 mesiacov po poslednej dávke v 1. roku, nepredpokladá sa žiadne bezpečnostné riziko, ale znamená to, že počas tehotenstva sa nemôžete liečiť MAVENCLADOM.

Muži musia používať účinné metódy antikoncepcie, aby počas liečby MAVENCLADOM a 6 mesiacov po jeho poslednej dávke zabránili otehotneniu svojej partnerky.

Lekár vám poradí, ktoré metódy antikoncepcie sú vhodné.

Ak dojčíte, **neužívajte MAVENCLAD**. Ak je lekár presvedčený, že MAVENCLAD je pre vás nevyhnutný, odporučí vám prestať dojčiť počas liečby a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že MAVENCLAD ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

MAVENCLAD obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 64 mg sorbitolu v každej tablete.

3. Ako užívať MAVENCLAD

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liečebné cykly

MAVENCLAD dostanete v rámci dvoch **liečebných cyklov** počas **2 rokov**.

Každý liečebný cyklus pozostáva z **2 liečebných týždňov**, ktoré sa uskutočnia s odstupom jedného mesiaca na začiatku každého liečebného roku.

Liečebný týždeň pozostáva zo **4 alebo 5 dní, počas ktorých budete dostávať 1 alebo 2 tablety denne (pozri tabuľku 1).**

Príklad: Ak začnete liečbu v polovici apríla, tablety budete užívať nasledujúcim spôsobom:

Tabuľka 1

1. rok		2. rok	
1. liečebný týždeň	1 alebo 2 tablety denne počas 4 alebo 5 dní, v polovici apríla	1. liečebný týždeň	1 alebo 2 tablety denne počas 4 alebo 5 dní, v polovici apríla
2. liečebný týždeň	1 alebo 2 tablety denne počas 4 alebo 5 dní, v polovici mája	2. liečebný týždeň	1 alebo 2 tablety denne počas 4 alebo 5 dní, v polovici mája

Pred začatím liečebného cyklu vám lekár urobí krvný test, aby skontroloval, či sú hladiny lymfocytov (typ bielych krviniek) v medziach normy. V opačnom prípade sa vaša liečba odloží.

Po dokončení 2 liečebných cyklov v priebehu 2 rokov bude lekár naďalej sledovať váš zdravotný stav ďalšie 2 roky, počas ktorých nemusíte liek užívať.

Dávka

1. Na základe vašej telesnej hmotnosti uvedenej v tabuľke 2 vám predpíšu správne množstvo tabliet na každý liečebný týždeň.
2. Pre správne množstvo tabliet budete potrebovať jedno alebo viac balení.
3. Keď dostanete zásoby lieku, skontrolujte, či máte správny počet tabliet.
4. V ľavom stĺpci nižšie uvedenej tabuľky nájdite riadok s vašou telesnou hmotnosťou (v kg) a potom skontrolujte počet tabliet, ktorý by mal byť v balení (baleniach) určenom (určených) na liečebný týždeň, ktorý začínate.
5. Ak sa počet tabliet v balení (baleniach) odlišuje od počtu uvedeného pre vašu telesnú hmotnosť v tabuľke nižšie, povedzte to svojmu lekárovi.
6. Poznámka: Pre niektoré rozsahy telesnej hmotnosti sa môže počet tabliet v jednom liečebnom týždni odlišovať od ďalšieho liečebného týždňa.

Príklad: Ak vážite 85 kg a začínate 1. liečebný týždeň, dostanete 8 tabliet.

Tabuľka 2

Vaša telesná hmotnosť	Počet užívaných tabliet			
	Liečebný cyklus v 1. roku		Liečebný cyklus v 2. roku	
	1. liečebný týždeň	2. liečebný týždeň	1. liečebný týždeň	2. liečebný týždeň
Menej ako 40 kg	Lekár vám povie, koľko tabliet máte užiť.			
40 do menej ako 50 kg	4	4	4	4
50 do menej ako 60 kg	5	5	5	5
60 do menej ako 70 kg	6	6	6	6
70 do menej ako 80 kg	7	7	7	7
80 do menej ako 90 kg	8	7	8	7
90 do menej ako 100 kg	9	8	9	8
100 do menej ako 110 kg	10	9	10	9
110 kg a viac	10	10	10	10

Ako užívať liek

Tablety užívajte každý deň v približne rovnakom čase. Prehltajte ich s vodou a bez hryzenia. Tablety nemusíte užívať pri jedle. Môžete ich užívať s jedlom alebo medzi jedlami.

Prečítajte si „Podrobný návod“ na manipuláciu s detským bezpečnostným balením a užívanie tabliet z balenia uvedeným na konci tejto písomnej informácie.

Dôležité upozornenie

- Pred vybratím tablety sa presvedčte, že máte suché ruky.
- Vytlačte tabletu z blistra a okamžite ju prehltajte.
- Nenechávajte tabletu voľne ležať na žiadnom povrchu, napríklad na stole, a nedržte ju v ruke dlhšie, ako je potrebné.
- Ak ste nechali tabletu na nejakom povrchu alebo ak sa zlomí a z blistra vypadnú jej úlomky, toto miesto sa musí dôkladne umyť.
- Po manipulácii s tabletami si dôkladne umyte ruky.
- Ak stratíte tabletu, poraďte sa so svojím lekárom.

Trvanie liečebného týždňa

V závislosti od celkového počtu tabliet, ktoré vám boli predpísané, ich budete musieť užívať v každom liečebnom týždni 4 alebo 5 dní.

Tabuľka 3 uvádza koľko tabliet (1 alebo 2 tablety) musíte užiť každý deň. Ak je vaša denná dávka 2 tablety, užite ich naraz.

Príklad: Ak máte užiť 8 tabliet, užijete **2 tablety** v 1. deň, 2. deň, 3. deň, a potom **1 tabletu** v 4. deň a 5. deň.

Tabuľka 3

Celkový počet tabliet za liečebný týždeň	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	5. deň
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

Ak užijete viac MAVENCLADU, ako máte

Ak užijete viac tabliet, ako máte, okamžite to oznámte svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či budete musieť ukončiť liečbu alebo nie.

S predávkovaním MAVENCLADU sú malé skúsenosti. Je známe, že čím viac lieku užijete, tým môže byť menej lymfocytov prítomných vo vašom tele, čo vedie k lymfopénii (pozri časť 4).

Ak zabudnete užiť MAVENCLAD

Ak vynecháte dávku a spomeniete si na to v ten istý deň, ako ste mali užiť dávku	Ak vynecháte dávku a spomeniete si na to až v nasledujúci deň
Užite vynechanú dávku v tento deň.	Neužívajte vynechanú dávku spolu s ďalšou naplánovanou dávkou. Užite vynechanú dávku nasledujúci deň a zvýšte počet dní v danom liečebnom týždni.

Príklad: Ak zabudnete užiť dávku 3. deň a spomeniete si na to až 4. deň, dávku z 3. dňa užite 4. deň a celkový počet dní v liečebnom týždni zvýšte o 1 deň. Ak vynecháte 2 za sebou nasledujúce dávky (napríklad dávky z 3. aj 4. dňa), užite vynechané dávky počas nasledujúcich 2 dní a potom predĺžte liečebný týždeň o 2 dni.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné alebo sa môžu stať závažnými

Lymfopénia a pásový opar (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

Najvýznamnejším vedľajším účinkom je pokles počtu bielych krviniek nazývaných lymfocyty (**lymfopénia**), ktorý je veľmi častý a môže byť závažný. Lymfopénia môže zvyšovať riziko vzniku infekcie. **Pásový opar** je infekcia často sa vyskytujúca pri užívaní MAVENCLADU.

Ak máte príznaky pasového oparu, ako je napríklad „pás“ silnej bolesti a vyrážky s pľuzgierikmi, zvyčajne sa vyskytujúci na jednej strane hornej časti tela alebo tváre, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**. Ďalšími príznakmi môžu byť bolesť hlavy, pálenie, brnenie, stĺpnutie alebo svrbenie kože na postihnutom mieste, celkový pocit choroby alebo pocit horúčky v skorých štádiách infekcie.

Pásový opar je potrebné liečiť a kým nevymizne infekcia, môže byť potrebné prerušiť liečbu MAVENCLADOM.

Problémy s pečeňou (menej časté – môžu postihnúť až 1 zo 100 osôb)

Ak máte príznaky, ako je pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie, bolesť brucha, únava, strata chuti do jedla, žltá koža alebo oči (žltacka) alebo tmavý moč, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**. Liečbu MAVENCLADOM môže byť potrebné ukončiť alebo prerušiť.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- opar (herpes na ústach),
- vyrážka,
- vypadávanie vlasov,
- pokles počtu určitých bielych krviniek (neutrofilov),
- alergické reakcie vrátane svrbenia, žihľavky, vyrážky a opuchu pier, jazyka alebo tváre.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 osôb)

- tuberkulóza.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať MAVENCLAD

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na kartónovom puzdre a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo MAVENCLAD obsahuje

- Liečivo je kladribín. Každá tableta obsahuje 10 mg kladribínu.
- Ďalšie zložky sú hydroxypropylbetadex, sorbitol a stearát horečnatý.

Ako vyzerá MAVENCLAD a obsah balenia

Tablety MAVENCLADU sú biele, okrúhle, dvojvypuklé tablety s vyrytým označením „C“ na jednej strane a „10“ na druhej strane. Každé balenie obsahuje 1, 4, 5, 6, 7 alebo 8 tabliet v blistri zatavenom do kartónového puzdra a upevnenom do detskej bezpečnostnej škatule. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

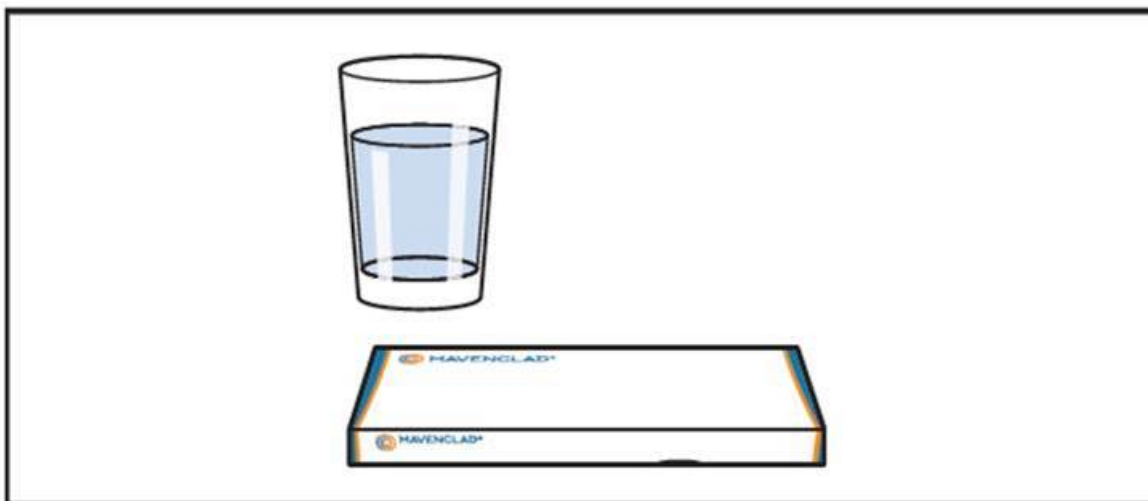
Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

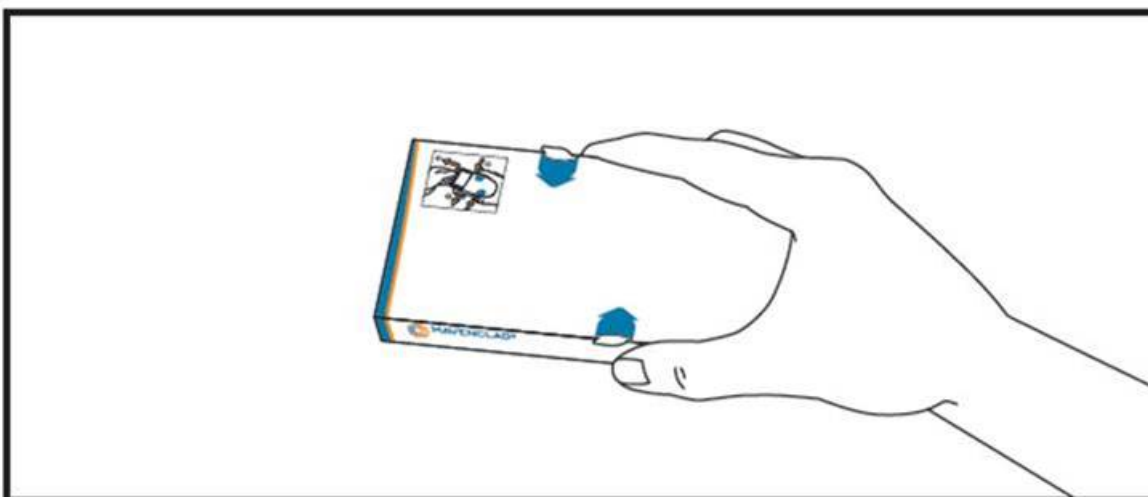
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Podrobný návod na užívanie MAVENCLADU 10 mg tablety

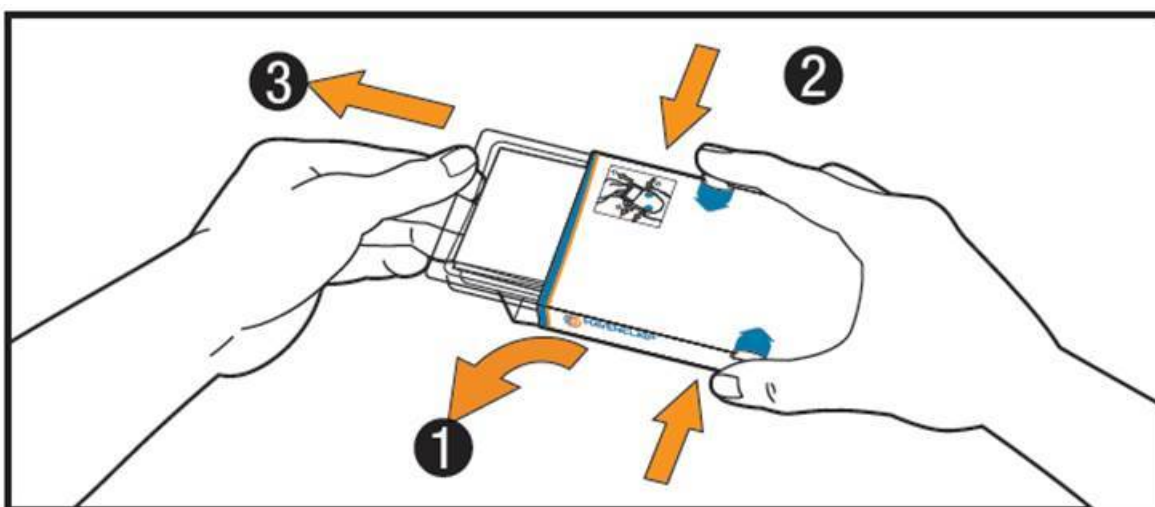
MAVENCLAD je zabalený v detskej bezpečnostnej škatuli určenej pre opakované uzatváranie a musí sa uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí. Nižšie je uvedený podrobný návod na manipuláciu s balením a spôsobom užívania tabliet MAVENCLADU. Uistite sa, že viete, koľko tabliet je v balení. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.



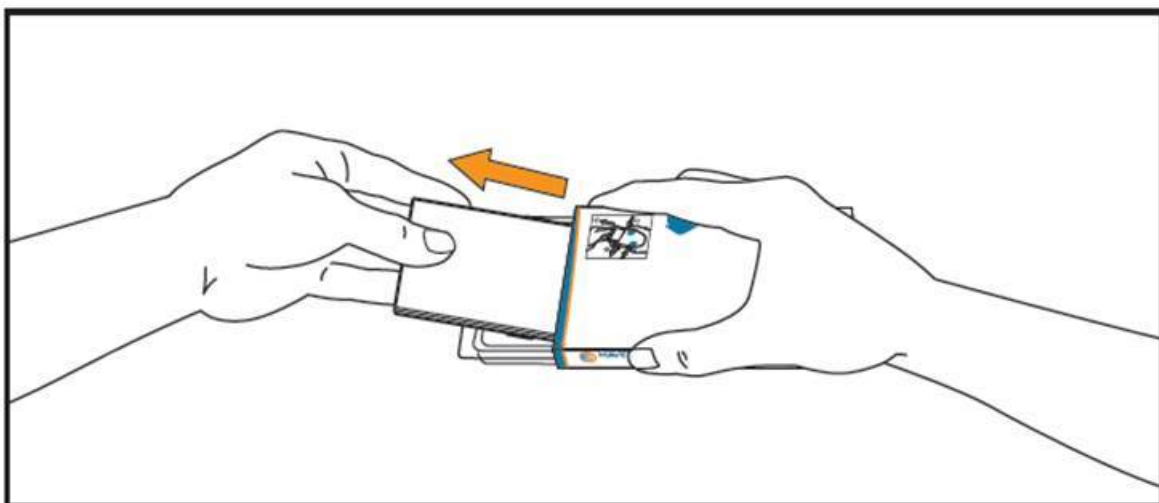
1. Pred užitím tablety (tablet) si pripravte pohár vody a presvedčte sa, že máte čisté a suché ruky.



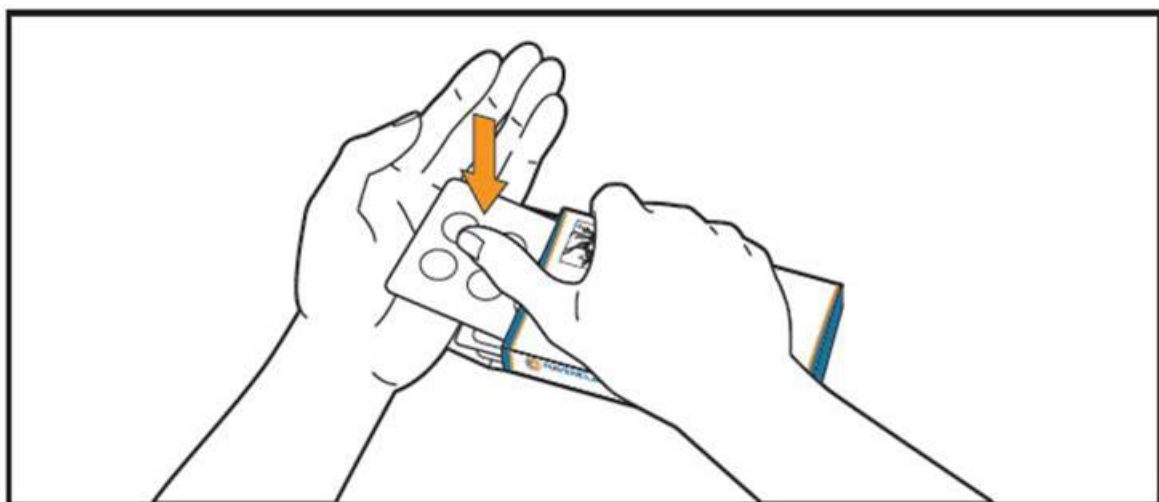
2. Vezmite škatuľu tak, aby bol návod na použitie smerom hore.



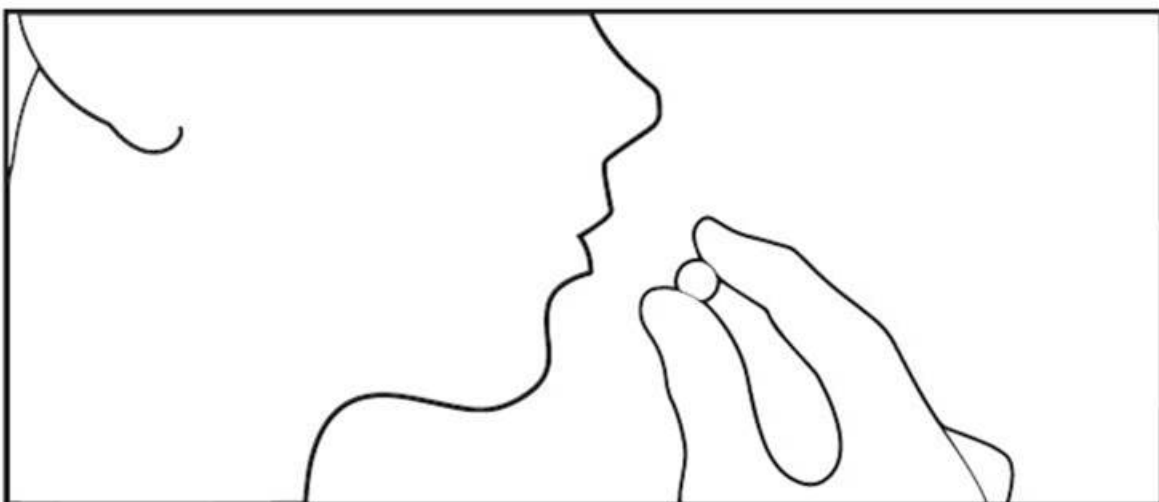
3. (1) Otvorte klapku na ľavom konci.
(2) Ukazovákom a palcom naraz zatlačte háčiky na stranách škatule a držte ich stlačené.
(3) Vytiahnite zasúvaciu nádobku na doraz. **Pozor:** Nádobku zo škatule nevyberajte.



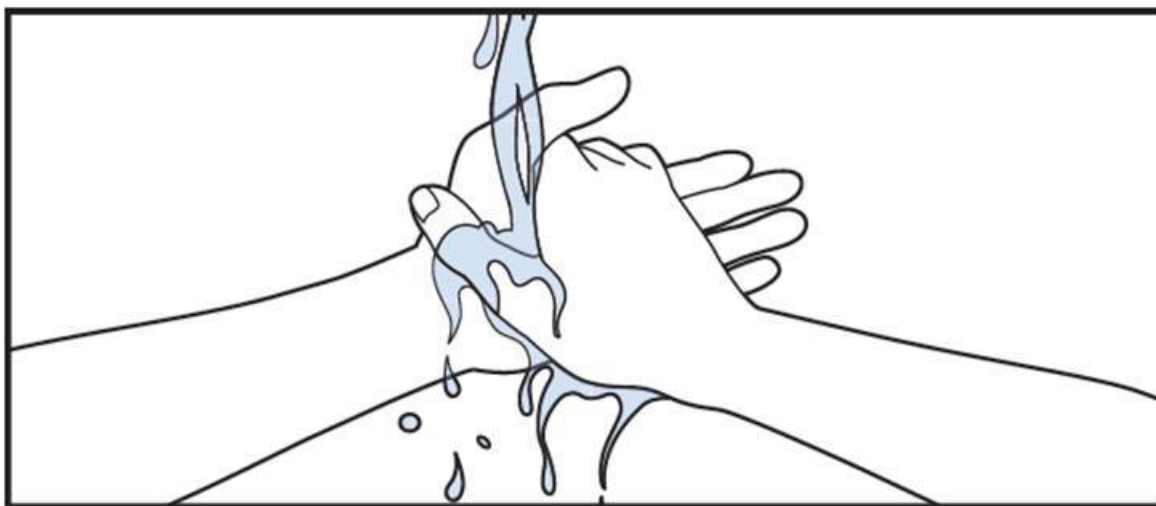
4. Vyberte písomnú informáciu zo zasúvacej nádoby. Uistite sa, že ste si prečítali celú písomnú informáciu vrátane tohto podrobného návodu a uschovajte ju na bezpečnom mieste.



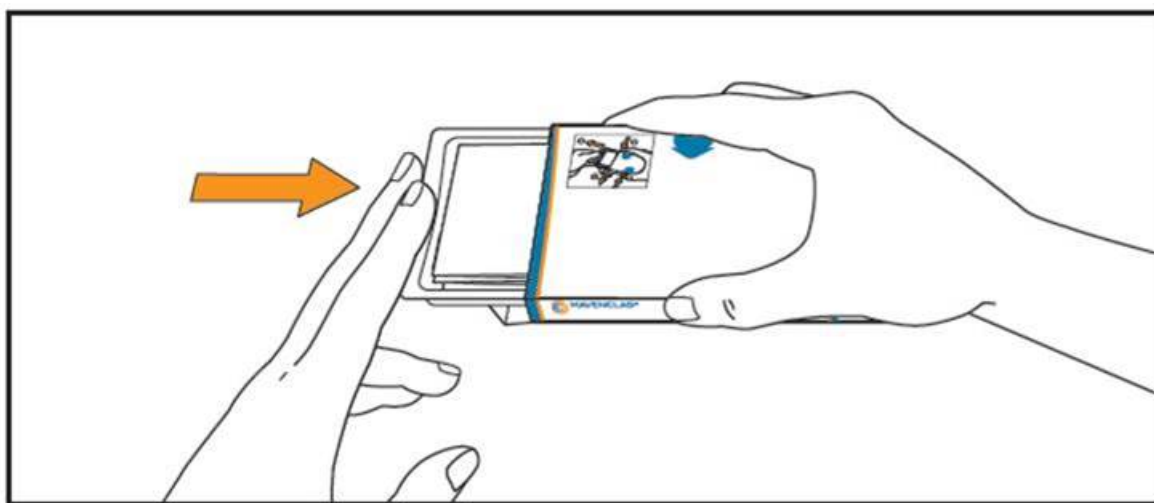
5. Nadvihnite blister tak, že zatlačíte prstom cez otvor v zasúvacej nádobke. Dajte si ruku pod blister a podľa predpísanej dávky si vytlačte do ruky 1 alebo 2 tablety.



6. Prehltnite tabletu (tablety) a zapite s vodou. Tablety prehltnite celé, neprehryznite ich ani ich nenechajte rozpustiť v ústach. Kontakt s kožou má byť minimálny. Nedotýkajte sa nosa, očí ani iných častí tela.



7. Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.



8. Zatlačte zasúvaciu nádobku späť do škatule. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tablety uchovávajte až do nasledujúcej dávky v blistri. Nevytláčajte ich z blistra. Neuchovávajte ich v inom obale.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodickej aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre kladribín (skleróza multiplex) dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o vylučovaní kladribínu do ľudského materského mlieka z literatúry považuje výbor PRAC vylučovanie kladribínu do ľudského mlieka za prinajmenšom pravdepodobnú možnosť. Výbor PRAC dospel k názoru, že informácie o liekoch obsahujúcich kladribín (skleróza multiplex) sa majú príslušne upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kladribín (skleróza multiplex) je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) kladribín (skleróza multiplex) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).