

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MAVENCLAD 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg kladribina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 64 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, bikonveksne tablete s premerom 8,5 mm z vtisnjeno oznako 'C' na eni strani in '10' na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MAVENCLAD je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivno recidivno multiplo sklerozo (MS), kot je opredeljena s kliničnimi ali slikovnimi značilnostmi (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko uvede in nadzira le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem MS.

Odmerjanje

Priporočeni skupni odmerek je 3,5 mg/kg telesne mase v 2 letih, ki se da kot 1 cikel zdravljenja z 1,75 mg/kg na leto. Vsak cikel zdravljenja je sestavljen iz 2 tednov zdravljenja, enega na začetku prvega meseca in enega na začetku drugega meseca posameznega leta zdravljenja. Če je z medicinskega vidika potrebno (npr. da se omogoči izboljšanje števila limfocitov), se lahko cikel zdravljenja v 2. letu preloži za do 6 mesecev. Vsak teden zdravljenja je sestavljen iz 4 ali 5 dni, ko bolnik prejme 10 mg ali 20 mg (eno ali dve tableti) kot enkratni dnevni odmerek, odvisno od telesne mase. Za podrobnosti glejte spodnji preglednici 1 in 2.

Po zaključku 2 ciklov zdravljenja nadaljnje zdravljenje s kladribinom v 3. in 4. letu ni potrebno (glejte poglavje 5.1). Ponovne uvedbe zdravljenja po 4. letu niso preučili.

Kriteriji za uvedbo in nadaljevanje terapije

Število limfocitov mora biti

- normalno pred uvedbo zdravljenja v 1. letu,
- najmanj 800 celic/mm³ pred uvedbo zdravljenja v 2. letu.

Če je potrebno, se lahko cikel zdravljenja v 2. letu preloži za do 6 mesecev, da se omogoči izboljšanje števila limfocitov. Če je za izboljšanje potrebnih več kot 6 mesecev, bolnik ne sme več prejemati tablet kladribina.

Porazdelitev odmerka

Porazdelitev skupnega odmerka v 2 letih zdravljenja je razvidna iz preglednice 1. Za nekatere razpone telesne mase se lahko število tablet od enega do drugega tedna zdravljenja spreminja. Uporabe peroralnega kladribina pri bolnikih s telesno maso pod 40 kg niso raziskali.

Preglednica 1 Odmerek kladribina na teden zdravljenja glede na telesno maso bolnika v vsakem letu zdravljenja

Razpon telesne mase kg	Odmerek v mg (število tablet) na teden zdravljenja	
	1. teden zdravljenja	2. teden zdravljenja
40 do < 50	40 mg (4 tablete)	40 mg (4 tablete)
50 do < 60	50 mg (5 tablet)	50 mg (5 tablet)
60 do < 70	60 mg (6 tablet)	60 mg (6 tablet)
70 do < 80	70 mg (7 tablet)	70 mg (7 tablet)
80 do < 90	80 mg (8 tablet)	70 mg (7 tablet)
90 do < 100	90 mg (9 tablet)	80 mg (8 tablet)
100 do < 110	100 mg (10 tablet)	90 mg (9 tablet)
110 in več	100 mg (10 tablet)	100 mg (10 tablet)

Preglednica 2 prikazuje porazdelitev skupnega števila tablet na teden zdravljenja po posameznih dnevih. Priporoča se, da se dnevni odmerki kladribina v vsakem tednu zdravljenja jemljejo v 24-urnih časovnih presledkih, vsak dan ob približno enakem času. Če sestavljata dnevni odmerek dve tableti, se obe tableti vzameta skupaj, kot en odmerek.

Preglednica 2 Število tablet na dan v tednu

Skupno število tablet na teden	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	5. dan
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Izpuščen odmerek je treba nadoknaditi takoj, ko se bolnik tega spomni, istega dne v skladu z režimom zdravljenja.

Naslednjega dne se izpuščenega odmerka ne sme vzeti skupaj z naslednjim načrtovanim odmerkom. V primeru izpuščenega odmerka naj bolnik vzame izpuščen odmerek naslednjega dne in podaljša število dni v tednu zdravljenja. To pravilo velja tudi, če izpustimo dva zaporedna odmerka, število dni v tednu zdravljenja se v tem primeru podaljša za dva dni.

Sočasna uporaba drugih peroralnih zdravil

Priporočljivo je, da v tistih nekaj dneh, ko bolnik dobi kladribin, med jemanjem katerega koli drugega peroralnega zdravila in zdravila MAVENCLAD pretečejo vsaj 3 ure (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Ledvična okvara

Namenskih študij pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli.

Smatra se, da pri bolnikih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 60 do 89 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Varnost in učinkovitost pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro nista bili dokazani. Zato je kladribin kontraindiciran pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara

Študij pri bolnikih z jetrno okvaro niso izvedli.

Odmerka pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni treba prilagajati, saj velja, da je pomembnost delovanja jeter za izločanje kladribina zanemarljiva (glejte poglavje 5.2). Zaradi pomanjkanja podatkov uporaba kladribina pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro (ocena po Child-Pughu > 6) ni priporočljiva.

Starejši bolniki

Pri uporabi kladribina pri starejših bolnikih se priporoča previdnost, pri čemer je treba upoštevati možno večjo pogostnost zmanjšane delovanja jeter ali ledvic, sočasne bolezni in druge oblike zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila MAVENCLAD pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo MAVENCLAD je za peroralno uporabo. Tablete je treba jemati z vodo in zaužiti cele, brez žvečenja. Tablete se lahko jemlje neodvisno od vnosa hrane.

Ker tablete niso obložene, jih je treba pogoltniti takoj, ko se odstranijo iz pretisnega omota, da ne ostanejo izpostavljene na površinah in da se z njimi ne rokuje dlje časa, kot je to potrebno za odmerjanje. Površino, na kateri je ležala tableta, ali katere se je dotaknila zlomljena ali zdrobljena tableta ob odstranitvi iz pretisnega omota, skrbno očistite.

Bolnikove roke morajo biti suhe, ko rokuje s tabletami, nato pa jih mora temeljito oprati.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Okužba z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

Aktivna kronična okužba (tuberkuloza ali hepatitis).

Uvedba zdravljenja s kladribinom pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, vključno z bolniki, ki trenutno prejemajo imunosupresivno ali mielosupresivno zdravljenje (glejte poglavje 4.5).

Aktivna malignost.

Zmerna ali huda okvara delovanja ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min) (glejte poglavje 5.2).

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološki nadzor

Mehanizem delovanja kladribina je tesno povezan z zmanjšanjem števila limfocitov. Učinek na število limfocitov je odvisen od odmerka. V kliničnih študijah so opazili tudi zmanjšanje števila nevtrofilcev, eritrocitov, hematokrita, hemoglobina ali trombocitov glede na izhodiščne vrednosti, čeprav ostanejo ti parametri običajno v normalnih mejah.

Aditivne hematološke neželene učinke lahko pričakujemo, če se kladribin daje pred drugimi snovmi, ki vplivajo na hematološki profil, ali skupaj z njimi (glejte poglavje 4.5).

Določiti je treba število limfocitov

- pred uvedbo zdravljenja v 1. letu,
- pred uvedbo zdravljenja v 2. letu,
- 2 in 6 mesecev po začetku zdravljenja v vsakem letu zdravljenja. Če je število limfocitov pod 500 celic/mm³, je treba število limfocitov aktivno spremljati, dokler vrednost znova ne zraste.

Za odločitve o zdravljenju na podlagi bolnikovega števila limfocitov glejte poglavje 4.2 in spodnje podpoglavje 'Okužbe'.

Okužbe

Kladribin lahko zmanjša imunsko obrambo telesa in zviša možnost okužb. Pri zdravljenju z zdravilom MAVENCLAD so opazili resne, hude in oportunistične okužbe – vključno z dogodki s smrtnim izidom. Pred uvedbo kladribina je treba izključiti okužbo s HIV, aktivno tuberkulozo in aktivni hepatitis (glejte poglavje 4.3).

Aktivirajo se lahko latentne okužbe, vključno s tuberkulozo ali hepatitisom. Zato je treba pred uvedbo zdravljenja v 1. in 2. letu opraviti preiskave za latentne okužbe, še posebno tuberkulozo ter hepatitis B in C. Uvedbo zdravila MAVENCLAD je treba preložiti, dokler niso bile okužbe ustrezno zdravljene.

Pri bolnikih z akutno okužbo je treba razmisliti o preložitvi uvedbe kladribina, dokler okužba ni popolnoma pod nadzorom.

Posebna pozornost se priporoča pri bolnikih, ki v anamnezi nimajo izpostavljenosti virusu varicella zoster. Pred uvedbo zdravljenja s kladribinom se za bolnike, negativne na protitelesa, priporoča cepljenje. Uvedbo zdravljenja z zdravilom MAVENCLAD je treba odložiti za 4 do 6 tednov, da nastopi polni učinek cepljenja.

Pri bolnikih na kladribinu se je incidenca herpesa zostra povečala. Če število limfocitov pade pod 200 celic/mm³, je treba v času limfopenije 4. stopnje razmisliti o profilaksi proti herpesu v skladu z lokalno standardno prakso (glejte poglavje 4.8).

Bolnike s številom limfocitov pod 500 celic/mm³ je treba aktivno nadzirati glede znakov in simptomov, ki nakazujejo okužbe, še posebno s herpesom zosterjem. Če se pojavijo takšni znaki in simptomi, je treba uvesti zdravljenje okužbe glede na klinično indikacijo. Razmisliti je treba o prekinitvi ali preložitvi zdravljenja z zdravilom MAVENCLAD, dokler se okužba ustrezno ne pozdravi.

Pri parenteralnem dajanju kladribina bolnikom, ki so prejeli različne režime zdravljenja za dlakastocelično levkemijo, so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML).

Čeprav za tablete kladribina niso poročali o nobenem primeru PML, je treba pred uvedbo zdravljenja s tabletami kladribina opraviti izhodiščno slikanje z magnetno resonanco (MR) (običajno v 3 mesecih).

Malignosti

V kliničnih študijah so o malignostih pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli kladribin, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo MAVENCLAD je kontraindicirano pri bolnikih z MS z aktivnimi malignostmi (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s predhodno malignostjo je treba pred uvedbo zdravljenja opraviti individualno oceno med koristmi in tveganji. Bolnikom, ki prejema kladribin, je treba svetovati, da upoštevajo standardne smernice glede presejalnih pregledov za raka.

Delovanje jeter

Pri bolnikih, ki prejema MAVENCLAD, so občasno poročali o poškodbah jeter, vključno z resnimi primeri.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom MAVENCLAD je treba opraviti celovito anamnezo bolnika glede predhodnih epizod poškodb jeter zaradi drugih zdravil ali glede obstoječe bolezni jeter. Bolniki naj pred začetkom zdravljenja v 1. in 2. letu opravijo preiskave za določanje vrednosti aminotransferaze, alkalne fosfataze in celokupnega bilirubina v serumu. Med zdravljenjem je treba spremljati jetrne encime in bilirubin na podlagi kliničnih znakov in simptomov.

Če se pri bolniku pojavijo klinični znaki nepojasnjene povišanja vrednosti jetrnih encimov ali simptomi, ki kažejo na motnje v delovanju jeter (npr. nepojasnjena slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksija ali zlatenica in/ali temen urin), je treba takoj izmeriti vrednosti transaminaz v serumu in celokupnega bilirubina. Zdravljenje z zdravilom MAVENCLAD je treba prekiniti ali ukiniti, kot je primerno.

Kontracepcija

Pred uvedbo zdravljenja, tako v 1. letu kakor tudi v 2. letu, je treba ženskam v rodni dobi in moškim, ki bi morda lahko spočeli otroka, svetovati glede možnosti za resno tveganje za plod in potrebe po učinkoviti kontracepciji (glejte poglavje 4.6).

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s kladribinom in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku preprečiti nosečnost z uporabo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

Moški bolniki se morajo med zdravljenjem s kladribinom in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku ustrezno zaščititi, da preprečijo zanositev pri svoji partnerici.

Transfuzija krvi

Pri bolnikih, ki potrebujejo transfuzijo krvi, se pred dajanjem transfuzije priporoča obsevanje celičnih sestavin krvi, da se preprečijo s transfuzijo povezane bolezni presadka proti gostitelju (*graft-versus-host disease*). Priporočljivo se je posvetovati s hematologom.

Prehod na zdravljenje ali z zdravljenja s kladribinom

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z imunomodulatornimi ali imunosupresivnimi zdravili, je treba pred uvedbo zdravljenja upoštevati način delovanja in trajanje učinka drugega zdravila. Če se takšna zdravila uporabljajo po zdravljenju, je treba upoštevati tudi morebiten aditivni učinek na imunski sistem (glejte poglavje 4.5).

Pri prehodu z drugega zdravila za MS je treba opraviti izhodiščno slikanje z MR (glejte zgornje podpoglavje 'Okužbe').

Jetrna okvara

Uporaba kladribina pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro (ocena po Child-Pughu > 6) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Sorbitol

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki jo vnesemo s hrano.

Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

To zdravilo vsebuje hidroksipropilbetadeks, ki lahko tvori komplekse z drugimi zdravili (zlasti s slabo topnimi zdravili), kar lahko povzroči zvišanje biološke uporabnosti takšnega zdravila. Zato je priporočljivo, da med jemanjem katerega koli drugega peroralnega zdravila in zdravila MAVENCLAD pretečejo vsaj 3 ure, v tistih nekaj dneh, ko se jemlje kladribin.

Imunosupresivna zdravila

Uvedba zdravljenja s kladribinom je kontraindicirana pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, vključno z bolniki, ki trenutno prejemajo imunosupresivno ali mielosupresivno terapijo, npr. z metotreksatom, ciklofosfamidom, ciklosporinom ali azatioprinom, ali ki kronično uporabljajo kortikosteroide, zaradi tveganja za aditivne učinke na imunski sistem (glejte poglavje 4.3).

Med zdravljenjem s kladribinom je možna akutna kratkoročna terapija s sistemskimi kortikosteroidi.

Druga zdravila, ki spreminjajo potek bolezni

Uporaba kladribina v kombinaciji z interferonom beta privede do povečanega tveganja za limfopenijo. Varnost in učinkovitost kladribina v kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenja, ki spreminjajo potek MS, nista bili dokazani. Sočasno zdravljenje ni priporočljivo.

Hematotoksična zdravila

Zaradi zmanjšanja števila limfocitov, ki ga povzroči kladribin, se lahko pri uporabi kladribina pred ali skupaj z drugimi zdravili, ki vplivajo na hematološki profil (npr. karbamazepin), pričakujejo aditivni hematološki neželeni učinki. V teh primerih se priporoča skrbno nadziranje hematoloških parametrov.

Živa ali živa oslabljena cepiva

Zdravljenja se ne sme uvesti v roku 4 do 6 tednov po cepljenju z živimi ali oslabljenimi živimi cepivi zaradi tveganja okužbe z aktivnim cepivom. Cepljenju z živimi ali živimi oslabljenimi cepivi se moramo med in po zdravljenju s kladribinom izogibati, dokler bolnikovo število belih krvnih celic ni znotraj normalnih meja.

Močni zaviralci prenašalcev ENT1, CNT3 in BCRP

Kaže, da je glede na stopnjo absorpcije kladribina edino verjetna in klinično pomembna pot interakcij protein odpornosti pri raku dojke (BCRP ali ABCG2). Zaviranje BCRP v prebavilih lahko zviša peroralno biološko uporabnost in sistemsko izpostavljenost kladribinu. Med znane zaviralce BCRP, ki lahko spremenijo farmakokinetiko substratov BCRP za 20 % *in vivo*, sodi eltrombopag.

Študije *in vitro* kažejo, da je kladribin substrat ravnotežnih nukleozidnih prenašalcev (ENT1; ENT - *Equilibrative Nucleoside Transporters*) in koncentracijskih nukleozidnih (CNT3; CNT - *Concentrative Nucleoside Transporters*). Glede na to lahko močni zaviralci prenašalcev ENT1 in CNT3, kot so dilazep, nifedipin, nimodipin, cilostazol, sulindak ali rezerpin, teoretično spremenijo biološko uporabnost, intracelularno distribucijo in ledvično izločanje kladribina. Vendar je dejanske učinke v smislu možnih sprememb izpostavljenosti kladribinu težko napovedati.

Čeprav klinična pomembnost takšnih interakcij ni znana, je priporočljivo, da v času trajanja 4- do 5-dnevnega zdravljenja s kladribinom močnih zaviralcev ENT1, CNT3 ali BCRP ne dajete sočasno. Če to ni možno, je treba razmisliti o izbiri drugega sočasnega zdravila, ki ne zavira prenašalcev ENT1, CNT3 ali BCRP, ali jih zavira le minimalno. Če to ni možno, se priporoča zmanjšanje odmerka na najmanjši potreben odmerek zdravila, ki vsebuje te spojine, časovni razmik med dajanjem enega in drugega zdravila in skrbno nadziranje bolnika.

Močni induktorji prenašalcev BCRP in P-gp

Učinkov močnih induktorjev izločevalnih prenašalcev BCRP in P-glikoproteina (P-gp) na biološko uporabnost in razporeditev kladribina niso uradno raziskovali. Pri sočasnem dajanju močnih induktorjev BCRP (npr. kortikosteroidov) ali P-gp (npr. rifampicina, šentjanževke) je treba pomisliti na možno zmanjšano izpostavljenost kladribinu.

Hormonski kontraceptivi

Sočasna uporaba kladribina s peroralnimi hormonskimi kontraceptivi (etinilestradiol in levonorgestrel) ni pokazala klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij s kladribinom. Zato ni pričakovati, da bi sočasna uporaba kladribina zmanjšala učinkovitost hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.6).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Pred uvedbo zdravljenja, tako v 1. letu kakor tudi v 2. letu, je treba ženskam v rodni dobi in moškim, ki bi morda lahko spočeli otroka, svetovati glede možnosti za resno tveganje za plod in potrebe po učinkoviti kontracepciji.

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravila MAVENCLAD v 1. in 2. letu izključiti nosečnost ter jo med zdravljenjem s kladribinom in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku preprečiti z uporabo učinkovite kontracepcije. Ženske, ki med zdravljenjem z zdravilom MAVENCLAD zanosijo, morajo prekiniti zdravljenje.

Ker kladribin ovira sintezo DNA, se lahko pričakujejo neželeni učinki na gametogenezo pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Zato se morajo moški bolniki med zdravljenjem s kladribinom in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku ustrezno zaščititi, da preprečijo zanositev pri svoji partnerici.

Nosečnost

Na podlagi izkušenj pri ljudeh z drugimi učinkovinami, ki zavirajo sintezo DNA, lahko kladribin povzroči kongenitalne malformacije, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo MAVENCLAD je kontraindicirano pri nosečnicah (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Omejeni podatki iz poročil o primerih so pokazali, da se kladribin izloča v materino mleko. Količina še ni dobro določena. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih je dojenje med zdravljenjem z zdravilom MAVENCLAD in še 1 teden po zadnjem odmerku kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Pri miših niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja potomstva. Vendar pa so pri miših in opicah opazili učinke na moda (glejte poglavje 5.3).

Ker kladribin ovira sintezo DNA, se lahko pričakujejo neželeni učinki na gametogenezo pri ljudeh. Zato se morajo moški bolniki med zdravljenjem s kladribinom in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku ustrezno zaščititi, da preprečijo zanositev pri svoji partnerici (glejte zgoraj).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo MAVENCLAD nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša klinično pomembna neželena učinka sta limfopenija (25,6 %) in herpes zoster (3,0 %). Incidenca herpesa zostra je bila višja v obdobju limfopenije 3. ali 4. stopnje (< 500 do 200 celic/mm^3 ali $< 200 \text{ celic/mm}^3$), v primerjavi z obdobjem, ko bolniki niso imeli limfopenije 3. ali 4. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ki so opisani v spodnjem seznamu, so pridobljeni iz združenih podatkov iz kliničnih študij MS, pri katerih so kladribin uporabljali peroralno kot samostojno zdravljenje v skupnem odmerku 3,5 mg/kg. Podatkovna baza o varnosti iz teh študij zajema 923 bolnikov. Neželeni učinki, zaznani med opazovanjem v obdobju trženja zdravila, so označeni z zvezdico [*].

V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: oralni herpes, dermatomalni herpes zoster
Zelo redki: tuberkuloza (glejte poglavje 4.4)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: limfopenija
Pogosti: zmanjšanje števila nevtrofilcev

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: preobčutljivost*, vključno s pruritusom, urtikarijo, izpuščajem in redkimi primeri angio-edema

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: poškodba jeter*

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj, alopecija

Opis izbranih neželenih učinkov

Limfopenija

V kliničnih študijah je pri 20 % do 25 % bolnikov, ki so se 2 leti zdravili s skupnim odmerkom kladribina 3,5 mg/kg kot samostojnim zdravilom, prišlo do prehodne limfopenije 3. ali 4. stopnje. Limfopenijo 4. stopnje so opazili pri manj kot 1 % bolnikov. Največji delež bolnikov z limfopenijo 3. ali 4. stopnje so opazili 2 meseca po prvem odmerku kladribina v vsakem letu (4,0 % in 11,3 % bolnikov z limfopenijo 3. stopnje v 1. in 2. letu, 0 % in 0,4 % bolnikov z limfopenijo 4. stopnje v 1. in 2. letu). Pričakovati je, da v roku 9 mesecev večina bolnikov okreva bodisi na normalno število limfocitov ali na limfopenijo 1. stopnje.

Za zmanjšanje tveganja za hudo limfopenijo je treba pred in med zdravljenjem s kladribinom in po njem določiti število limfocitov (glejte poglavje 4.4) ter upoštevati stroge kriterije za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja s kladribinom (glejte poglavje 4.2).

Malignosti

V kliničnih študijah in pri dolgotrajnem spremljanju bolnikov, ki so kladribin prejeli peroralno v skupnem odmerku 3,5 mg/kg, so o malignostih pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli kladribin (10 dogodkov na 3.414 bolnikov-let [0,29 dogodka na 100 bolnikov-let]), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (3 dogodki na 2.022 bolnikov-let [0,15 dogodka na 100 bolnikov-let]) (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost

V kliničnih študijah z bolniki, ki so kladribin prejeli peroralno v skupnem odmerku 3,5 mg/kg, so o preobčutljivostnih dogodkih pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli kladribin (11,8 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (8,4 %). O resnih preobčutljivostnih dogodkih so poročali pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli kladribin, in pri nobenem bolniku, ki je prejel placebo. Preobčutljivostni dogodki so povzročili prekinitev zdravljenja pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli kladribin, in pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Poškodbe jeter

Med izkušnjami v obdobju trženja so občasno poročali o poškodbah jeter, vključno z resnimi primeri in primeri, ki so vodili v ukinitve zdravljenja, in so bili v časovni povezavi z zdravilom MAVENCLAD.

Prehodna zvišanja vrednosti transaminaz v serumu so bila običajno večja od 5-kratnika zgornje normalne meje. Opazili so posamezne primere prehodnih zvišanj vrednosti transaminaz v serumu do 40-kratnika vrednosti zgornje normalne meje in/ali simptomatskega hepatitisa s prehodnim zvišanjem vrednosti bilirubina in zlatenico.

Čas do nastopa je bil različen, večina primerov se je pojavila v 8 tednih po prvem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem peroralnega kladribina so omejene. Za limfopenijo se ve, da je odvisna od odmerka (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni prevelikemu odmerku kladribina, se priporoča še posebej skrbno spremljanje hematoloških parametrov.

Ni znanega specifičnega antidota za preveliko odmerjanje kladribina. Zdravljenje je sestavljeno iz skrbnega opazovanja in uvedbe ustreznih podpornih ukrepov. Morda bo treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom MAVENCLAD. Zaradi hitre in ekstenzivne intracelularne porazdelitve in porazdelitve v tkivih je malo verjetno, da bi hemodializa kladribin odstranila v pomembni meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA40

Mehanizem delovanja

Kladribin je nukleozidni analog deoksiadenozina. Substitucija s klorom v purinskem obroču zaščiti kladribin pred razgradnjo z adenozin deaminazo, in poveča intracelularni čas zadrževanja predzdravila kladribina. Naknadna fosforilacija kladribina v njegovo aktivno trifosfatno obliko 2-klorodeoksiadenozin trifosfat (Cd-ATP) je posebej učinkovito dosežena v limfocitih, zaradi njihovih osnovno visokih ravni deoksicitidin kinaze (dCK) in relativno nizkih ravni 5'-nukleotidaze (5'-NTaza). Visoko razmerje med dCK in 5'-NTazo podpira kopičenje Cd-ATP, kar naredi limfocite še posebej dovzetne za smrt celic. Kot rezultat nižjega razmerja med dCK in 5'-NTazo so druge celice, ki izvirajo iz kostnega mozga, manj prizadete kot limfociti. Encim dCK omejuje hitrost pretvorbe predzdravila kladribina v njegovo aktivno trifosfatno obliko, kar povzroči selektivno zmanjševanje delečih in nedelečih se celic T in B.

Primarni mehanizem delovanja Cd-ATP, ki inducira apoptozo, ima posreden in neposreden vpliv na sintezo DNA in delovanje mitohondrijev. V delečih se celicah Cd-ATP moti sintezo DNA z zaviranjem ribonukleotidne reduktaze in tekmuje z deoksiadenozin trifosfatom za vgrajevanje v DNA s polimerazami DNA. V mirujočih celicah kladribin povzroči prekinitve enojne verige DNA, hitro porabo nikotinamid adenin dinukleotida, zniževanje ravni ATP in smrt celic. Obstajajo dokazi, da kladribin s sproščanjem citokroma c in indukcijskega faktorja apoptoze v citosol nedelečih se celic lahko povzroči tudi neposredno od kaspaze odvisno in neodvisno apoptozo.

Patologija MS vključuje kompleksno verigo dogodkov, v katerih igrajo ključno vlogo različni tipi imunskih celic, vključno z avtoreaktivnimi celicami T in B. Mehanizem, s katerim kladribin doseže svoje terapevtske učinke pri MS, ni v celoti pojasnjen, vendar pa domnevajo, da njegov prevladujoč učinek na limfocite B in T prekine kaskado imunskih dogodkov, ključnih za MS.

Odstopanja ekspresijskih ravni dCK in 5'-NTaz med podtipi imunskih celic lahko pojasnijo razlike v občutljivosti imunskih celic na kladribin. Zaradi teh ekspresijskih ravni so celice naravnega imunskega sistema prizadete manj kot celice prilagojenega imunskega sistema.

Farmakodinamični učinki

Pokazalo se je, da ima kladribin dolgotrajni protivnetni učinek s preferenčnim ciljnim delovanjem na limfocite in avtoimunske procese, ki sodelujejo v patofiziologiji MS.

V študijah so največji delež bolnikov z limfopenijo 3. ali 4. stopnje (< 500 do 200 celic/mm³ ali < 200 celic/mm³) opazili 2 meseca po prvem odmerku kladribina v vsakem letu, kar kaže na časovno vrzel med plazemskimi koncentracijami kladribina in največjim hematološkim učinkom.

V kliničnih študijah kažejo podatki ob uporabi skupnega odmerka 3,5 mg/kg telesne mase postopno izboljšanje medianega števila limfocitov nazaj na normalni razpon v 84. tednu po prvem odmerku kladribina (približno 30 tednov po zadnjem odmerku kladribina). Pri več kot 75 % bolnikov se je število limfocitov do 144. tedna od prvega odmerka kladribina (približno 90 tednov po zadnjem odmerku kladribina) vrnilo v normalni razpon.

Zdravljenje s peroralnim kladribinom povzroči hitro zmanjšanje števila T celic CD4⁺ in CD8⁺ v obtoku. Pri celicah T CD8⁺ je zmanjšanje manj izrazito in okrevanje hitrejše kot pri celicah T CD4⁺, posledica česar je začasno zmanjšanje razmerja med CD4 in CD8. Kladribin zmanjša število celic B CD19⁺ in naravnih celic ubijalk CD16⁺/CD56⁺, ki si prav tako hitreje opomorejo kot celice T CD4⁺.

Klinična učinkovitost in varnost

Recidivno remitentna MS

Učinkovitost in varnost peroralnega kladribina so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični študiji (CLARITY) pri 1.326 bolnikih z recidivno remitentno MS. Cilji študije so bili ocena učinkovitosti kladribina v primerjavi s placebom, opredeljena kot zmanjšanje stopnje recidiva na letni stopnji (*annualised relapse rate* – ARR) (primarni opazovani dogodek), upočasnitev napredovanja prizadetosti in zmanjšanje aktivnih lezij, merjeno s slikanjem z MR.

Bolniki so v obdobju 96-tedenske (2-letne) študije v 2 ciklih zdravljenja prejeli bodisi placebo (n = 437), skupni odmerek kladribina 3,5 mg/kg (n = 433) ali 5,25 mg/kg telesne mase (n = 456). Bolniki, randomizirani na prejetje skupnega odmerka 3,5 mg/kg, so prvi ciklusu zdravljenja prejeli v 1. in 5. tednu prvega leta ter drugi ciklusu zdravljenja v 1. in 5. tednu drugega leta. Bolniki, randomizirani za prejetje skupnega odmerka 5,25 mg/kg, so prejeli dodatno zdravljenje v 9. in 13. tednu prvega leta. Večina bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo (87,0 %), in skupin, ki sta prejeli kladribin 3,5 mg/kg (91,9 %) in 5,25 mg/kg (89,0 %), je zaključila polnih 96 tednov študije.

Bolniki so morali imeti vsaj 1 recidiv v zadnjih 12 mesecih. V celotni preiskovani populaciji je bila mediana starosti 39 let (razpon 18 do 65), pri čemer je bilo razmerje med ženskami in moškimi približno 2:1. Povprečno trajanje MS pred vključitvijo v študijo je bilo 8,7 let, mediana izhodiščna ocena nevrološke prizadetosti po Kurtzkejevi Razširjeni lestvici nevrološke prizadetosti (*Expanded Disability Status Scale* – EDSS) v vseh skupinah zdravljenja je bila 3,0 (razpon 0 do 6,0). Več kot dve tretjini bolnikov, ki so bili vključeni v študijo se pred tem ni zdravilo z zdravili za MS, ki spreminjajo potek bolezni (*disease-modifying drugs* – DMD). Preostali bolniki so bili predhodno zdravljeni bodisi z interferonom beta-1a, interferonom beta-1b, glatiramer acetatom ali natalizumabom.

Pri bolnikih z recidivno remitentno MS, ki so prejeli kladribin 3,5 mg/kg, se je pokazalo statistično značilno izboljšanje v stopnji recidivov na letni ravni, deležu bolnikov brez recidiva v 96 tednih, deležu bolnikov s trajnim stanjem brez bolezni v 96 tednih in času do 3-mesečnega napredovanja EDSS v primerjavi z bolniki na placebo (glejte preglednico 3).

Preglednica 3 Klinični izidi študije CLARITY (96 tednov)

Parameter	Placebo (n = 437)	Skupni odmerki kladribina	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Stopnja recidivov na letni ravni (95-% IZ)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Relativno zmanjšanje (kladribin proti placebo)		57,6 %	54,5 %
Delež bolnikov brez recidiva v 96 tednih	60,9 %	79,7 %	78,9 %
Čas do 3-mesečnega napredovanja EDSS, 10. percentil (mesecev)	10,8	13,6	13,6
Razmerje tveganja (95-% IZ)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 v primerjavi s placebom

Poleg tega je bila skupina, zdravljena s kladribinom 3,5 mg/kg, statistično značilno boljša od placeba glede števila in relativnega zmanjšanja lezij T1 Gd+, aktivnih lezij T2 in skupnega števila posameznih lezij, kar so ugotavljali slikanjem možganov z MR ves čas 96-tedenske študije. Bolniki, ki so prejeli kladribin, so imeli v primerjavi s skupino, zdravljeno s placebom, relativno zmanjšanje povprečnega števila lezij T1 Gd+ za 86 % (prilagojeno povprečno število za kladribin 3,5 mg/kg je bilo 0,12, za skupino s placebom pa 0,91), relativno zmanjšanje povprečnega števila aktivnih lezij T2 za 73 % (prilagojeno povprečno število za kladribin 3,5 mg/kg je bilo 0,38, za skupino s placebom pa 1,43) in relativno zmanjšanje povprečnega števila skupnega števila posameznih lezij na bolnika na slikanje za 74 % (prilagojeno povprečno število za kladribin 3,5 mg/kg je bilo 0,43, za skupino s placebom pa 1,72) (p < 0,001 v vseh 3 izidih slikanj z MR).

V *post-hoc* analizi časa do 6-mesečnega potrjenega napredovanja EDSS je bilo tveganje za razvoj napredovanja prizadetosti v skupini s kladribinom 3,5 mg/kg zmanjšano za 47 % v primerjavi s skupino s placebom (razmerje tveganja = 0,53, 95-% IZ [0,36; 0,79], p < 0,05); v skupini s placebom je bil 10. percentil dosežen po 245. dneh, v skupini s kladribinom 3,5 mg/kg pa sploh ni bil dosežen.

Kot je prikazano v zgornji preglednici 3, večji skupni odmerki niso prinesli nobenih dodatnih klinično pomembnih prednosti, bili pa so povezani s povečano incidenco limfopenije ≥ 3. stopnje (44,9 % v skupini s 5,25 mg/kg v primerjavi s 25,6 % v skupini s 3,5 mg/kg).

Bolniki, ki so zaključili študijo CLARITY, so se lahko vključili v podaljšano študijo (CLARITY Extension). V tej podaljšani študiji je 806 bolnikov prejelo bodisi placebo ali skupni odmerek kladribina 3,5 mg/kg (v podobnem režimu kot v študiji CLARITY) v obdobju 96-tedenske študije. Primarni cilj te študije je bila varnost, medtem ko so bili opazovani dogodki glede učinkovitosti eksplorativni.

Učinka zmanjšanje pogostnosti recidivov in upočasnitev napredovanja prizadetosti pri bolnikih, ki so 2 leti prejeli odmerek 3,5 mg/kg, sta v 3. in 4. letu ostala na enaki ravni (glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost pri bolnikih z veliko aktivnostjo bolezni

Post-hoc analize učinkovitosti v podskupini so izvedli pri bolnikih z veliko aktivnostjo bolezni, zdravljenih s peroralnim kladribinom v priporočenem skupnem odmerku 3,5 mg/kg. Vključevale so

- bolnike z 1 recidivom v preteklem letu in vsaj 1 lezijo T1 Gd+ ali z 9 ali več lezijami T2 med zdravljenjem z drugimi DMD,
- bolnike z 2 recidivoma ali več v preteklem letu, bodisi zdravljenih z DMD ali ne.

V analizi podatkov iz študije CLARITY so opazili stalen učinek zdravljenja na recidive, s stopnjo recidiva na letni stopnji v razponu od 0,16 do 0,18 v skupinah s kladribinom in od 0,47 do 0,50 v skupini s placebom ($p < 0,0001$). V primerjavi s splošno populacijo so opazili večji učinek, kar zadeva čas do 6-mesečne trajne prizadetosti, kjer je kladribin zmanjšal tveganje za napredovanje prizadetosti za 82 % (razmerje tveganja = 0,18, 95-% IZ [0,07; 0,47]). Za placebo je bil 10. percentil za napredovanje prizadetosti dosežen med 16 in 23 tedni, medtem ko ga skupina s kladribinom v času študije ni dosegla.

Sekundarna progresivna MS z recidivi

Podporna študija pri bolnikih, zdravljenih s kladribinom dodatno k interferonu beta v primerjavi s placebom + interferonom beta, je vključevala omejeno število bolnikov s sekundarno progresivno MS (26 bolnikov). Pri teh bolnikih je zdravljenje s kladribinom 3,5 mg/kg povzročilo zmanjšanje stopnje recidivov na letni ravni v primerjavi s placebom (0,03 v primerjavi z 0,30, razmerje tveganja: 0,11, $p < 0,05$). Razlike v stopnji recidivov na letni ravni med bolniki z recidivno remitentno MS in bolniki s sekundarno progresivno MS z recidivi ni bilo. Učinka na napredovanje prizadetosti ni bilo možno prikazati v nobeni podskupini.

Bolniki s sekundarno progresivno MS so bili izključeni iz študije CLARITY. Vendar pa je *post-hoc* analiza mešane kohorte, vključno z bolniki iz študij CLARITY in ONWARD, opredeljenimi z rezultatom EDSS $\geq 3,5$ kot nadomestnim parametrom za sekundarno progresivno MS, pokazala podobno zmanjšanje stopnje recidivov na letni ravni v primerjavi z bolniki z rezultatom EDSS manj kot 3.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom MAVENCLAD za vse podskupine pediatrične populacije z multiplo sklerozo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kladribin je predzdravilo, ki se mora intracelularno fosforilirati, da postane biološko učinkovito. Farmakokinetiko kladribina so preučili po peroralnem in intravenskem dajanju bolnikom z MS in bolnikom z malignostmi ter v sistemih *in vitro*.

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se kladribin hitro absorbira. Po dajanju 10 mg kladribina je povprečna C_{max} kladribina v razponu od 22 do 29 ng/ml in ustrezna povprečna AUC v razponu od 80 do 101 ng•h/ml (aritmetična sredina iz različnih študij).

Po dajanju peroralnega kladribina na tešče je bila mediana T_{max} 0,5 h (razpon 0,5 do 1,5 h). Pri jemanju kladribina z obroki, ki vsebujejo veliko maščob, je bila njegova absorpcija zapoznena (mediana T_{max} 1,5 h, razpon 1 do 3 h) in C_{max} se je zmanjšala za 29 % (na podlagi geometrične sredine), medtem ko se AUC ni spremenila. Biološka uporabnost 10 mg peroralnega kladribina je bila približno 40 %.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je velik, kar kaže na ekstenzivno porazdelitev v tkivih in intracelularni privzem. Študije so pokazale povprečni volumen porazdelitve kladribina v razponu od 480 do 490 l. Vezava kladribina na plazemske beljakovine je 20 % in ni odvisna od koncentracije v plazmi.

Porazdelitev kladribina preko bioloških membran olajšajo različne transportne beljakovine, vključno z ENT1, CNT3 in BCRP.

Študije *in vitro* kažejo, da je efluks kladribina le minimalno povezan s P-gp. Klinično pomembne interakcije z inhibitorji P-gp niso pričakovane. Možnih posledic indukcije P-gp na biološko uporabnost kladribina niso uradno raziskovali.

Študije *in vitro* so pokazale zanemarljiv privzem kladribina v humane hepatocite s pomočjo prenašalcev.

Kladribin lahko prehaja skozi krvno-možgansko bariero. Majhna študija na bolnikih z rakom je pokazala razmerje koncentracije v cerebrospinalni tekočini/plazmi približno 0,25.

Kladribin in/ali njegovi fosforilirani presnovki se v veliki meri kopičijo in zadržujejo v človeških limfocitih. Ugotovili so, da je razmerje med intracelularnim in ekstracelularnim kopičenjem *in vitro* že 1 uro po izpostavljenosti kladribinu približno 30 do 40.

Biotransformacija

Presnavljanje kladribina so preučili pri bolnikih z MS po dajanju enkratnega odmerka v obliki 10 mg tablete in enkratnega odmerka 3 mg intravensko. Tako po peroralnem kot po intravenskem dajanju je bila izhodna spojina kladribina glavna sestavina, prisotna v plazmi in urinu. Presnovek 2-kloroadenin je bil manj pomemben presnovek tako v plazmi kot v urinu, predstavlja npr. samo $\leq 3\%$ izpostavljenosti matičnemu zdravilu v plazmi po peroralni uporabi. Druge presnovke je mogoče najti v plazmi in v urinu le v sledih.

V jetrnih sistemih *in vitro* so opazili zanemarljivo presnovo kladribina (vsaj 90 % je bilo nespremenjenega kladribina).

Kladribin za encime citokroma P450 ni pomemben substrat in ne kaže pomembnega potenciala, da bi deloval kot zaviralec encimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4. Ne pričakuje se, da bi zaviranje teh encimov ali genetskih polimorfizmov (npr. CYP2D6, CYP2C9 ali CYP2C19) povzročilo klinično pomembne učinke na farmakokinetiko kladribina ali izpostavljenost kladribinu. Kladribin nima klinično pomembnega induksijskega učinka na encime CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4.

Po vstopu v ciljne celice se kladribin fosforilira v kladribin monofosfat (*cladribine monophosphate* – Cd-AMP) z dCK (kot tudi z deoksigvanozin kinazo v mitohondrijih). Cd-AMP se naprej fosforilira v kladribin difosfat (*cladribine diphosphate* – Cd-ADP) in kladribin trifosfat (*cladribine triphosphate* – Cd-ATP). Defosforilacijo in deaktivacijo Cd-AMP katalizira citoplazemska 5'-NTaza. V študiji intracelularne farmakokinetike Cd-AMP in Cd-ATP pri bolnikih s kronično mielogeno levkemijo so bile ravni Cd-ATP približno polovica ravni Cd-AMP.

Intracelularna razpolovna doba za Cd-AMP je bila 15 ur. Intracelularna razpolovna doba za Cd-ATP je bila 10 ur.

Izločanje

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih podatkov, združenih iz različnih študij, je bila mediana vrednost za izločanje 22,2 l/h za ledvični očistek in 23,4 l/h za neledvični očistek. Ledvični očistek je presegel stopnjo glomerulne filtracije, kar kaže na aktivno ledvično tubularno izločanje kladribina.

Neledvični del izločanja kladribina (približno 50 %) sestavlja zanemarljiva jetrna presnova in obsežna intracelularna porazdelitev in ujetje aktivne oblike kladribina (Cd-ATP) znotraj ciljnega intracelularnega prostora (tj. limfocitov) in kasnejšim izločanjem intracelularnega Cd-ATP glede na življenjski cikel in poti izločanja teh celic.

Ocenjena končna razpolovna doba za običajnega bolnika iz populacijske farmakokinetične analize je približno 1 dan. Vendar pa to ne povzroči kopičenja zdravila po odmerjanju enkrat na dan, saj predstavlja ta razpolovna doba le majhen delež AUC.

Odvisnost od odmerka in časa

Po peroralnem dajanju kladribina se C_{max} in AUC zvišujeta v odvisnosti od odmerka, v celotnem razponu odmerkov od 3 do 20 mg, kar kaže, da na absorpcijo do 20 mg peroralnega odmerka ne vplivajo procesi, ki omejujejo stopnjo ali kapaciteto.

Po večkratnem odmerjanju niso opazili pomembnega kopičenja plazemskih koncentracij kladribina. Nič ne kaže, da bi se farmakokinetika kladribina po večkratnem dajanju lahko spremenila v odvisnosti od časa.

Posebne populacije

Študij za ocenitev farmakokinetike kladribina pri starejših ali pediatričnih bolnikih z MS ali pri osebah z ledvično ali jetrno okvaro niso izvedli.

Populacijske analize kinetike niso pokazale nikakršnih znakov vpliva starosti (razpon od 18 do 65 let) ali spola na farmakokinetiko kladribina.

Ledvična okvara

Pokazalo se je, da je očistek kladribina odvisen od očistka kreatinina. Na podlagi populacijskih analiz farmakokinetike, ki je zajela bolnike z normalnim delovanjem ledvic in z blago okvaro delovanja ledvic, se pričakuje zmerno znižanje celokupnega očistka pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($CL_{CR} = 60$ ml/min), kar povzroči povečanje izpostavljenosti za 25 %.

Jetrna okvara

Ocenjuje se, da je vloga jeter pri izločanju kladribina zanemarljiva.

Farmakokinetične interakcije

Študija medsebojnega delovanja pri bolnikih z MS je pokazala, da se biološka uporabnost 10 mg peroralnega kladribina ob sočasnem dajanju pantoprazola ni spremenila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinična farmakološka in toksikološka ocena varnosti kladribina na živalskih modelih, pomembna za oceno varnosti kladribina, ni pokazala pomembnih ugotovitev, razen tistih, ki so bile pričakovane zaradi farmakološkega mehanizma kladribina. Primarni ciljni organi, opredeljeni v do eno leto trajajočih toksikoloških študijah s ponavljajočimi odmerki po parenteralnih potneh (intravensko ali subkutano) pri miših in opicah sta bila limfni in krvotvorni sistem. Drugi ciljni organi po daljšem dajanju (14 ciklov) kladribina opicam po subkutani poti so bile ledvice (kariomegalija epitelija ledvičnih tubulov), nadledvične žleze (atrofija korteksa in zmanjšana vakuolizacija), prebavila (atrofija sluznice) in moda. Učinke na ledvice so opazili tudi pri miših.

Mutagenost

Kladribin se vgradi v verige DNA ter zavira sintezo in popravilo DNA. Kladribin ni povzročil genske mutacije pri bakterijah ali celicah sesalcev, vendar je bil v koncentracijah, ki so bili 17-krat večje od pričakovane klinične C_{max} , klastogen, in je na celicah sesalcev *in vitro* povzročil kromosomske poškodbe. Klastogenost *in vivo* pri miših so zaznali pri 10 mg/kg, kar je bil najmanjši testirani odmerek.

Kancerogenost

Kancerogeni potencial kladribina so ocenili v dolgoročni 22-mesečni študiji s subkutano uporabo pri miših in v kratkoročni 26-tedenski študiji s peroralno uporabo pri transgenih miših.

- V dolgoročni študiji kancerogenosti pri miših je bil uporabljen največji odmerek 10 mg/kg (kar je enakovredno približno 16-kratni pričakovani izpostavljenosti na podlagi AUC pri bolnikih, ki jemljejo največji dnevni odmerek 20 mg kladribina), ki je bil v študijah mikronukleusov pri miših dokazano genotoksičen. Pri miših niso opazili povečane pogostnosti limfoproliferativnih bolezni ali drugih tipov tumorjev (razen tumorjev Harderjeve žleze, pretežno adenomov). Tumorji Harderjeve žleze ne veljajo za klinično pomembne, saj ljudje nimajo primerljivih anatomskih struktur.
- V kratkoročni študiji pri miših Tg rasH2 pri nobenem od testiranih odmerkov do 30 mg/kg na dan (kar je enakovredno približno 25-kratniku pričakovane izpostavljenosti na podlagi AUC pri bolnikih, ki jemljejo največji dnevni odmerek 20 mg kladribina) niso opazili s kladribinom povezanega povečanja pogostnosti limfoproliferativnih bolezni ali drugih tipov tumorjev.

Kladribin so ocenili tudi v enoletni študiji pri opicah s subkutano uporabo. V tej študiji niso opazili povečane pogostnosti limfoproliferativnih bolezni, prav tako niso opazili nobenih tumorjev.

Ceprav je kladribin potencialno genotoksičen, dolgoročni podatki pri miših in opicah niso dali nobenih dokazov o relevantnem povečanem tveganju za rakotvornost pri ljudeh.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Ceprav na plodnost pri ženskah, sposobnost razmnoževanja ali splošno uspevanje potomstva ni bilo učinkov, je imel kladribin embrioletalne učinke, če so ga dajali brejim mišim, ter teratogene učinke pri miših (tudi samo po dajanju zdravila samcem) in kuncih. Opažena smrtnost zarodkov in teratogeni učinki so v skladu s farmakološkim mehanizmom kladribina. V študiji plodnosti pri mišjih samcih so opazili deformirane zarodke z agenezo delov okončin distalno od humerusa in/ali femurja. Pogostnost prizadetih mišjih zarodkov v tej študiji je bila v istem razponu kot spontana pogostnost amelije in fokomelije v tem rodu miši. Vendar pa glede na genotoksičnost kladribina ni možno izključiti učinkov, ki preko možkega vplivajo na morebitne genetske spremembe diferencirajočih se spermijev.

Kladribin ni vplival na plodnost pri mišjih samcih, vendar pa so opazili zmanjšanje mase mod in povečanje števila negibljivih spermijev. Tudi pri opicah so opazili testikularno degeneracijo in reverzibilno zmanjšanje števila spermatozoev s hitro napredujočo gibljivostjo. Histološko so testikularno degeneracijo opazili samo pri enem opičem samcu v 1-letni študiji toksičnosti ob subkutani uporabi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz orientiranega poliamida (OPA)/aluminija (Al)/polivinilklorida (PVC) – aluminija (Al), zavarjen v kartonski zgibanki in pritrjen v za otroke varni škatli.
Velikosti pakiranja 1, 4, 5, 6, 7 ali 8 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. avgust 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 25. april 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Mavenclad (kladribin) na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Mavenclad na trgu, vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Mavenclad predpisovali, in bolniki, ki ga bodo uporabljali, prejeli:

- vodnik za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo
- vodnik za bolnika

Vodnik za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, mora vsebovati:

- predstavitev zdravljenja z zdravilom Mavenclad, ki zdravnika, ki bo zdravilo predpisal, opomni naj med pogovorom z bolnikom glede uporabe zdravila Mavenclad upošteva vodnik za bolnika kot pomoč pri posredovanju informacij glede zgodnjega odkrivanja znakov in simptomov neželenih učinkov ter njihovega pravočasnega zdravljenja;
- režime zdravljenja;
- opomnik, da je treba natančno upoštevati podatke o spremljanju krvne slike in presejalnem pregledu zaradi latentnih okužb pred začetkom zdravljenja;
- opomnik, da je treba pred začetkom zdravljenja pridobiti vrednosti jetrnih testov in preveriti anamnezo bolnika glede poškodbe jeter;
- navodila za spremljanje bolnika med zdravljenjem;
- podatke o preprečevanju nosečnosti.

Vodnik za bolnika mora vsebovati predstavitev zdravljenja z zdravilom Mavenclad, njegove neželene učinke, možna tveganja in informacije o preprečevanju nosečnosti.

Vodnik za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo/bolnika, mora vsebovati informacije o naslednjih varnostnih tveganjih:

- Pomembna ugotovljena tveganja
 1. Huda limfopenija (stopnje ≥ 3), za zagotavljanje skladnosti s hematološkim testiranjem in zahtevami glede zdravljenja;
 2. Okužba z virusom herpes zoster, za zagotavljanje poznavanja znakov in simptomov, ki nakazujejo te okužbe;
 3. Tuberkuloza, za ozaveščanje o tem tveganju;
 4. Poškodba jeter, da se pred zdravljenjem preveri anamnezo bolnika glede poškodb jeter ter zagotovi poznavanje kliničnih znakov in simptomov, ki kažejo na tveganje.

- Pomembna možna tveganja
 1. Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), oportunistične okužbe (poleg PML in tuberkuloze) in hude okužbe, za zagotavljanje poznavanja znakov in simptomov, ki nakazujejo ta tveganja;
 2. Malignosti, za ozaveščanje o tem tveganju, saj:
 - a. se bolniki z obstoječimi aktivnimi malignostmi ne smejo zdraviti z zdravilom Mavenclad;
 - b. je treba bolnikom svetovati, da po zdravljenju z zdravilom Mavenclad opravijo standardne presejalne preglede za raka;
 3. Teratogenost/neželeni izidi nosečnosti, za zagotavljanje, da bolnice v rodni dobi/partnerke bolnikov, ki se zdravijo z zdravilom Mavenclad:
 - a. prejmejo svetovanje pred začetkom zdravljenja (sestavljeno iz dveh ciklov zdravljenja, ko bolnik zdravilo prejema na začetku dveh zaporednih let) tako 1. leto kot 2. leto;
 - b. med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

MAVENCLAD 10 mg tablete
kladribin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg kladribina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sorbitol. Za več informacij preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

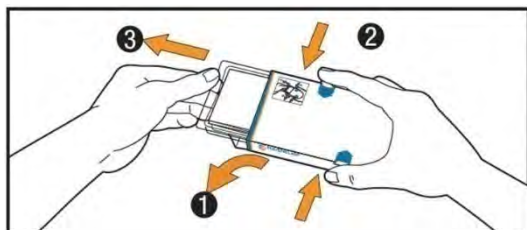
1 tableta
4 tablete
5 tablet
6 tablet
7 tablet
8 tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Za otroke varno pakiranje.



- 1 Odprite zavihek.
- 2 Pritisnite in držite zatiča.
- 3 Izvlecite nosilec, dokler se ne zaustavi.

Pritisnite (besedilo, ki označuje dva zatiča, ki ju je treba pritisniti, da se nosilec odpre)

Vključi se koda QR www.mavenclad-instructions.com

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: ravnajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

mavenclad

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

KARTONSKA ZGIBANKA

1. IME ZDRAVILA

MAVENCLAD 10 mg tablete
kladribin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Cladribine 10 mg

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

MAVENCLAD 10 mg tablete kladribin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo MAVENCLAD in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo MAVENCLAD
3. Kako jemati zdravilo MAVENCLAD
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MAVENCLAD
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo MAVENCLAD in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo MAVENCLAD vsebuje učinkovino kladribin, citotoksično snov (ki ubija celice), in deluje pretežno na limfocite, celice imunskega sistema, ki sodelujejo pri vnetju.

Zdravilo MAVENCLAD se uporablja za zdravljenje **multiple skleroze (MS)** pri **odraslih**. MS je bolezen, pri kateri vnetje uniči zaščitni ovoj okoli živcev.

Izkazalo se je, da zdravljenje z zdravilom MAVENCLAD zmanjša izbruhe simptomov in upočasni napredovanje prizadetosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo MAVENCLAD

Ne jemljite zdravila MAVENCLAD

- če ste **alergični** na **kladribin** ali katero koli **sestavino** tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste **HIV pozitívni**, to pomeni, da ste okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).
- če imate aktivno tuberkulozo ali vnetje jeter (hepatitis).

- če imate **oslabljen imunski sistem** zaradi bolezni ali ker **jemljete zdravila, ki slabijo vaš imunski sistem** ali zmanjšajo proizvodnjo krvnih celic v vašem **kostnem mozgu**. Ta vključujejo:
 - ciklosporin, ciklofosfamid in azatioprin (uporabljajo se za zaviranje imunskega sistema, na primer po presaditvi organa);
 - metotreksat (uporablja se za zdravljenje bolezni, kot sta luskavica ali revmatoidni artritis);
 - dolgotrajno uporabo kortikosteroidov (uporabljajo se za zmanjševanje vnetij, na primer pri astmi).
 Glejte tudi 'Druga zdravila in zdravilo MAVENCLAD'.
- če imate aktivnega raka.
- če imate **zmerne ali hude težave z ledvicami**.
- če ste **noseči** ali **dojite** (glejte tudi 'Nosečnost in dojenje').

Ne jemljite zdravila MAVENCLAD in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če ste negotovi, ali kar koli od naštetega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila MAVENCLAD se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Krvne preiskave

Pred začetkom zdravljenja bodo opravili krvne preiskave in preverili, ali lahko jemljete zdravilo MAVENCLAD. Zdravnik bo krvne preiskave opravil tudi med zdravljenjem in po njem, da preveri, ali lahko nadaljujete z jemanjem zdravila MAVENCLAD in da se pri vas niso pojavili kakršni koli zapleti zaradi zdravljenja.

Okužbe

Opravili bodo preiskave in ugotovili, ali imate kakršne koli okužbe, preden boste začeli zdravljenje z zdravilom MAVENCLAD. Pomembno je, da se posvetujete z zdravnikom, če menite, da imate okužbo. Te so lahko resne in celo življenjsko nevarne. Simptomi okužbe lahko vključujejo: zvišano telesno temperaturo, bolečine, boleče mišice, glavobol, splošno slabo počutje ali porumenelost oči. Morda bo zdravnik zdravljenje preložil ali ga prekinil, dokler se okužba ne pozdravi.

Pasovec

Če bo potrebno, vas bodo pred začetkom zdravljenja cepili proti pasovcu. Morali boste počakati od 4 do 6 tednov, da bo cepivo začelo učinkovati. **Takoj povejte zdravniku, če imate simptome pasovcaa**, pogostega zapleta pri zdravilu MAVENCLAD (glejte poglavje 4), za katerega bo morda potrebno posebno zdravljenje.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Če imate občutek, da se vaša **MS slabša** ali **opazite nove simptome**, na primer spremembe v razpoloženju ali vedenju, izgubo spomina, težave z govorom in komuniciranjem, **se čim prej pogovorite z zdravnikom**. Lahko gre za simptome redke bolezni možganov, povzročene z okužbo, ki se imenuje progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). PML je resno stanje, ki lahko povzroči hudo prizadetost ali smrt.

Čeprav PML pri zdravilu MAVENCLAD niso opazili, vam lahko pred začetkom zdravljenja iz previdnosti **naredijo slikanje glave z MR** (slikanje z magnetno resonanco).

Rak

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli kladribin, so poročali o posameznih primerih raka. Povejte zdravniku, če ste imeli raka. Zdravnik bo odločil o najboljših možnostih zdravljenja za vas. Zato morate kot previdnostni ukrep upoštevati standardne smernice glede presejalnih pregledov za raka, ki vam jih svetuje vaš zdravnik.

Težave z jetri

Zdravilo MAVENCLAD lahko povzroči težave z jetri. **Če imate težave z jetri ali ste jih imeli v preteklosti, se pred začetkom jemanja zdravila MAVENCLAD pogovorite z zdravnikom. Nemudoma povejte zdravniku, če se vam pojavi eden ali več izmed naslednjih simptomov:** občutek slabosti (navzea), bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost (fatigo), izguba apetita, rumena koža ali oči (zlatenica) ali temen urin. To so lahko simptomi resnih težav z jetri.

Kontracepcija

Moški in ženske morajo med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. To je pomembno, ker zdravilo MAVENCLAD lahko resno škoduje vašemu otroku.

Glejte tudi 'Nosečnost in dojenje'.

Transfuzija krvi

Če potrebujete transfuzijo krvi, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo MAVENCLAD. Morda bo treba za preprečitev zapletov kri obsevati.

Spreminjanje zdravljenja

Pri prehodu z drugega zdravljenja MS na zdravilo MAVENCLAD bo zdravnik pred začetkom zdravljenja preveril, da je število vaših krvnih celic (limfocitov) normalno.

Pri prehodu z zdravila MAVENCLAD na drugo zdravljenje MS se pogovorite z zdravnikom. Lahko pride do prekrivanja v učinku na vaš imunski sistem.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila MAVENCLAD se ne priporoča pri bolnikih, mlajših od 18 let, ker v tej starostni skupini ni bila raziskana.

Druga zdravila in zdravilo MAVENCLAD

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne začnite jemati zdravila MAVENCLAD skupaj z zdravili, ki slabijo vaš imunski sistem ali zmanjšajo proizvodnjo krvnih celic v vašem kostnem mozgu. Ta vključujejo:

- ciklosporin, ciklofosfamid in azatioprin (uporabljajo se za zaviranje imunskega sistema, na primer po presaditvi organa),
- metotreksat (uporablja se za zdravljenje bolezni kot sta luskavica ali revmatoidni artritis),
- dolgotrajno uporabo kortikosteroidov (uporabljajo se za zmanjševanje vnetij, na primer pri astmi). Kratkotrajna uporaba kortikosteroidov je možna, če tako svetuje vaš zdravnik.

Ne uporabljajte zdravila MAVENCLAD skupaj z drugimi zdravili za MS, razen če vam tega ni posebej svetoval zdravnik.

Ne jemljite zdravila MAVENCLAD sočasno z drugimi zdravili. Preden zaužijete drugo zdravilo, počakajte, da minejo **vsaj 3 ure** od jemanja zdravila MAVENCLAD. Zdravilo MAVENCLAD vsebuje hidroksipropilbetadeks, ki lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili v želodcu.

Povejte svojemu zdravniku, če se zdravite ali ste se zdravili z:

- zdravili, ki lahko vplivajo na krvne celice (na primer karbamazepin, uporablja se za zdravljenje epilepsije). Morda vas bo moral zdravnik bolj skrbno spremljati.
- nekaterimi vrstami cepiv (na primer živa ali živa oslabljena cepiva). Če ste se v zadnjih 4 do 6 tednih cepili, je treba zdravljenje z zdravilom MAVENCLAD prestaviti. Med zdravljenjem z zdravilom MAVENCLAD ne smete biti cepljeni s takšnimi cepivi. Vaš imunski sistem mora najprej okrevati, preden ste lahko cepljeni, in da se to ugotovi, je potrebna krvna preiskava.
- dilazepom, nifedipinom, nimodipinom, reserpinom, cilostazolom ali sulindakom (uporabljajo se za zdravljenje srca, visokega krvnega tlaka, žilnih bolezni ali vnetij), ali eltrombopagom (uporablja se za zdravljenje stanj, ki so povezana s krvavitvami). Zdravnik vam bo povedal, kaj morate storiti, če jemljete ta zdravila.
- rifampicinom (uporablja se za zdravljenje določenih tipov vnetij), šentjanževko (uporablja se za zdravljenje depresij) ali kortikosteroidi (uporabljajo se za zaviranje vnetja). Zdravnik vam bo povedal, kaj morate storiti, če jemljete ta zdravila.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila MAVENCLAD, če ste noseči ali želite zanositi. To je pomembno, ker lahko zdravilo MAVENCLAD resno škoduje vašemu otroku.

Uporabljati morate **učinkovito metodo kontracepcije**, da se izognete zanositvi med zdravljenjem z zdravilom MAVENCLAD in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku. Če zanosite več kot 6 mesecev po zadnjem odmerku v prvem letu, ni pričakovati nobenega tveganja glede varnosti, vendar to pomeni, da med nosečnostjo ne morete prejemati zdravljenja z zdravilom MAVENCLAD.

Moški morajo med zdravljenjem z zdravilom MAVENCLAD in še vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati učinkovite metode kontracepcije, da preprečijo zanositev pri svoji partnerici.

Zdravnik vam bo dal navodila za ustrezne metode kontracepcije.

Ne jemljite zdravila MAVENCLAD, če dojite. Če zdravnik meni, da je zdravilo MAVENCLAD za vas bistvenega pomena, vam bo svetoval, da nehate dojit med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo MAVENCLAD vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo MAVENCLAD vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 64 mg sorbitola v eni tableti.

3. Kako jemati zdravilo MAVENCLAD

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ciklusi zdravljenja

Zdravilo MAVENCLAD boste dobili v **dveh ciklikih zdravljenja** v obdobju **2 let**.

En cikel zdravljenja vključuje **2 tedna zdravljenja**, s presledkom enega meseca, na začetku vsakega leta zdravljenja.

Teden zdravljenja vključuje **4 ali 5 dni, na katere prejmete 1 ali 2 tableti na dan (glejte preglednico 1).**

Primer: če zdravljenje začnete sredi aprila, tablete jemljete, kot je prikazano.

Preglednica 1

1. leto		2. leto	
1. teden zdravljenja	1 ali 2 tableti na dan, 4 ali 5 dni, sredi aprila	1. teden zdravljenja	1 ali 2 tableti na dan, 4 ali 5 dni, sredi aprila
2. teden zdravljenja	1 ali 2 tableti na dan, 4 ali 5 dni, sredi maja	2. teden zdravljenja	1 ali 2 tableti na dan, 4 ali 5 dni, sredi maja

Preden boste lahko začeli s ciklusom zdravljenja, bo zdravnik opravil krvne preiskave, da preveri, ali so ravni limfocitov (vrsta belih krvnih celic) v sprejemljivem razponu. Če niso, bo zdravljenje preloženo.

Ko boste zaključili 2 ciklusa zdravljenja v 2 letih, bo zdravnik vaše zdravje spremljal še nadaljnji 2 leti, v katerih vam ne bo treba jemati zdravila.

Odmerek

1. Na osnovi vaše telesne mase vam bodo predpisali pravo število tablet za vsak teden zdravljenja, kot je prikazano v preglednici 2.
2. Za pravo število tablet boste potrebovali eno pakiranje ali več.
3. Ko boste prejeli zalogo zdravil, preverite, ali imate pravo število tablet.
4. V levem stolpcu spodnje preglednice poiščite vrstico, ki ustreza vaši telesni masi (v kg), in nato preverite število tablet, ki mora biti v pakiranju(-jih) za teden zdravljenja, ki ga boste začeli.
5. Povejte zdravniku, če se število tablet v pakiranju(-jih) razlikuje od števila tablet, prikazanega za vašo telesno maso v spodnji preglednici.
6. Upoštevajte, da se lahko za nekatere razpone telesne mase število tablet med prvim in drugim tednom zdravljenja razlikuje.

Primer: če tehtate 85 kg in boste začeli s 1. tednom zdravljenja, boste dobili 8 tablet.

Preglednica 2

Vaša telesna masa	Število tablet, ki jih morate jemati			
	1. leto ciklusa zdravljenja		2. leto ciklusa zdravljenja	
	1. teden zdravljenja	2. teden zdravljenja	1. teden zdravljenja	2. teden zdravljenja
manj kot 40 kg	Zdravnik bo določil število tablet, ki jih morate jemati			
40 do manj kot 50 kg	4	4	4	4
50 do manj kot 60 kg	5	5	5	5
60 do manj kot 70 kg	6	6	6	6
70 do manj kot 80 kg	7	7	7	7
80 do manj kot 90 kg	8	7	8	7
90 do manj kot 100 kg	9	8	9	8
100 do manj kot 110 kg	10	9	10	9
110 kg in več	10	10	10	10

Kako jemati to zdravilo

Tableto(i) vzemite vsak dan ob približno istem času. Pogoltnite jih z vodo in brez žvečenja. Tablet vam ni treba jemati v času obrokov. Lahko jih jemljete med obrokom ali med dvema obroka.

Preberite 'Navodilo po korakih' na koncu tega navodila o tem, kako ravnati z za otroke varno ovojnino in kako jemati tablete, ki so v pakiranju.

Pomembno

- Prepričajte se, da imate suhe roke, preden primete tableto(i).
- Tableto(i) potisnite skozi pretisni omot in jo(ju) takoj pogoltnite.
- Tablet(e) ne puščajte izpostavljenih(e) na površini, na primer na mizi, in s tableto ne rokujte dlje časa, kot je to potrebno.
- Površino, na kateri je ležala tableta, ali se je tableta zlomila in so nanjo padli delci iz pretisnega omota, skrbno očistite.
- Temeljito si operite roke, potem ko ste rokovali s tabletami.
- Če tableto izgubite, se posvetujte z zdravnikom.

Trajanje tedenskega zdravljenja

V vsakem tednu zdravljenja morate tablete jemati 4 ali 5 dni, odvisno od skupnega števila tablet, ki vam je bilo predpisano.

Preglednica 3 prikazuje število tablet (1 ali 2 tableti), ki ju morate vzeti v določenem dnevu. Če sta vaš dnevni odmerek 2 tableti, ju vzemite istočasno.

Primer: če morate vzeti 8 tablet, bi vzeli **2 tableti** 1. dan, 2. dan, 3. dan, in nato **1 tableto** 4. dan in 5. dan.

Preglednica 3

Skupno število tablet na teden zdravljenja	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	5. dan
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Če ste vzeli večji odmerek zdravila MAVENCLAD, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika. Zdravnik bo odločil, ali morate zdravljenje ustaviti ali ne.

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila MAVENCLAD so omejene. Znano je, da z naraščanjem količine zdravila pada število limfocitov v vašem telesu, kar lahko povzroči limfopenijo (glejte poglavje 4).

Če ste pozabili vzeti zdravilo MAVENCLAD

Če izpustite odmerek in se tega spomnite še isti dan, ko bi ga morali vzeti	Če izpustite odmerek in se tega ne spomnite do naslednjega dne
Izpuščeni odmerek vzemite še isti dan.	Izpuščenega odmerka ne vzemite skupaj z naslednjim načrtovanim odmerkom. Izpuščeni odmerek vzemite naslednji dan in podaljšajte število dni v tednu zdravljenja.

Primer: Če pozabite vzeti odmerek za 3. dan in se tega ne spomnite do 4. dne, boste odmerek za 3. dan vzeli 4. dan in skupno število dni v tednu zdravljenja podaljšali za en dan. Če pozabite vzeti 2 zaporedna odmerka (na primer odmerka za 3. in 4. dan), vzemite izpuščena odmerka v naslednjih 2 dnevih, nato pa teden zdravljenja podaljšajte za 2 dni.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so ali lahko postanejo resni

Limfopenija in pasasti izpuščaj (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Najpomembnejši neželeni učinek je zmanjšanje števila belih krvnih celic, imenovanih limfociti (**limfopenija**), ki je zelo pogost in je lahko resen. Limfopenija zviša tveganje za okužbo. Okužba, ki se pogosto pojavi ob jemanju zdravila MAVENCLAD, je **pasovec**.

Nemudoma povejte zdravniku, če imate simptome pasovca, kot na primer 'pas' hude bolečine in mehurjastega izpuščaja, običajno na eni strani zgornjega dela trupa ali obraza. Drugi simptomi so lahko glavobol, pekoč občutek, mravljinčenje, odrevenelost ali srbenje kože prizadetega območja, splošno slabo počutje ali nekoliko zvišana telesna temperatura v zgodnjih fazah okužbe.

Pasasti izpuščaj bo treba zdraviti in morda bo treba zdravljenje z zdravilom MAVENCLAD ustaviti, dokler okužba ne izzveni.

Težave z jetri (občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Nemudoma povejte zdravniku, če imate simptome, kot je občutek slabosti (navzea), bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost (fatigo), izguba apetita, rumena koža ali oči (zlatenica) ali temen urin. Morda bo treba zdravljenje z zdravilom MAVENCLAD ustaviti ali prekiniti.

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- mehurčast izpuščaj na ustnicah (oralni herpes)
- izpuščaj
- izpadanje las
- zmanjšanje števila nekaterih belih krvnih celic (nevtrofilcev)
- alergijske reakcije, vključno s srbenjem, koprivnico, izpuščajem in oteklino ustnic, jezika ali obraza

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- tuberkuloza

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila MAVENCLAD

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na kartonski zgibanki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo MAVENCLAD

- Učinkovina je kladribin. Ena tableta vsebuje 10 mg kladribina.
- Druge sestavine so hidroksipropilbetadeks, sorbitol in magnezijev stearat.

Izgled zdravila MAVENCLAD in vsebina pakiranja

Zdravilo MAVENCLAD so bele, okrogle, bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako 'C' na eni strani in '10' na drugi. Vsako pakiranje vsebuje 1, 4, 5, 6, 7 ali 8 tablet v pretisnem omotu, zaprtem v kartonski zgibanki in pritrjenem v za otroke varni škatli. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

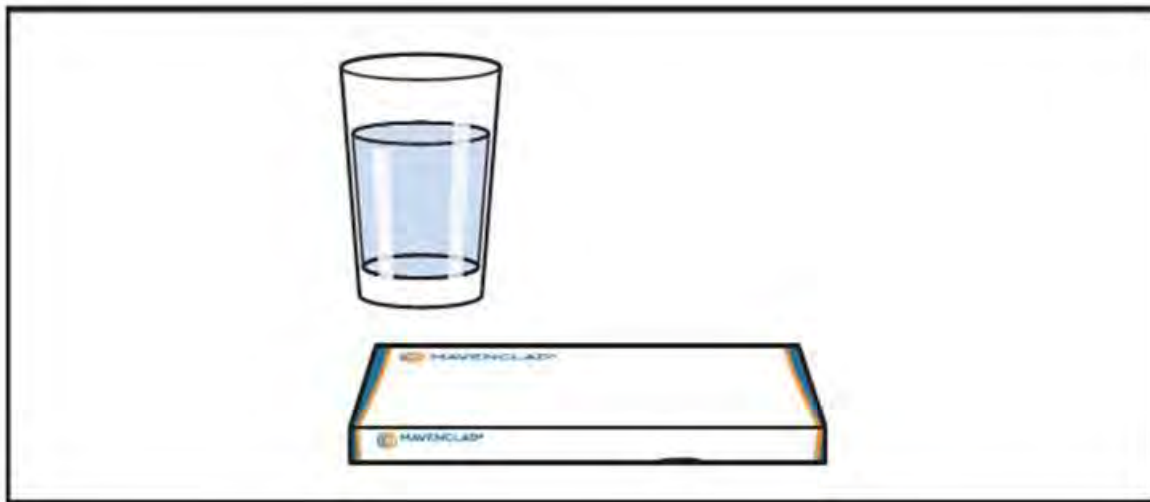
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

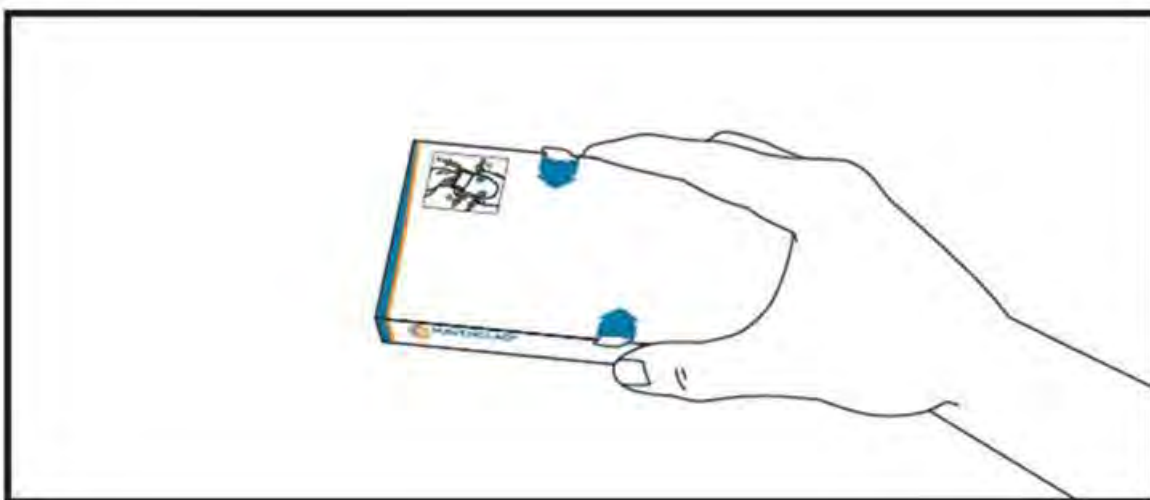
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo po korakih za jemanje zdravila MAVENCLAD 10 mg tablete

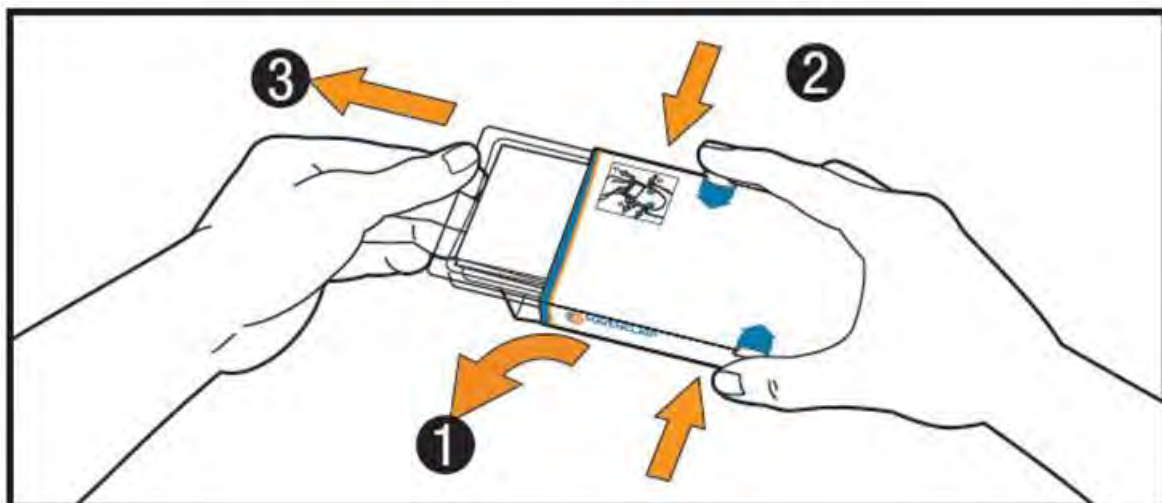
Zdravilo MAVENCLAD je pakirano v za otroke varni škatli za večkratno zapiranje in ga je treba shranjevati nedosegljivo otrokom. Za navodila o ravnanju s pakiranjem in jemanju tablet zdravila MAVENCLAD glejte spodnje navodilo po korakih. Prepričajte se, da veste, koliko tablet vsebuje pakiranje. Za navodila glejte navodilo za uporabo.



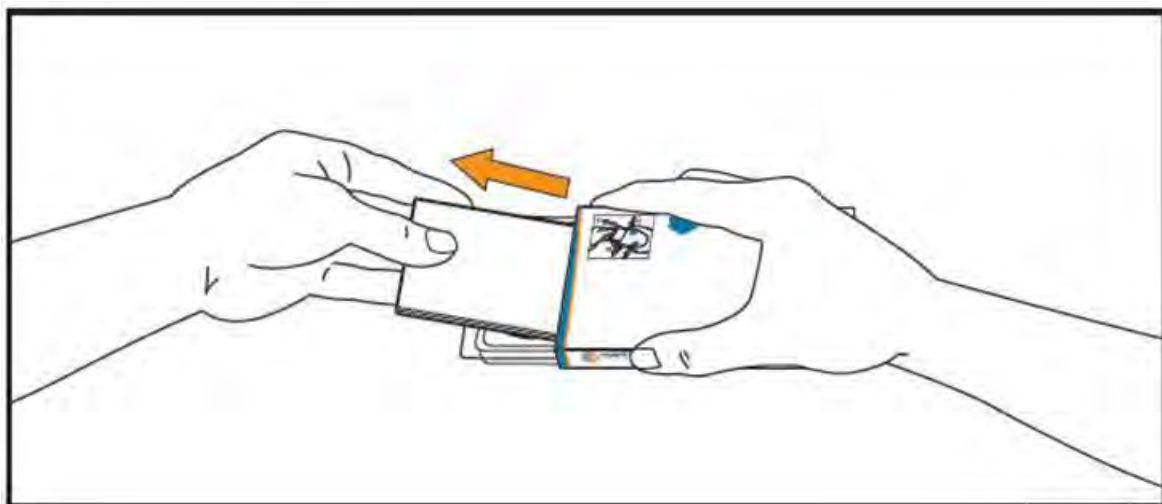
1. Pripravite kozarec vode in se prepričajte, da imate čiste in suhe roke, preden vzamete tableto(-i).



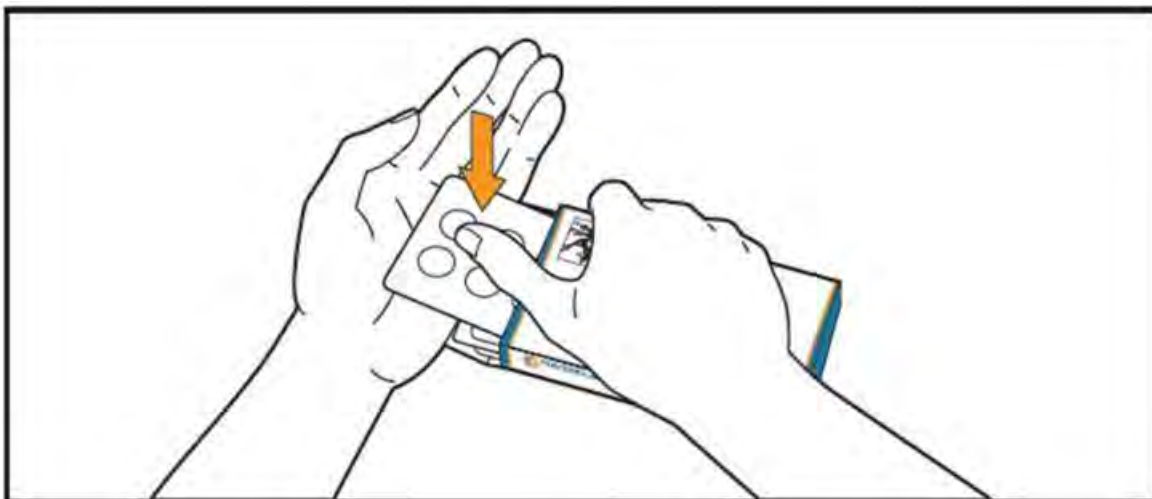
2. Primate škatlo tako, da so navodila za odpiranje usmerjena navzgor.



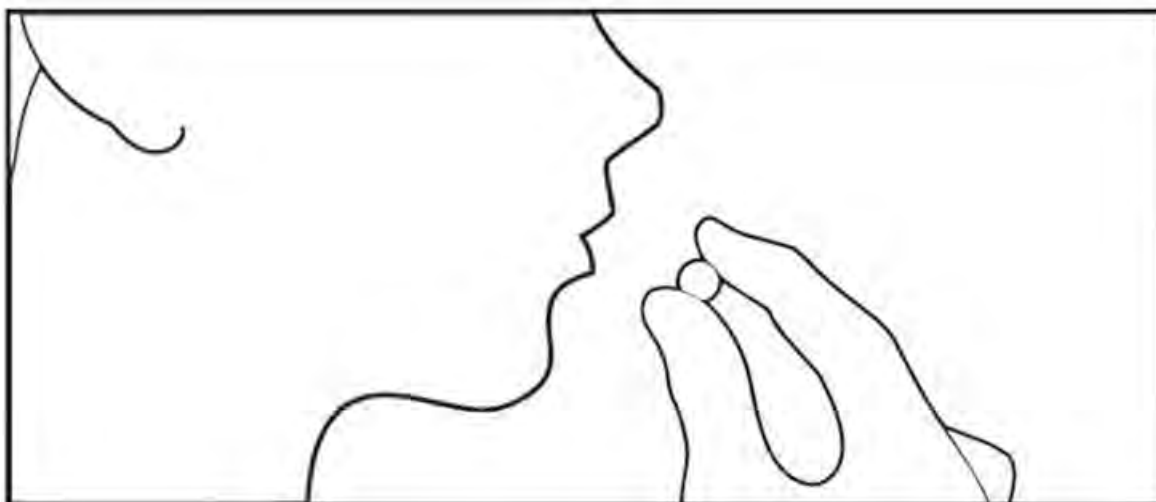
3. (1) Odprite zavihek na levem koncu.
 (2) Zatiča ob straneh škatle s palcem in kazalcem istočasno pritisnite noter in ju držite pritisnjena.
 (3) Izvlecite nosilec, dokler se ne zaustavi. **Pozor:** Nosilca ne odstranite iz škatle.



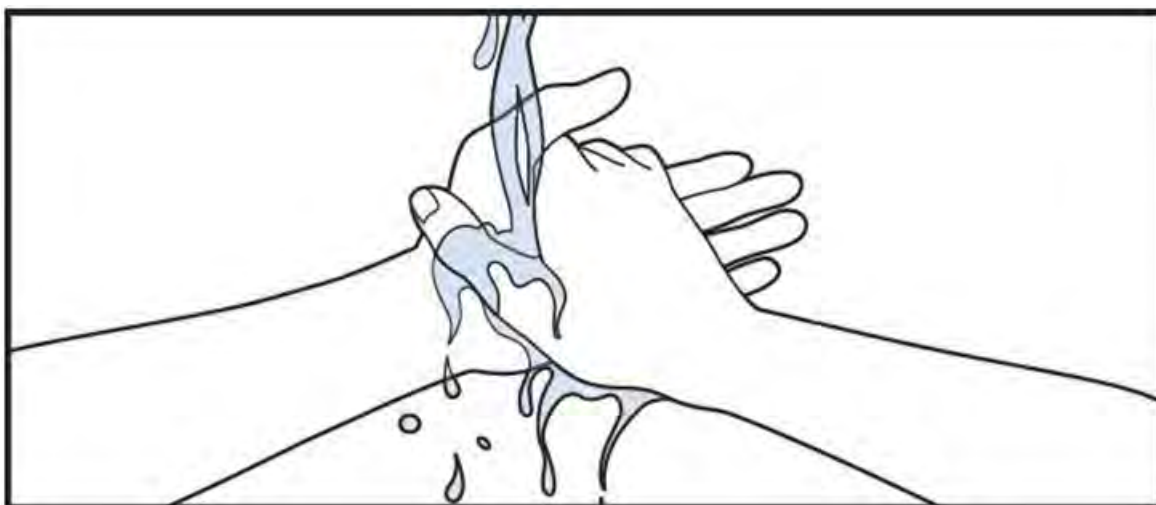
4. Z nosilca vzemite navodila za uporabo. Navodilo za uporabo in to Navodilo po korakih v celoti preberite in ju shranite na varnem mestu.



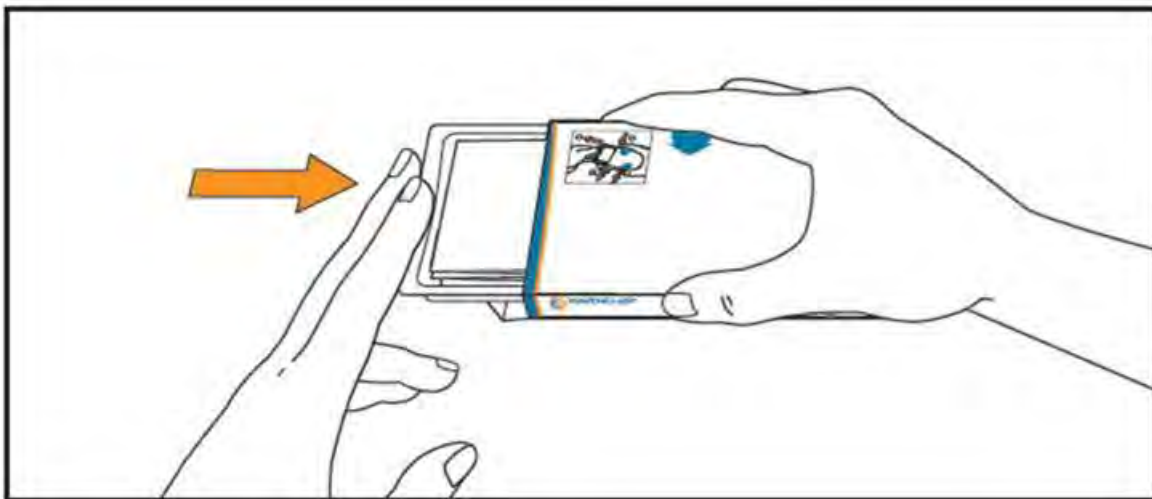
5. Dvignite pretisni omot, tako da prst potisnete skozi luknjo v nosilcu. Roko namestite pod pretisni omot in potisnite 1 ali 2 tableti v dlan, skladno s predpisanim odmerkom.



6. Tableto(-i) pogoltnite z vodo. Tablete morate pogoltniti cele in jih ne smete žvečiti ali pustiti, da se razpustijo v ustih. Stik s kožo morate omejiti. Ne dotikajte se nosu, oči in drugih delov telesa.



7. Roke si temeljito umijte z milom in vodo.



8. Nosilec potisnite nazaj v škatlo. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Tablete hranite v pretisnem omotu do naslednjega odmerka. Tablet ne vzemite ven iz pretisnega omota. Tablet ne shranite v drug vsebnik.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za kladribin (multipla skleroza) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o izločanju kladribina v materino mleko iz literature, odbor PRAC meni, da je izločanje kladribina v materino mleko vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo kladribin (multipla skleroza), ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kladribin (multipla skleroza) odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) kladribin (multipla skleroza), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.