

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MAVENCLAD 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg kladrybiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

każda tabletki zawiera 64 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 8,5 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „C” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

MAVENCLAD jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *multiple sclerosis*, MS) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Zalecana dawka całkowita to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Jeśli niezbędne ze względów medycznych (np. aby umożliwić odnowę limfocytów) można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Szczegółowe informacje, patrz tabele 1 i 2 poniżej.

Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4. (patrz punkt 5.1). Nie badano ponownego rozpoczęcia leczenia po roku 4.

Kryteria rozpoczęcia i kontynuowania leczenia

Liczba limfocytów musi:

- być prawidłowa przed rozpoczęciem leczenia w roku 1,
- wynosić co najmniej 800 komórek/mm³ przed rozpoczęciem leczenia w roku 2.

W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać tabletek z kladrybiną.

Podział dawki

Podział dawki całkowitej w okresie 2 lat podano w Tabeli 1. Dla niektórych zakresów masy ciała liczba tabletek w poszczególnych tygodniach leczenia może być różna. Nie badano doustnego stosowania kladrybiny u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg.

Tabela 1 Dawka kladrybiny na tydzień leczenia w zależności od masy ciała pacjenta w każdym roku leczenia

Zakres masy ciała kg	Dawka w mg (liczba tabletek) na tydzień leczenia	
	Tydzień leczenia 1	Tydzień leczenia 2
40 do <50	40 mg (4 tabletki)	40 mg (4 tabletki)
50 do <60	50 mg (5 tabletek)	50 mg (5 tabletek)
60 do <70	60 mg (6 tabletek)	60 mg (6 tabletek)
70 do <80	70 mg (7 tabletek)	70 mg (7 tabletek)
80 do <90	80 mg (8 tabletek)	70 mg (7 tabletek)
90 do <100	90 mg (9 tabletek)	80 mg (8 tabletek)
100 do <110	100 mg (10 tabletek)	90 mg (9 tabletek)
110 i powyżej	100 mg (10 tabletek)	100 mg (10 tabletek)

Tabela 2 pokazuje podział całkowitej liczby tabletek w poszczególnych dniach w tygodniu leczenia. Zaleca się przyjmowanie dawek dobowych kladrybiny w każdym tygodniu leczenia w odstępach 24 godzin, w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Jeśli dawką dobową są dwie tabletki, obie tabletki należy przyjąć razem jako dawkę pojedynczą.

Tabela 2 Liczba tabletek na dzień tygodnia

Całkowita liczba tabletek na tydzień	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	Dzień 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu tego samego dnia według schematu leczenia.

Nie wolno przyjmować pominiętej dawki razem z następną zaplanowaną dawką kolejnego dnia. W przypadku pominięcia dawki pacjent musi przyjąć pominiętą dawkę następnego dnia i zwiększyć liczbę dni w danym tygodniu leczenia. W przypadku pominięcia dwóch kolejnych dawek zastosowanie ma taka sama reguła, a liczba dni w tygodniu leczenia zwiększa się o dwa dni.

Jednoczesne stosowanie innych doustnych produktów leczniczych

W dniach stosowania kladrybiny zaleca się, aby podawanie jakiegokolwiek innego doustnego produktu leczniczego odbywało się w odstępie co najmniej 3 godzin od przyjęcia produktu MAVENCLAD (patrz punkt 4.5).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60-89 ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu kładrybina jest przeciwwskazana u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ znaczenie czynności wątroby w eliminacji kładrybiny jest uznawane jako nieistotne (patrz punkt 5.2).

Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania kładrybiny u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>6 według skali Childa-Pugha).

Osoby w podeszłym wieku

Zaleca się ostrożność w przypadku stosowania kładrybiny u pacjentów w podeszłym wieku, uwzględniając potencjalnie większą częstość zaburzeń czynności wątroby lub nerek, współistniejących chorób i innych farmakoterapii.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego MAVENCLAD u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

MAVENCLAD jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować, popijając wodą i połykając bez rozgryzania. Tabletki można przyjmować niezależnie od spożywanych posiłków.

Tabletki nie są powlekane, dlatego konieczne jest ich połknięcie natychmiast po wyjęciu z blistra. Nie wolno ich pozostawiać wyjętych z opakowania ani dotykać przez czas dłuższy niż wymagany do przyjęcia dawki. Jeśli tabletka leżała na jakiejś powierzchni, lub jeśli przełamana albo pokruszona tabletka wypadła z blistra, należy koniecznie dokładnie umyć powierzchnię kontaktu z produktem leczniczym.

Podczas dotykania tabletek ręce pacjenta muszą być suche, a potem należy je koniecznie dokładnie umyć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Aktywne przewlekłe zakażenie (gruźlica lub zapalenie wątroby).

Rozpoczęcie leczenia kladrybiną u pacjentów z obniżoną odpornością, w tym u pacjentów aktualnie otrzymujących leczenie immunosupresyjne lub mielosupresyjne (patrz punkt 4.5).

Aktywna złośliwa choroba nowotworowa.

Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwacja hematologiczna

Mechanizm działania kladrybiny jest ściśle związany ze zmniejszeniem liczby limfocytów. Wpływ na liczbę limfocytów jest zależny od dawki. W badaniach klinicznych obserwowano również zmniejszenie liczby neutrofilów, liczby krwinek czerwonych, hematokrytu, hemoglobiny i liczby płytek krwi w porównaniu z wartościami początkowymi, chociaż parametry te zazwyczaj pozostają w prawidłowym zakresie.

Można oczekiwać wystąpienia addytywnych hematologicznych działań niepożądanych w przypadku podawania kladrybiny przed lub jednocześnie z innymi substancjami wpływającymi na profil hematologiczny (patrz punkt 4.5).

Liczbę limfocytów należy oznaczyć:

- przed rozpoczęciem leczenia w roku 1,
- przed rozpoczęciem leczenia w roku 2,
- 2 miesiące i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w każdym roku leczenia. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości poniżej 500 komórek/ mm^3 , należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości.

Odnosnie decyzji dotyczących leczenia w oparciu o liczbę limfocytów pacjenta, patrz punkt 4.2 i podpunkt „Zakażenia” poniżej.

Zakażenia

Kladrybina może zmniejszać odpowiedź immunologiczną organizmu i może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń. Podczas leczenia produktem leczniczym MAVENCLAD obserwowano ciężkie, poważne i oportunistyczne zakażenia, w tym zdarzenia prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny należy wykluczyć zakażenie HIV, aktywną gruźlicę i aktywne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.3).

Mogą się uaktywnić utajone zakażenia, w tym gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby. Z tego powodu należy przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku utajonych zakażeń, zwłaszcza gruźlicy i wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, przed rozpoczęciem leczenia w roku 1 i roku 2. Rozpoczęcie stosowania produktu MAVENCLAD należy opóźnić aż do odpowiedniego wyleczenia zakażenia.

Opóźnienie rozpoczęcia stosowania kladrybiny należy rozważyć również u pacjentów z ostrym zakażeniem, aż do całkowitego opanowania zakażenia.

Szczególną uwagę zaleca się w przypadku pacjentów z brakiem ekspozycji na wirus ospy wietrznej i półpaśca w wywiadzie. Przed rozpoczęciem leczenia kladrybiną zaleca się szczepienie pacjentów bez obecności przeciwciał. Rozpoczęcie leczenia produktem MAVENCLAD należy odroczyć o 4-6 tygodni, w celu umożliwienia wystąpienia pełnego działania szczepionki.

Częstość występowania półpaśca była większa u pacjentów stosujących kladrybinę. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się poniżej 200 komórek/mm³, należy rozważyć profilaktykę przeciw opryszczce, zgodnie ze standardową praktyką podczas limfopenii stopnia 4 (patrz punkt 4.8).

Pacjentów z liczbą limfocytów poniżej 500 komórek/mm³ należy aktywnie obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zakażenia, zwłaszcza półpaśca. Jeśli pojawią się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, należy rozpocząć leczenie przeciwwirusowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Można rozważyć przerwanie lub opóźnienie stosowania produktu MAVENCLAD aż do całkowitego ustąpienia zakażenia.

Wśród pacjentów otrzymujących kladrybinę drogą pozajelitową w leczeniu białaczki włochatokomórkowej w różnych schematach leczenia zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

Chociaż nie zgłoszono żadnego przypadku PML w przypadku tabletek z kladrybiną, przed rozpoczęciem leczenia tabletkami z kladrybiną należy wykonać początkowe badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) (zwykle w ciągu 3 miesięcy).

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych, nowotwory złośliwe obserwowano częściej u pacjentów leczonych kladrybiną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz punkt 4.8).

Produkt MAVENCLAD jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z aktywnymi nowotworami złośliwymi (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z uprzednio występującym nowotworem złośliwym należy przeprowadzić indywidualną ocenę korzyści do ryzyka. Pacjentom leczonym kladrybiną należy zalecić stosowanie się do standardowych wytycznych przesiewowych w kierunku nowotworu.

Czynność wątroby

U pacjentów leczonych produktem MAVENCLAD niezbyt często zgłaszano uszkodzenie wątroby, w tym ciężkie przypadki.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD należy zebrać od pacjenta szczegółowy wywiad dotyczący wcześniejszych epizodów uszkodzenia wątroby w przypadku stosowania innych leków lub istniejących zaburzeń czynności wątroby. Przed rozpoczęciem leczenia w roku 1. i roku 2. należy oznaczyć u pacjentów aktywność aminotransferazy, stężenie fosfatazy zasadowej i bilirubiny całkowitej w surowicy. W trakcie leczenia należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny w oparciu o kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy kliniczne, niewyjaśnione zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby (np. niewyjaśnione nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt lub żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu), należy niezwłocznie oznaczyć aktywność aminotransferaz i bilirubiny całkowitej w surowicy. Należy przerwać lub zaprzestać leczenia produktem leczniczym MAVENCLAD, gdzie jest to właściwe.

Antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia w roku 1. i roku 2. kobietom w wieku rozrodczym i mężczyznom zdolnym do spłodzenia dziecka należy udzielić informacji o możliwości poważnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zapobiegać ciąży poprzez stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia kladrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki (patrz punkt 4.5).

W czasie leczenia kładrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, leczeni mężczyźni muszą stosować odpowiednie środki, by zapobiec ciąży u swoich partnerek.

Transfuzje krwi

U pacjentów wymagających przetoczenia krwi, przed podaniem zalecane jest napromienianie komórkowych składników krwi w celu zapobiegnięcia wystąpieniu związanej z przetoczeniem reakcji „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *transfusion-related graft-versus-host disease*). Zaleca się konsultację z hematologiem.

Zmiana leczenia na kładrybinę i z kładrybiny

U pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, przed rozpoczęciem leczenia należy wziąć pod uwagę mechanizm działania i czas trwania działania drugiego produktu leczniczego. Należy również wziąć pod uwagę potencjalne działanie addytywne na układ immunologiczny, jeśli takie produkty lecznicze są stosowane po leczeniu (patrz punkt 4.5).

W przypadku zmiany leczenia z innego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego należy na wstępie wykonać badanie MRI (patrz podpunkt „Zakażenia” powyżej).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie kładrybiny nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>6 według skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.2).

Sorbitol

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ten produkt leczniczy zawiera hydroksypropylobetadeks, który może tworzyć kompleksy z innymi produktami leczniczymi, potencjalnie prowadząc do zwiększenia dostępności biologicznej takiego produktu (zwłaszcza z produktami leczniczymi o niskiej rozpuszczalności). Dlatego zaleca się, aby w dniach podawania kładrybiny podawanie jakiegokolwiek innego doustnego produktu leczniczego odbywało się w odstępie co najmniej 3 godzin od przyjęcia produktu MAVENCLAD.

Immunosupresyjne produkty lecznicze

Rozpoczęcie leczenia kładrybiną jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniem odporności, w tym u pacjentów otrzymujących aktualnie leczenie immunosupresyjne lub mielosupresyjne, np. metotreksatem, cyklofosfamidem, cyklosporyną lub azatiopryną, albo długotrwale stosujących kortykosteroidy, z powodu ryzyka działania addytywnego na układ immunologiczny (patrz punkt 4.3).

Podczas leczenia kładrybiną można stosować intensywne, krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami działającymi ogólnie.

Inne produkty lecznicze modyfikujące przebieg choroby

Stosowanie kładrybiny z interferonem beta zwiększa ryzyko wystąpienia limfopenii. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kładrybiny w skojarzeniu z innymi terapiami stwardnienia rozsianego modyfikującymi przebieg choroby. Jednoczesne leczenie nie jest zalecane.

Hematotoksyczne produkty lecznicze

Ze względu na wywołane kładrybiną zmniejszenie liczby limfocytów, można oczekiwać wystąpienia addytywnych działań niepożądanych na krew i układ chłonny w przypadku wcześniejszego lub jednoczesnego podawania kładrybiny z innymi substancjami wpływającymi na profil hematologiczny (np. karbamazepiną). W takich przypadkach zalecana jest ścisła obserwacja parametrów hematologicznych.

Szczepionki żywe lub żywe atenuowane

Nie należy rozpoczynać leczenia w ciągu 4-6 tygodni po szczepieniu żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami z powodu ryzyka aktywnego zakażenia szczepionką. Należy unikać szczepienia żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami w czasie leczenia oraz po leczeniu kładrybiną, dopóki liczba białych krwinek pacjenta nie powróci do normy.

Silne inhibitory transporterów ENT1, CNT3 i BCRP

Na poziomie wchłaniania kładrybiny jedyną możliwą drogą interakcji o znaczeniu klinicznym wydaje się być białko oporności raka piersi (BCRP lub ABCG2). Inhibicja BCRP w układzie pokarmowym może zwiększać dostępność biologiczną po podaniu doustnym i ekspozycję układową kładrybiny. Do znanych inhibitorów BCRP, które mogą zmieniać farmakokinetykę substratów BCRP o 20% *in vivo*, należy eltrombopag.

Badania *in vitro* wskazują, że kładrybina jest substratem równowagowych (ENT1) i koncentracyjnych (CNT3) transporterów nukleozydów. Zgodnie z tym dostępność biologiczna, dystrybucja wewnątrzkomórkowa i wydalanie nerkowe kładrybiny mogą teoretycznie być zmienione przez silne inhibitory transportera ENT1 i CNT3, takie jak dilażep, nifedypina, nimodypina, cylostazol, sulindak lub rezerpina. Jednak same skutki w zakresie potencjalnych zmian ekspozycji na kładrybinę są trudne do przewidzenia.

Chociaż znaczenie kliniczne tych interakcji jest nieznane, zaleca się unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów ENT1, CNT3 lub BCRP w czasie 4- do 5-dniowego leczenia kładrybiną. Jeśli nie jest to możliwe, należy rozważyć wybór do jednoczesnego stosowania alternatywnych produktów leczniczych niewykazujących żadnych lub wykazujących minimalne właściwości hamujące transportery ENT1, CNT3 lub ABCG2. Jeśli nie jest to możliwe, zaleca się zmniejszenie dawki produktów leczniczych zawierających takie związki do minimalnej obowiązkowej dawki, wprowadzenie odstępów między czasem podawania leków i uważną obserwację pacjenta.

Silne induktory transporterów BCRP i P-gp

Nie badano formalnie działania silnych induktorów transporterów wpływu BCRP i glikoproteiny P (P-gp) na dostępność biologiczną i dyspozycję kładrybiny. Możliwe zmniejszenie ekspozycji na kładrybinę należy rozważyć w przypadku jednoczesnego podawania silnych induktorów transporterów BCRP (np. kortykosteroidów) lub P-gp (np. ryfampicyny, ziela dziurawca zwyczajnego).

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie kładrybiny z doustnymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol i lewonorgestrel) nie wykazało klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z kładrybiną. Z tego powodu nie oczekuje się, aby jednoczesne stosowanie kładrybiny zmniejszało skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia w roku 1. i roku 2. kobietom w wieku rozrodczym i mężczyznom zdolnym do spłodzenia dziecka należy udzielić informacji o możliwości poważnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji.

U kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest wykluczenie ciąży przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD w roku 1. i roku 2. oraz jej zapobieganie poprzez stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w czasie leczenia kładrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce. Kobiety, które zajądą w ciążę podczas leczenia produktem MAVENCLAD, powinny przerwać leczenie.

Kładrybina zaburza syntezę DNA, dlatego można oczekiwać wystąpienia niekorzystnego wpływu na gametogenezę u ludzi (patrz punkt 5.3). Z tego powodu, w czasie leczenia kładrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leczenia mężczyźni muszą stosować odpowiednie środki, by zapobiec ciąży u swoich partnerek.

Ciąża

W oparciu o dane dotyczące stosowania u ludzi innych substancji hamujących syntezę DNA, kładrybina może powodować wady wrodzone, gdy jest stosowana w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

MAVENCLAD jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Ograniczone dane z opisów przypadków wykazały, że kładrybina przenika do mleka ludzkiego. Ilość nie jest jeszcze dobrze ustalona. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, w czasie leczenia produktem MAVENCLAD i przez 1 tydzień po ostatniej dawce karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność lub funkcje rozrodcze potomstwa u myszy. Jednak zaobserwowano wpływ na jądra u myszy i małp (patrz punkt 5.3).

Kładrybina zaburza syntezę DNA, dlatego można oczekiwać wystąpienia niepożądanego wpływu na gametogenezę u ludzi. Z tego powodu, w czasie leczenia kładrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leczenia mężczyźni muszą stosować odpowiednie środki, by zapobiec ciąży u swoich partnerek (patrz powyżej).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MAVENCLAD nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Działaniami niepożądanymi o największym znaczeniu klinicznym są limfopenia (25,6%) i półpasiec (3,0%). Częstość występowania półpaśca była większa podczas okresu limfopenii stopnia 3 lub 4 (<500 do 200 komórek/mm³ lub <200 komórek/mm³), w porównaniu do czasu, gdy u pacjentów nie występowała limfopenia stopnia 3 lub 4 (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione poniżej pochodzą z danych zbiorczych, uzyskanych w trakcie badań klinicznych w leczeniu stwardnienia rozsianego, w których kladrybina była stosowana doustnie w monoterapii w dawce całkowitej 3,5 mg/kg. Baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania uzyskanych z tych badań obejmuje 923 pacjentów. Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu są oznaczone gwiazdką [*].

Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: opryszczka wargowa, półpasiec skórny.
Bardzo rzadko: gruźlica (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: limfopenia.
Często: zmniejszenie liczby neutrofilii.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: nadwrażliwość*, w tym świąd, pokrzywka, wysypka i rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: uszkodzenie wątroby*.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, łysienie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Limfopenia

W badaniach klinicznych, u 20%-25% pacjentów leczonych całkowitą dawką kladrybiny 3,5 mg/kg przez 2 lata w monoterapii wystąpiła przemijająca limfopenia stopnia 3, lub 4. Limfopenię stopnia 4, obserwowano u mniej niż 1% pacjentów. Największy odsetek pacjentów z limfopenią stopnia 3, lub 4, obserwowano 2 miesiące po zastosowaniu pierwszej dawki kladrybiny w każdym roku (4,0% i 11,3% pacjentów z limfopenią stopnia 3, w roku 1. i roku 2. oraz 0% i 0,4% pacjentów z limfopenią stopnia 4, w roku 1. i roku 2.). Oczekuje się, że u większości pacjentów liczba limfocytów powróci do normy lub limfopenii stopnia 1, w ciągu 9 miesięcy.

W celu zmniejszenia ryzyka ciężkiej limfopenii konieczne jest oznaczenie liczby limfocytów przed, w czasie i po leczeniu kladrybiną (patrz punkt 4.4) oraz ścisłe przestrzeganie kryteriów rozpoczęcia i kontynuacji leczenia kladrybiną (patrz punkt 4.2).

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych i podczas długoterminowej obserwacji pacjentów leczonych kładrybiną w całkowitej dawce doustnej wynoszącej 3,5 mg/kg masy ciała, nowotwory złośliwe obserwowano częściej u pacjentów leczonych kładrybiną (10 przypadków na 3 414 pacjento-lat [0,29 przypadku na 100 pacjento-lat]) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (3 przypadki na 2 022 pacjento-lat [0,15 przypadku na 100 pacjento-lat]) (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych kładrybiną w całkowitej dawce doustnej wynoszącej 3,5 mg/kg masy ciała zdarzenia nadwrażliwości obserwowano częściej u pacjentów leczonych kładrybiną (11,8%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (8,4%). Poważne zdarzenia nadwrażliwości obserwowano u 0,3% pacjentów leczonych kładrybiną i u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia nadwrażliwości prowadziły do przerwania leczenia u 0,4% pacjentów leczonych kładrybiną i u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo.

Uszkodzenie wątroby

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występujące niezbyt często uszkodzenie wątroby, w tym ciężkie przypadki i przypadki prowadzące do przerwania leczenia, w związku czasowym ze stosowaniem produktu MAVENCLAD.

Przebiegiowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy przekraczało zwykle 5-krotność górnej granicy normy (GGN). Obserwowano pojedyncze przypadki przejściowego zwiększenia aminotransferazy w surowicy do 40-krotności GGN i (lub) objawowego zapalenia wątroby z przejściowym zwiększeniem stężenia bilirubiny i żółtaczką.

Czas do wystąpienia działania niepożądanego był różny, przy czym większość przypadków występowała w ciągu 8 tygodni od pierwszego kursu leczenia (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Istnieje ograniczone doświadczenie z przedawkowaniem kładrybiny stosowanej doustnie. Wiadomo jest, że limfopenia jest zależna od wielkości dawki (patrz punkty 4.4 i 4.8).

U pacjentów, u których doszło do przedawkowania kładrybiny, zaleca się szczególnie ścisłą obserwację parametrów hematologicznych.

Nie jest znane specyficzne antidotum na przedawkowanie kładrybiny. Leczenie obejmuje uważną obserwację i wdrożenie odpowiednich działań podtrzymujących. Może być potrzebne rozważenie przerwania stosowania produktu MAVENCLAD. Ze względu na szybką i rozległą dystrybucję wewnątrzkomórkową i tkankową jest mało prawdopodobne, aby hemodializa prowadziła do eliminacji kładrybiny w znacznym stopniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne;
kod ATC: L04AA40

Mechanizm działania

Kladrybina jest nukleozydowym analogiem deoksyadenozyny. Podstawienie chloru w pierścieniu purynowym chroni kladrybinę przed rozkładem przez deaminazę adenozykową, wydłużając czas przebywania proleku kladrybiny w komórkach. Późniejsza fosforylacja kladrybiny do jej aktywnej postaci trifosforanowej, trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (Cd-ATP), zachodzi szczególnie skutecznie w limfocytach, ze względu na konstytutywnie wysoką aktywność kinazy deoksycytydynowej (DCK) i względnie niską aktywność 5'-nukleotydazy (5'-NTazy). Wysoka proporcja DCK do 5'-NTazy sprzyja gromadzeniu się Cd-ATP, przez co limfocyty są szczególnie podatne na śmierć komórek. W wyniku niższej proporcji DCK/5'-NTazy, oddziaływanie na inne komórki pochodzące ze szpiku kostnego jest mniejsze niż na limfocyty. DCK jest enzymem od którego zależy szybkość przemiany proleku kladrybiny w jej aktywną postać trifosforanową, co prowadzi do wybiórczej deplecji dzielących się i nie dzielących się limfocytów T i B.

Pierwotny mechanizm działania Cd-ATP indukujący apoptozę ma bezpośredni i pośredni wpływ na syntezę DNA i czynność mitochondriów. W dzielących się komórkach Cd-ATP zakłóca syntezę DNA poprzez hamowanie reduktazy rybonukleotydowej i konkuruje z trifosforanem deoksyadenozyny o włączenie do DNA przez polimerazy DNA. W komórkach spoczynkowych kladrybina powoduje jednoniciowe pęknięcia DNA, szybkie zużycie dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, deplecję ATP i śmierć komórki. Dostępne są dowody, że kladrybina może również powodować bezpośrednią apoptozę zależną i niezależną od kaspaz, poprzez uwalnianie cytochromu c i czynnika indukującego apoptozę do cytozolu nie dzielących się komórek.

Patologia stwardnienia rozsianego obejmuje złożony łańcuch zdarzeń, w których kluczową rolę ograżają różne rodzaje komórek układu immunologicznego, w tym autoreaktywne limfocyty T i B. Mechanizm działania kladrybiny w leczeniu stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony, ale uważa się, że jej główne działanie na limfocyty B i T przerywa kaskadę zdarzeń w układzie immunologicznym mających kluczowe znaczenie w stwardnieniu rozsianym.

Różnice w poziomach ekspresji DCK i 5'-NTazy między podtypami komórek układu immunologicznego mogą wyjaśniać różnice we wrażliwości komórek układu immunologicznego na kladrybinę. Ze względu na różne poziomy ekspresji, wpływ na komórki wrodzonego układu odpornościowego jest mniejszy niż na komórki adaptacyjnego układu immunologicznego.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano, że kladrybina wywiera długotrwały efekt poprzez selektywne działanie na limfocyty i procesy autoimmunologiczne związane z patofizjologią stwardnienia rozsianego.

W badaniach największy odsetek pacjentów z limfopenią stopnia 3 lub 4 (<500 do 200 komórek/mm³ lub <200 komórek/mm³) obserwowano 2 miesiące po pierwszej dawce kladrybiny w każdym roku, co wskazuje na lukę czasową między stężeniem kladrybiny w osoczu a maksymalnym efektem hematologicznym.

W badaniach klinicznych dane uzyskane po zastosowaniu dawki całkowitej 3,5 mg/kg masy ciała wykazują stopniową poprawę mediany liczby limfocytów z powrotem do normy w tygodniu 84. od pierwszej dawki kladrybiny (około 30 tygodni po ostatniej dawce kladrybiny). Liczby limfocytów u ponad 75% pacjentów powróciły do normy w tygodniu 144. od zastosowania pierwszej dawki kladrybiny (około 90 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki kladrybiny).

Leczenie kladrybiną stosowaną doustnie prowadzi do szybkiego zmniejszenia liczby krążących limfocytów T CD4+ i CD8+. Limfocyty T CD8+ wykazują mniej wyraźne zmniejszenie i szybszą odnowę niż limfocyty T CD4+, co prowadzi do okresowo zmniejszonego stosunku CD4 do CD8. Kladrybina zmniejsza liczbę limfocytów B CD19+ i komórek NK CD16+/CD56+, których odnowa jest również szybsza niż limfocytów T CD4+.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kladrybiny stosowanej doustnie oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CLARITY) z udziałem 1326 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Celem badania była ocena skuteczności kladrybiny w porównaniu z placebo w zakresie zmniejszenia częstości nawrotów w ciągu roku (ang. *annualised relapse rate*, ARR) (pierwszorzędowy punkt końcowy), spowolnienia postępu niepełnosprawności i zmniejszenia aktywnych zmian w badaniu MRI.

Pacjenci otrzymywali placebo (n = 437) lub dawkę całkowitą kladrybiny 3,5 mg/kg (n = 433) lub 5,25 mg/kg masy ciała (n = 456) przez 96-tygodniowy (2-letni) czas trwania badania w 2 cyklach leczenia. Pacjenci przydzieleni losowo do leczenia dawką całkowitą 3,5 mg/kg otrzymywali pierwszy cykl leczenia w tygodniach 1 i 5 pierwszego roku i drugi cykl leczenia w tygodniach 1 i 5 drugiego roku. Pacjenci przydzieleni losowo do leczenia dawką całkowitą 5,25 mg/kg otrzymywali dodatkowe leczenie w tygodniach 9 i 13 pierwszego roku. Większość pacjentów w grupach otrzymujących placebo (87,0%) i kladrybinę w dawce 3,5 mg/kg (91,9%) i w dawce 5,25 mg/kg (89,0%) ukończyła pełne 96 tygodni badania.

Kryterium włączenia pacjentów do badania było wystąpienie co najmniej 1 rzutu w ciągu poprzednich 12 miesięcy. W ogólnej populacji badanej mediana wieku wynosiła 39 lat (zakres 18-65), a stosunek kobiet do mężczyzn wynosił około 2:1. Średni czas trwania stwardnienia rozsianego przed włączeniem do badania wynosił 8,7 roku, a mediana początkowej niepełnosprawności neurologicznej w oparciu o rozszerzoną skalę niesprawności ruchowej wg Kurtzkiego (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) we wszystkich grupach wynosiła 3,0 (zakres 0-6,0). Powyżej dwóch trzecich badanych pacjentów nie było uprzednio poddanych leczeniu stwardnienia rozsianego produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying drug*, DMD). Pozostali pacjenci byli uprzednio leczeni interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, octanem glatyrameru lub natalizumabem.

Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego otrzymujący całkowitą dawkę 3,5 mg/kg kladrybiny wykazali statystycznie istotną poprawę w zakresie częstości nawrotów w ciągu roku, odsetka pacjentów bez nawrotów przez 96 tygodni, odsetka pacjentów bez trwałej niepełnosprawności przez 96 tygodni oraz czasu do 3-miesięcznej progresji EDSS, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz tabela 3).

Tabela 3 Wyniki kliniczne w badaniu CLARITY (96 tygodni)

Parametr	Placebo (n = 437)	Całkowita dawka kladrybiny	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Częstość nawrotów w ciągu roku (95% CI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Względne zmniejszenie (kladrybina wobec placebo)		57,6%	54,5%
Odsetek pacjentów bez nawrotów przez 96 tygodni	60,9%	79,7%	78,9%
Czas do 3-miesięcznej progresji EDSS, 10. percentyl (miesiące)	10,8	13,6	13,6
Współczynnik ryzyka (95% CI)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p <0,001 w porównaniu z placebo

Jak wykazano w obrazach MRI mózgu przez całe 96 tygodni badania, dodatkowo grupa otrzymująca 3,5 mg/kg kladrybiny statystycznie istotnie przewyższała placebo pod względem liczby i względnego zmniejszenia zmian w obrazach T1-zależnych Gd+ (T1 Gd+), aktywnych zmian w obrazach T2-zależnych i łącznych zmian pojedynczych. Pacjenci otrzymujący kladrybinę wykazywali w porównaniu z placebo względne zmniejszenie o 86% średniej liczby zmian T1 Gd+ (skorygowana średnia liczba dla grupy kladrybiny 3,5 mg/kg i grupy placebo wynosiła odpowiednio 0,12 i 0,91), o 73% średniej liczby zmian aktywnych w obrazach T2-zależnych (skorygowana średnia liczba dla grupy kladrybiny 3,5 mg/kg i grupy placebo wynosiła odpowiednio 0,38 i 1,43) oraz o 74% średniej liczby łącznych zmian pojedynczych na pacjenta na skan (skorygowana średnia liczba dla grupy kladrybiny 3,5 mg/kg i grupy placebo wynosiła odpowiednio 0,43 i 1,72) (p <0,001 we wszystkich wynikach 3 badań MRI).

Analiza *post-hoc* czasu do 6-miesięcznego potwierdzonego postępu EDSS prowadziła do zmniejszenia o 47% ryzyka postępu niepełnosprawności w grupie kladrybiny 3,5 mg/kg w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka=0,53, 95% CI [0,36; 0,79], p <0,05); w grupie placebo 10. percentyl był osiągnięty po 245 dniach, a w grupie kladrybiny 3,5 mg/kg nie był w ogóle osiągnięty w czasie trwania badania.

Jak pokazano w tabeli 3 powyżej, większe dawki całkowite nie dodawały żadnej istotnej klinicznie korzyści, ale były związane z większą częstością występowania limfopenii stopnia ≥ 3 (44,9% w grupie 5,25 mg/kg w porównaniu z 25,6% w grupie 3,5 mg/kg).

Pacjenci, którzy ukończyli badanie CLARITY, mogli być włączeni do badania CLARITY Extension. W tym badaniu 806 pacjentów otrzymywało placebo lub dawkę całkowitą kladrybiny 3,5 mg/kg (w schemacie podobnym do stosowanego w badaniu CLARITY) przez 96-tygodniowy okres badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było bezpieczeństwo stosowania, podczas gdy punkty końcowe dotyczące skuteczności miały charakter poznawczy.

Siła działania w zakresie zmniejszenia częstości występowania rzutów i spowolnienia postępu niepełnosprawności u pacjentów otrzymujących dawkę 3,5 mg/kg przez 2 lata była utrzymana w roku 3. i 4. (patrz punkt 4.2).

Skuteczność u pacjentów z dużą aktywnością choroby

Analizy *post-hoc* skuteczności w podgrupach przeprowadzono u pacjentów z dużą aktywnością choroby, leczonych kladrybiną stosowaną doustnie w zalecanej dawce całkowitej 3,5 mg/kg obejmowały:

- pacjentów z 1 rzutem w poprzednim roku i co najmniej 1 zmianą T1 Gd+ lub 9 lub więcej zmian T2 podczas leczenia innymi produktami DMD,
- pacjentów z 2 lub więcej rzutami w poprzednim roku podczas leczenia DMD lub bez leczenia.

W analizach danych CLARITY spójny efekt leczenia w odniesieniu do rzutów obserwowano przy częstości nawrotów na rok w zakresie 0,16-0,18 w grupach kladrybiny i 0,47-0,50 w grupie placebo ($p < 0,0001$). W porównaniu do ogólnej populacji większy efekt obserwowano w czasie do 6-miesięcznej ustalonej niepełnosprawności, gdzie kladrybina zmniejszała ryzyko postępu niepełnosprawności o 82% (współczynnik ryzyka = 0,18, 95% CI [0,07; 0,47]). Dla placebo 10. percentyl dla postępu niepełnosprawności był osiągnięty w czasie między 16 a 23 tygodniami, podczas gdy w grupach kladrybiny nie był osiągnięty podczas całego badania.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego z nawrotami

Badanie wspomagające z udziałem pacjentów leczonych kladrybiną jako dodatkiem do interferonu beta w porównaniu z placebo i interferonem beta obejmowało również ograniczoną liczbę pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (26 pacjentów). U tych pacjentów leczenie kladrybiną 3,5 mg/kg prowadziło do zmniejszenia częstości nawrotów na rok w porównaniu z placebo (0,03 w porównaniu z 0,30, współczynnik ryzyka: 0,11, $p < 0,05$). Nie stwierdzono różnicy w zakresie częstości nawrotów na rok między pacjentami z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego a pacjentami z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z nawrotami. W żadnej z podgrup nie było możliwe wykazanie wpływu na postęp niepełnosprawności.

Pacjenci z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego byli wykluczeni z badania CLARITY. Jednak analiza *post-hoc* mieszanej kohorty obejmującej pacjentów z badań CLARITY i ONWARD, zdefiniowanej punktacją początkową w skali EDSS $\geq 3,5$ jako parametr zastępczy dla wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego, wykazała podobne zmniejszenie częstości nawrotów na rok w porównaniu z pacjentami z punktacją w skali EDSS poniżej 3.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego MAVENCLAD we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w stwardnieniu rozsianym (dzieci i młodzież, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kladrybina jest prolekiem, który musi być fosforylowany wewnątrz komórki, aby osiągnąć aktywność biologiczną. Farmakokinetykę kladrybiny badano po podaniu doustnym i dożylnym pacjentom ze stwardnieniem rozsianym i pacjentom z nowotworami złośliwymi, oraz w układach *in vitro*.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kladrybina jest szybko wchłaniana. Po podawaniu 10 mg kladrybiny uzyskano średnie C_{max} w zakresie 22-29 ng/ml i odpowiednio średnie AUC w zakresie 80-101 ng x h/ml (średnie arytmetyczne z różnych badań).

Po doustnym podaniu kladrybiny na czczo mediana T_{max} wynosiła 0,5 h (zakres 0,5-1,5 h). Po podaniu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów wchłanianie kladrybiny było opóźnione (mediana T_{max} 1,5 h, zakres 1-3 h) i C_{max} było zmniejszone o 29% (na podstawie średniej geometrycznej), podczas gdy AUC pozostało niezmiennione. Dostępność biologiczna 10 mg kladrybiny stosowanej doustnie wynosiła około 40%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji jest duża, co wskazuje na rozległą dystrybucję tkankową i wychwyt wewnątrzkomórkowy. Badania wykazały średnią objętość dystrybucji kladrybiny w zakresie 480-490 l. Wiązanie kladrybiny przez białka osocza wynosi 20% i jest niezależne od stężenia w osoczu.

Dystrybucja kladrybiny przez błony biologiczne jest ułatwiona przez różne białka transportowe, w tym ENT1, CNT3 i BCRP.

Badania *in vitro* wskazują, że wpływ kladrybiny jest tylko minimalnie związany z P-gp. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji z inhibitorami P-gp. Nie badano formalnie potencjalnego wpływu indukcji P-gp na dostępność biologiczną kladrybiny.

Badania *in vitro* wykazały nieznaczny mediowany przez transportery wychwyty kladrybiny do ludzkich hepatocytów.

Kladrybina posiada właściwości przenikania przez barierę krew-mózg. Małe badanie u pacjentów chorych na nowotwór złośliwy wykazało współczynnik podziału pomiędzy płyn mózgowo-rdzeniowy a osocze wynoszący około 0,25.

Kladrybina i (lub) jej fosforylowane metabolity są w znacznym stopniu gromadzone i utrzymywane w ludzkich limfocytach. *In vitro* stosunek kumulacji wewnątrz- do zewnątrzkomórkowej wynosił około 30 do 40 już po 1 godzinie po ekspozycji na kladrybinę.

Metabolizm

Metabolizm kladrybiny badano u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym po podaniu jednej tabletki 10 mg i jednej dawki dożylniej 3 mg. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, związek macierzysty kladrybiny był głównym składnikiem obecnym w osoczu i w moczu. Metabolit 2-chloroadenina był metabolitem o drugorzędym znaczeniu zarówno w osoczu, jak i w moczu, np. stanowiącym tylko $\leq 3\%$ ekspozycji na lek macierzysty w osoczu po podaniu doustnym. W osoczu i w moczu znaleziono tylko ilości śladowe innych metabolitów.

W układach wątrobowych *in vitro* obserwowano nieznaczny metabolizm kladrybiny (co najmniej 90% niezmięnionej kladrybiny).

Kladrybina nie jest istotnym substratem enzymów cytochromu P450 i nie wykazuje istotnego potencjału działania jako inhibitor enzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. Nie przewiduje się, aby inhibicja tych enzymów lub polimorfizm genetyczny (np. CYP2D6, CYP2C9 lub CYP2C19) prowadziły do klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę kladrybiny lub ekspozycję na kladrybinę. Kladrybina nie ma istotnego klinicznie działania indukującego na enzymy CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4.

Po dostaniu się do komórek docelowych kladrybina ulega fosforylacji do monofosforanu kladrybiny (Cd-AMP) przez DCK (i również przez kinazę deoksyguanozyny w mitochondriach). Cd-AMP ulega następnie fosforylacji do difosforanu kladrybiny (Cd-ADP) i trifosforanu kladrybiny (Cd-ATP). Defosforylacja i deaktywacja Cd-AMP jest katalizowana przez cytoplazmatyczną 5'-NTazę. W badaniu farmakokinetyki wewnątrzkomórkowej Cd-AMP i Cd-ATP u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową stężenie Cd-ATP wynosił w przybliżeniu połowę stężenia Cd-AMP.

Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania Cd-AMP wynosił 15 h. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania Cd-ATP wynosił 10 godzin.

Eliminacja

W oparciu o dane farmakokinetyczne populacji zebrane z różnych badań mediany eliminacji wynosiły 22,2 l/h dla klirensu nerkowego i 23,4 l/h dla klirensu pozanerkowego. Klirens nerkowy przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego, co wskazuje na aktywne wydzielanie kladrybiny przez kanalikuli nerkowe.

Pozanerkowa eliminacja kladrybiny (około 50%) składa się z nieznacznego metabolizmu wątrobowego i rozległej wewnątrzkomórkowej dystrybucji i zatrzymywania aktywnej pochodnej kladrybiny (Cd-ATP) w docelowym kompartmentcie wewnątrzkomórkowym (tzn. limfocytach), a następnie eliminacji wewnątrzkomórkowego Cd-ATP zgodnie z cyklem życiowym i drogami eliminacji tych komórek.

Szacowany końcowy okres półtrwania dla typowego pacjenta z populacyjnej analizy farmakokinetycznej wynosi około 1 dnia. Nie prowadzi to jednak do kumulacji leku po dawkowaniu raz na dobę, ponieważ taki okres półtrwania stanowi tylko małą część AUC.

Zależność od dawki i czasu

Po podaniu doustnym kladrybiny w zakresie dawek 3-20 mg C_{max} i AUC zwiększają się w sposób liniowo proporcjonalny do dawki, wskazując, że na wchłanianie nie mają wpływu procesy ograniczone szybkością lub pojemnością aż do dawki doustnej 20 mg.

Nie obserwowano kumulacji stężeń kladrybiny w osoczu po podaniu wielokrotnym. Nie było oznak zmiany pierwotnej farmakokinetyki kladrybiny w sposób zależny od czasu po podaniu wielokrotnym.

Specjalne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę kladrybiny u pacjentów w podeszłym wieku ani u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym, ani też u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Populacyjna analiza kinetyczna nie wykazała żadnego wpływu wieku (zakres 18-65 lat) ani płci na farmakokinetykę kladrybiny.

Zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że klirens nerkowy kladrybiny zależy od klirensu kreatyniny. W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną, obejmującą pacjentów z prawidłową czynnością nerek i z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, szacuje się, że całkowity klirens u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} = 60$ ml/min) zmniejszy się umiarkowanie, prowadząc do zwiększenia ekspozycji o 25%.

Zaburzenia czynności wątroby

Rola czynności wątroby w eliminacji kladrybiny jest uznawana za nieznaczną.

Interakcje farmakokinetyczne

Badanie dotyczące interakcji u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazało, że dostępność biologiczna 10 mg kladrybiny doustnej nie była zmieniona w przypadku jednoczesnego podawania z pantoprazolem.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczna ocena bezpieczeństwa farmakologicznego i toksykologicznego kladrybiny na modelach zwierzęcych odpowiednich dla oceny bezpieczeństwa stosowania kladrybiny nie przyniosła istotnych danych innych niż te przewidywane zgodnie z mechanizmem farmakologicznym kladrybiny. Głównymi narządami docelowymi zidentyfikowanymi w badaniach toksykologii po podaniu wielokrotnym drogami pozajelitowymi (dożylnie lub podskórnym) do 1 roku u myszy i małp były układy limfatyczny i krwiotwórczy. Innymi narządami docelowymi po dłuższym podawaniu (14 cykli) kladrybiny małpom drogą podskórną były nerki (kariomegalia nabłonka kanalików nerkowych), nadnercza (atrofia kory i zmniejszenie wakuolizacji), układ pokarmowy (atrofia błony śluzowej) i jądra. Wpływ na nerki obserwowano również u myszy.

Mutagenność

Kladrybina jest włączana do łańcuchów DNA oraz hamuje syntezę i naprawę DNA. Kladrybina nie indukowała mutacji genów u bakterii ani w komórkach ssaków, ale miała działanie klastogenne powodując uszkodzenie chromosomów w komórkach ssaków *in vitro* w stężeniu 17-krotnie większym niż oczekiwane klinicznie C_{max} . Klastogenność *in vivo* u myszy wykryto przy 10 mg/kg, co było najmniejszą badaną dawką.

Rakotwórczość

Potencjał rakotwórczy kladrybiny oceniano w długoterminowym 22-miesięcznym badaniu z podawaniem podskórnym u myszy i krótkoterminowym 26-tygodniowym badaniu z podawaniem drogą doustną u myszy transgeniczných.

- W długoterminowym badaniu rakotwórczości u myszy, największa zastosowana dawka wynosiła 10 mg/kg, której genotoksyczność potwierdzono testem mikrojądrowym u myszy (równowartość około 16-krotności oczekiwanej ludzkiej ekspozycji w oparciu o AUC u pacjentów przyjmujących maksymalną dawkę dobową 20 mg kladrybiny). U myszy nie obserwowano większej częstości występowania zaburzeń limfoproliferacyjnych ani innych rodzajów nowotworów (z wyjątkiem nowotworów gruczołu Hardera, głównie gruczolaków). Nowotwory gruczołów Hardera nie są uznawane za istotne klinicznie, ponieważ u ludzi nie występują porównywalne struktury anatomiczne.
- W krótkoterminowym badaniu rakotwórczości u myszy Tg rasH2 po zastosowaniu każdej dawki do 30 mg/kg na dobę (równowartość około 25-krotności oczekiwanej ludzkiej ekspozycji w oparciu o AUC u pacjentów przyjmujących maksymalną dawkę dobową 20 mg kladrybiny) nie obserwowano związanego z kladrybiną zwiększenia częstości występowania zaburzeń limfoproliferacyjnych ani innych rodzajów nowotworów.

Kladrybinę badano również w trwającym 1 rok badaniu na małpach z podaniem podskórnym. W badaniu nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zaburzeń limfoproliferacyjnych ani żadnych przypadków nowotworów.

Chociaż kladrybina może mieć potencjał genotoksyczny, długoterminowe dane uzyskane w badaniach na myszach i małpach nie potwierdzają istotnego wzrostu ryzyka rakotwórczości u ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Podczas gdy nie wykazano wpływu na płodność samic, funkcje rozrodcze lub stan ogólny potomstwa, wykazano, że kladrybina ma działanie letalne na zarodek po podaniu ciężarnym myszom i działanie teratogenne u myszy (również po podawaniu tylko samcom) i królików. Obserwowane działanie letalne na zarodek i teratogenne jest zgodne z mechanizmem farmakologicznym kladrybiny. W badaniu płodności samców myszy obserwowano zniekształcone płody z agenezją części przydatków dystalnie kości ramiennej i (lub) kości udowej. Częstość występowania zniekształconych płodów myszy w tym badaniu była w tym samym zakresie co samoistne występowanie amelii i fokomelii w tym szczepie myszy. Jednak uwzględniając genotoksyczność kladrybiny, nie można wykluczyć działania ze strony męskiego układu rozrodczego, związanego z możliwością zmian genetycznych różnicujących plemniki.

Kladrybina nie wpływała na płodność samców myszy, jednak obserwowanym wpływem na jądra była zmniejszona masa jąder i zwiększona liczba nieruchomych plemników. Zwyródnienie jąder i odwracalne zmniejszenie liczby plemników o szybkiej ruchliwości postępowej obserwowano również u małp. Histologicznie zwyródnienie jąder obserwowano tylko u jednego samca małpy w 1-roczytnym badaniu toksyczności podskórnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks (2-hydroksypropylo- β -cyklodekstryna)

Sorbitol

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z orientowanego poliamidu (OPA)/aluminium (Al)/polichlorku winylu (PVC) – aluminium (Al), zamknięty w tekturowym zasobniku i przymocowany w pudełku zewnętrznym zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Opakowania po 1, 4, 5, 6, 7 lub 8 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1212/001

EU/1/17/1212/002

EU/1/17/1212/003

EU/1/17/1212/004

EU/1/17/1212/005

EU/1/17/1212/006

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2017 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 kwietnia 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Mavenclad (kladrybina) w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić zawartość i format materiałów edukacyjnych, w tym media komunikacyjne, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, z właściwymi władzami krajowymi.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym Mavenclad jest wprowadzony do obrotu, wszyscy lekarze przepisujący i pacjenci, którym będzie przepisany produkt Mavenclad, otrzymają następujące materiały:

- Instrukcje dla lekarzy przepisujących
- Instrukcje dla pacjentów

Instrukcje dla lekarzy przepisujących powinny zawierać:

- Wprowadzenie do produktu Mavenclad, zawierające przypomnienie dla lekarza przepisującego o uwzględnieniu Instrukcji dla pacjentów podczas omawiania z pacjentem leczenia produktem Mavenclad, aby pomóc we wczesnej identyfikacji objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i ich odpowiednio wczesnym leczeniu;
- Schematy leczenia;
- Przypomnienie o starannym uwzględnieniu danych z monitorowania morfologii krwi i z badań przesiewowych w kierunku utajonych zakażeń przed rozpoczęciem leczenia;
- Przypomnienie o konieczności przeprowadzenia badań czynności wątroby i wzięcia pod uwagę uszkodzenia wątroby w wywiadzie przed rozpoczęciem leczenia;
- Wytyczne dotyczące monitorowania pacjenta podczas leczenia;
- Informacje o zapobieganiu ciąży.

Instrukcje dla pacjentów powinny zawierać wprowadzenie do leczenia produktem Mavenclad, jego działania niepożądane, potencjalne zagrożenia i informacje o zapobieganiu ciąży.

Instrukcje dla lekarzy przepisujących/pacjentów powinny zawierać informacje o następujących zagrożeniach:

- Ważne zidentyfikowane zagrożenia
 1. Ciężka limfopenia (stopnia ≥ 3), aby zapewnić przestrzeganie wymagań dotyczących badań hematologicznych i leczenia;
 2. Półpasiec, aby zapewnić świadomość objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na to zakażenie;
 3. Gruźlica, aby zwiększyć świadomość tego zagrożenia.;
 4. Uszkodzenie wątroby, aby wziąć pod uwagę uszkodzenie wątroby w wywiadzie pacjenta, aby uzyskać wyniki czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz zapewnić informacje na temat klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na ryzyko.

- Ważne potencjalne zagrożenia
 1. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML), zakażenia oportunistyczne (inne niż PLM i gruźlica) i ciężkie zakażenia, aby zapewnić świadomość objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na te zagrożenia;
 2. Nowotwory złośliwe, aby zwiększyć świadomość tego zagrożenia:
 - a. Pacjenci z aktualnie aktywnym nowotworem złośliwym nie mogą otrzymywać leczenia produktem Mavenclad;
 - b. Należy poinformować pacjentów o konieczności wykonania standardowego badania przesiewowego w kierunku nowotworu po leczeniu produktem Mavenclad;
 3. Teratogenność/negatywny wpływ na przebieg ciąży, aby zapewnić, aby pacjentki w wieku rozrodczym/partnerki pacjentów otrzymujących produkt Mavenclad:
 - a. otrzymały informacje przed rozpoczęciem leczeniem (składającym się z dwóch cykli leczenia, podawanych na początku dwóch kolejnych lat) w roku 1. i w roku 2.;
 - b. stosowały skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MAVENCLAD 10 mg tabletki
kladrybina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 10 mg kladrybiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

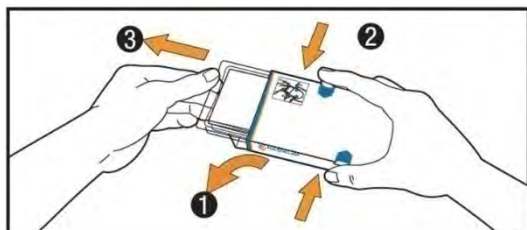
Zawiera sorbitol. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 tabletka
4 tabletki
5 tabletek
6 tabletek
7 tabletek
8 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Opakowanie z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci.



- 1 Otworzyć klapkę.
- 2 Nacisnąć i przytrzymać haczyki.
- 3 Wyciągnąć zasobnik aż do zatrzymania.

Nacisnąć (tekst odnosi się do dwóch haczyków, które należy nacisnąć, aby otworzyć)

Należy dodać kod QR www.mavenclad-instructions.com

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1212/001 - 1 tabletka
EU/1/17/1212/002 - 4 tabletki
EU/1/17/1212/003 - 5 tabletek
EU/1/17/1212/004 - 6 tabletek
EU/1/17/1212/005 - 7 tabletek
EU/1/17/1212/006 - 8 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

mavenclad

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

TEKTUROWY ZASOBNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MAVENCLAD 10 mg tabletki
kladrybina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cladribine 10 mg

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

MAVENCLAD 10 mg tabletki kladrybina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest MAVENCLAD i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku MAVENCLAD
3. Jak przyjmować MAVENCLAD
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać MAVENCLAD
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest MAVENCLAD i w jakim celu się go stosuje

MAVENCLAD zawiera substancję czynną kladrybinę. Jest to substancja cytotoksyczna (niszcząca komórki), działająca głównie na limfocyty, komórki układu immunologicznego, które uczestniczą w procesie zapalnym.

MAVENCLAD jest stosowany w leczeniu **stwardnienia rozsianego u osób dorosłych**. Stwardnienie rozsiane jest chorobą, w której proces zapalny niszczy ochronną osłonę otaczającą nerwy.

Wykazano, że leczenie lekiem MAVENCLAD zmniejsza liczbę zaostrzeń objawów i spowalnia rozwój niepełnosprawności.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku MAVENCLAD

Kiedy nie przyjmować leku MAVENCLAD

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na **kladrybinę** lub którykolwiek z **pozostałych składników** tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent jest **nosicielem HIV**, czyli jest zakażony ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV),
- jeśli pacjent choruje na aktywną gruźlicę lub zapalenie wątroby,

- jeśli pacjent ma **osłabiony układ odpornościowy** z powodu stanów chorobowych lub z powodu **przyjmowania innych leków osłabiających układ odpornościowy** albo zmniejszających wytwarzanie krwinek w **szpiku kostnym**. Należą do nich:
 - cyklosporyna, cyklofosfamid i azatiopryna (stosowane po przeszczepie narządu do zapobiegania odrzucenia przeszczepionego narządu),
 - metotreksat (stosowany w leczeniu takich chorób jak łuszczyca lub reumatoidalne zapalenie stawów),
 - długotrwale przyjmowane kortykosteroidy (stosowane w celu zmniejszenia stanu zapalnego, np. w astmie).
 Patrz również „MAVENCLAD a inne leki”,
- jeśli pacjent ma aktywną złośliwą chorobę nowotworową,
- jeśli u pacjenta występuje **umiarkowana lub ciężka choroba nerek**,
- jeśli pacjentka jest **w ciąży** lub **karmi piersią** (patrz również „Ciąża i karmienie piersią”).

W razie wątpliwości, czy u pacjenta występuje którakolwiek z wymienionych powyżej sytuacji, **nie należy** przyjmować leku MAVENCLAD i należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku MAVENCLAD należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Analizy krwi

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent będzie miał wykonane badania krwi w celu sprawdzenia, czy pacjent może przyjmować MAVENCLAD. Lekarz zleci wykonanie badania krwi w czasie i po leczeniu w celu sprawdzenia, czy pacjent może kontynuować przyjmowanie leku MAVENCLAD i czy nie występują powikłania leczenia.

Zakażenia

Przed rozpoczęciem stosowania leku MAVENCLAD pacjent będzie miał wykonane badania w celu sprawdzenia, czy nie występują u niego zakażenia. Ważne jest, aby porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent podejrzewa u siebie zakażenie. Mogłyby być one ciężkie i potencjalnie nawet zagrażające życiu. Objawami zakażenia mogą być gorączka, obolałość, ból mięśni, ból głowy, ogólne złe samopoczucie lub zażółcenie oczu. Lekarz może opóźnić leczenie lub przerwać je, aż do ustąpienia zakażenia.

Półpasiec

W razie potrzeby pacjent będzie zaszczepiony przeciw półpaścowi przed rozpoczęciem leczenia. Konieczne będzie odczekanie 4-6 tygodni, aż szczepionka zacznie działać. **Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy półpaśca**, częstego powikłania po zastosowaniu leku MAVENCLAD (patrz punkt 4), co może wymagać specjalnego leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Jeśli pacjent uważa, że **stwardnienie rozsiane ulega pogorszeniu** lub jeśli pacjent **zauważy jakiegokolwiek nowe objawy**, na przykład zmiany nastroju lub zachowania, zaniki pamięci, trudności z mówieniem i porozumiewaniem się, **należy jak najszybciej omówić to z lekarzem**. Mogą to być objawy rzadkiego zaburzenia pracy mózgu spowodowanego zakażeniem, zwanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). PML jest poważną chorobą, mogącą prowadzić do ciężkiego upośledzenia lub zgonu.

Chociaż nie obserwowano PML podczas leczenia lekiem MAVENCLAD, środkiem ostrożności **może być badanie MRI głowy** (badanie metodą rezonansu magnetycznego) przed rozpoczęciem leczenia.

Nowotwór złośliwy

Obserwowano pojedyncze przypadki nowotworów złośliwych u pacjentów, którzy otrzymywali kładrybinę w badaniach klinicznych. Należy omówić z lekarzem, jeśli u pacjenta występowała złośliwa choroba nowotworowa w przeszłości. Lekarz podejmie decyzję o najlepszych możliwościach leczenia pacjenta. Jako środek ostrożności pacjent powinien stosować się do standardowych zaleceń odnośnie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Choroby wątroby

Lek MAVENCLAD może powodować choroby wątroby. **Przed rozpoczęciem przyjmowania leku MAVENCLAD należy omówić to z lekarzem, jeśli pacjent ma lub miał chorobę wątroby. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi jeden lub więcej z następujących objawów:** nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, brak apetytu, zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka) lub ciemne zabarwienie moczu. Mogą to być objawy ciężkiej choroby wątroby.

Zapobieganie ciąży

Pacjenci i pacjentki muszą stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce. Jest to ważne, ponieważ lek MAVENCLAD może poważnie zaszkodzić dziecku.

Patrz również „Ciąża i karmienie piersią”.

Przetoczenia krwi

Jeśli pacjent wymaga przetoczenia krwi, należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku MAVENCLAD. Może być konieczne napromieniowanie krwi w celu zapobiegnięcia powikłaniom.

Zmiana leczenia

Jeśli pacjent zmienia inne leczenie stwardnienia rozsianego na lek MAVENCLAD, przed rozpoczęciem leczenia lekarz sprawdzi, czy liczba krwinek (limfocytów) jest w normie.

Należy omówić to z lekarzem jeśli pacjent zmienia leczenie lekiem MAVENCLAD na inne leczenie stwardnienia rozsianego. Działania na układ odpornościowy mogą się nakładać.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku MAVENCLAD nie jest zalecane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ lek nie był badany w tej grupie wiekowej.

MAVENCLAD a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy rozpoczynać stosowania leku MAVENCLAD razem z innymi lekami osłabiającymi układ odpornościowy albo zmniejszającymi wytwarzanie krwinek w szpiku kostnym. Należą do nich:

- cyklosporyna, cyklofosfamid i azatiopryna (stosowane po przeszczepie narządu do zapobiegania odrzucenia przeszczepionego narządu),

- metotreksat (stosowany w leczeniu takich chorób jak łuszczyca lub reumatoidalne zapalenie stawów),
- długotrwale przyjmowane kortykosteroidy (stosowane w celu zmniejszenia stanu zapalnego, np. w astmie). Kortykosteroidy można stosować przez krótki czas, jeśli zostanie to zalecone przez lekarza.

Nie należy stosować leku MAVENCLAD razem z innymi lekami w leczeniu stwardnienia rozsianego, chyba że lekarz wyraźnie zalecił.

Nie należy przyjmować leku MAVENCLAD w tym samym czasie co inne leki. Przerwa między przyjęciem leku MAVENCLAD i innych leków przyjmowanych doustnie powinna wynosić **co najmniej 3 godziny**. MAVENCLAD zawiera hydroksypropylobetadeks, który może wchodzić w interakcje z innymi lekami w żołądku.

Należy omówić z lekarzem, jeśli pacjent jest leczony lub był leczony:

- lekami mogącymi wpływać na krwinki (na przykład karbamazepiną, stosowaną w leczeniu padaczki). Może być konieczne ściślejsze monitorowanie stanu pacjenta przez lekarza,
- niektórymi rodzajami szczepionek (szczepionki żywe i żywe atenuowane). Jeśli pacjent był szczepiony w ciągu ostatnich 4-6 tygodni, konieczne jest odroczenie leczenia lekiem MAVENCLAD. Pacjent nie może otrzymywać takich szczepionek w czasie leczenia lekiem MAVENCLAD. Zanim pacjent będzie mógł otrzymać szczepionkę, układ odpornościowy musi się zregenerować, co potwierdzą badania krwi,
- dilazepem, nifedypiną, nimodypiną, rezerpiną, cylostazolem lub sulindakiem (stosowanymi do leczenia serca, wysokiego ciśnienia krwi, chorób naczyniowych lub stanu zapalnego), albo eltrombopagiem (stosowanym w leczeniu stanów związanych z krwawieniem). Lekarz powie pacjentowi, co powinien zrobić, jeśli musi przyjmować takie leki,
- ryfampicyną (stosowaną w leczeniu określonych rodzajów zakażenia), ziołem dziurawca (stosowanym w leczeniu depresji) lub kortykosteroidami (stosowanymi w tłumieniu stanu zapalnego). Lekarz powie pacjentowi, co powinien zrobić, jeśli musi przyjmować takie leki.

Ciąża i karmienie piersią

Nie przyjmować leku MAVENCLAD, jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Jest to ważne, ponieważ MAVENCLAD może poważnie zaszkodzić dziecku.

Konieczne jest stosowanie **skutecznych metod antykoncepcji** w celu zapobiegania ciąży w czasie leczenia lekiem MAVENCLAD i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę po upływie ponad 6 miesięcy od ostatniej dawki w 1. roku, nie przewiduje się żadnego zagrożenia bezpieczeństwa, ale będzie to oznaczało, że nie będzie mogła być leczona lekiem MAVENCLAD w okresie ciąży.

Mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży u partnerki, podczas leczenia lekiem MAVENCLAD i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce.

Lekarz poinformuje pacjenta o odpowiednich metodach antykoncepcji.

Nie przyjmować leku MAVENCLAD podczas karmienia piersią. Jeśli lekarz uzna, że MAVENCLAD jest niezbędny pacjentce, zaleci przerwanie karmienia piersią w czasie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień po ostatniej dawce.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, aby lek MAVENCLAD wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

MAVENCLAD zawiera sorbitol

Lek zawiera 64 mg sorbitolu w każdej tabletkce.

3. Jak przyjmować MAVENCLAD

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Cykl leczenia

Pacjent otrzyma lek MAVENCLAD w **dwóch cyklach leczenia** przez **2 lata**.

Każdy cykl składa się z **2 tygodni leczenia**, z zachowaniem miesięcznego odstępu między nimi na początku każdego roku leczenia.

Tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzyma 1 lub 2 tabletki na dobę (patrz tabela 1).

Przykład: jeśli pacjent rozpoczyna leczenie w połowie kwietnia, przyjmie tabletki w poniższy sposób.

Tabela 1

Rok 1		Rok 2	
1 tydzień leczenia	1 lub 2 tabletki na dobę przez 4 lub 5 dni, połowa kwietnia	1 tydzień leczenia	1 lub 2 tabletki na dobę przez 4 lub 5 dni, połowa kwietnia
2 tydzień leczenia	1 lub 2 tabletki na dobę przez 4 lub 5 dni, połowa maja	2 tydzień leczenia	1 lub 2 tabletki na dobę przez 4 lub 5 dni, połowa maja

Zanim pacjent rozpocznie cykl leczenia, lekarz zleci wykonanie badania krwi, aby sprawdzić, czy liczba limfocytów (rodzaju białych krwinek) znajduje się w dopuszczalnym zakresie. Jeśli tak nie będzie, leczenie zostanie odroczone.

Po zakończeniu 2 cykli leczenia w ciągu 2 lat, lekarz będzie kontynuował obserwację stanu zdrowia pacjenta przez kolejne 2 lata, w których nie jest konieczne przyjmowanie leku.

Dawka

1. Lekarz przepisze pacjentowi odpowiednią liczbę tabletek na każdy tydzień leczenia, na podstawie masy ciała pacjenta, jak przedstawiono w tabeli 2.
2. Pacjent będzie potrzebować jedno lub więcej opakowań w celu zapewnienia odpowiedniej liczby tabletek.
3. Po otrzymaniu zapasu leku, pacjent powinien sprawdzić, czy posiada odpowiednią liczbę tabletek.
4. W lewej kolumnie tabeli poniżej należy znaleźć wiersz odpowiadający masie ciała pacjenta (w kg), a następnie sprawdzić liczbę tabletek, która powinna znajdować się w opakowaniu (opakowaniach) na rozpoczynający się tydzień leczenia.
5. Jeśli liczba tabletek w opakowaniu (opakowaniach) różni się od liczby przypisanej do danej masy ciała pacjenta w tabeli poniżej, należy porozmawiać z lekarzem.
6. Należy zwrócić uwagę, że dla niektórych zakresów masy ciała liczba tabletek w poszczególnych tygodniach leczenia może być różna.

Przykład: jeśli pacjent waży 85 kg i ma rozpocząć 1. tydzień leczenia, otrzyma 8 tabletek.

Tabela 2

Masa ciała pacjenta	Liczba przyjmowanych tabletek			
	Cykl leczenia rok 1		Cykl leczenia rok 2	
	1 tydzień leczenia	2 tydzień leczenia	1 tydzień leczenia	2 tydzień leczenia
poniżej 40 kg	Lekarz poinformuje pacjenta jaką liczbę tabletek należy przyjąć			
40 do poniżej 50 kg	4	4	4	4
50 do poniżej 60 kg	5	5	5	5
60 do poniżej 70 kg	6	6	6	6
70 do poniżej 80 kg	7	7	7	7
80 do poniżej 90 kg	8	7	8	7
90 do poniżej 100 kg	9	8	9	8
100 do poniżej 110 kg	10	9	10	9
110 kg i powyżej	10	10	10	10

Jak przyjmować lek

Tabletkę (tabletki) przyjmować codziennie, w przybliżeniu o tej samej porze. Należy je połknąć, popijając wodą i bez rozgryzania. Nie jest konieczne przyjmowanie tabletek w porze posiłków. Można je przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.

Należy przeczytać „Instrukcję krok po kroku” znajdującą się na końcu tej ulotki dla pacjenta, w jaki sposób postępować z opakowaniem z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i jak przyjmować tabletki zawarte w opakowaniu.

Ważne

- Przed wyjęciem tabletki (tabletek) ręce muszą być suche.
- Tabletkę (tabletki) należy wyjąć z blistra i natychmiast połknąć.
- Nie pozostawiać tabletki (tabletek) wyjętych z opakowania, na przykład na stole, ani nie dotykać tabletki przez czas dłuższy niż wymagany do przyjęcia dawki.
- Jeśli tabletkę została położona na jakiegokolwiek powierzchni lub jeśli złamie się i pokruszone kawałki wypadną z blistra, należy koniecznie dokładnie umyć powierzchnię kontaktu z lekiem.
- Należy dokładnie umyć ręce po dotykaniu tabletek.
- W przypadku zgubienia tabletki należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady.

Czas trwania tygodnia leczenia

W zależności od całkowitej liczby tabletek przepisanych pacjentowi, należy przyjmować je przez 4 lub 5 dni w każdym tygodniu leczenia.

Tabela 3 pokazuje, ile tabletek (1 lub 2 tabletki) należy przyjmować każdego dnia. Jeśli dawka dobową to 2 tabletki, należy przyjąć je w tym samym czasie.

Przykład: jeśli pacjent musi przyjąć 8 tabletek, przyjmuje **2 tabletki** dnia 1, dnia 2, dnia 3, **1 tabletkę** dnia 4 i dnia 5.

Tabela 3

Całkowita liczba tabletek na tydzień leczenia	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	Dzień 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku MAVENCLAD

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana liczby tabletek należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje, czy pacjent musi przerwać leczenie czy nie.

Istnieje ograniczone doświadczenie w przedawkowaniu leku MAVENCLAD. Wiadomo, że im więcej leku pacjent przyjmuje, tym mniej limfocytów może występować w jego organizmie, co prowadzi do limfopenii (patrz punkt 4).

Pominięcie przyjęcia leku MAVENCLAD

W przypadku pominięcia dawki i przypomnienia sobie tego samego dnia, w którym miała być przyjęta	W przypadku pominięcia dawki i nieprzypomnienia sobie aż do następnego dnia
Przyjąć pominiętą dawkę tego dnia.	Nie przyjmować pominiętej dawki razem z następną dawką według schematu. Przyjąć pominiętą dawkę następnego dnia i zwiększyć liczbę dni w danym tygodniu leczenia.

Przykład: Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę dnia 3 i nie przypomni sobie o niej do dnia 4, dawkę z dnia 3 należy przyjąć dnia 4 i zwiększyć całkowitą liczbę dni w tygodniu leczenia o 1 dzień. Jeśli pacjent zapomni 2 kolejne dawki (na przykład dawki dnia 3 i dnia 4), należy przyjąć pominięte dawki przez następne 2 dni, a następnie wydłużyć tydzień leczenia o 2 dni.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być lub stać się poważne

Limfopenia i półpasiec (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

Najważniejszym działaniem niepożądanym jest zmniejszenie liczby krwinek białych, tak zwanych limfocytów (**limfopenia**), które jest bardzo częste i może być ciężkie. Limfopenia może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń. Zakażeniem często obserwowanym podczas stosowania leku MAVENCLAD jest **półpasiec**.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią objawy półpaśca, takie jak „pas” silnego bólu i pęcherzykowej wysypki, zazwyczaj po jednej stronie tułowia lub twarzy. Innymi objawami może być ból głowy, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub świąd skóry w zakażonym obszarze, ogólne złe samopoczucie lub gorączka we wczesnych etapach zakażenia.

Konieczne jest leczenie półpaśca i może być konieczne przerwanie leczenia lekiem MAVENCLAD, aż do ustąpienia zakażenia.

Choroby wątroby (niezbyt często - mogą występować z częstością do 1 na 100 osób)

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią objawy takie jak nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, brak apetytu, zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka) lub ciemne zabarwienie moczu. Konieczne może być zaprzestanie lub przerwanie leczenia lekiem MAVENCLAD.

Inne możliwe działania niepożądane

Częste (mogą występować z częstością do 1 na 10 osób)

- opryszczka na wardze,
- wysypka,
- wypadanie włosów,
- zmniejszenie liczby pewnych białych krwinek (neutrofili),
- reakcje alergiczne, w tym świąd, pokrzywka, wysypka i obrzęk warg, języka lub twarzy.

Bardzo rzadkie (mogą występować z częstością do 1 na 10 000 osób)

- gruźlica.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać MAVENCLAD

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na tekturowym zasobniku i pudełku po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera MAVENCLAD

- Substancją czynną leku jest kladrybina. Każda tabletkę zawiera 10 mg kladrybiny.
- Pozostałe składniki to hydroksypropylobetadeks, sorbitol i magnezu stearynian.

Jak wygląda lek MAVENCLAD i co zawiera opakowanie

Tabletki MAVENCLAD są białe, okrągłe, obustronnie wypukłe z wytłoczonym oznakowaniem „C” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie. Każde opakowanie zawiera 1, 4, 5, 6, 7 lub 8 tabletek w blistrze, zamkniętym w tekturowym zasobniku i umieszczonym w pudełku z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

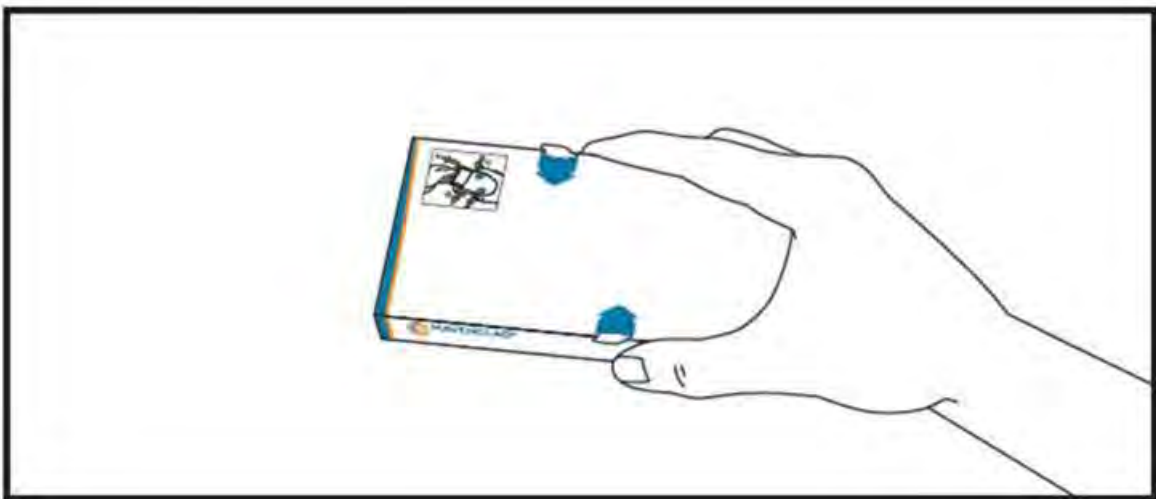
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja „krok po kroku” przyjmowania tabletek MAVENCLAD 10 mg

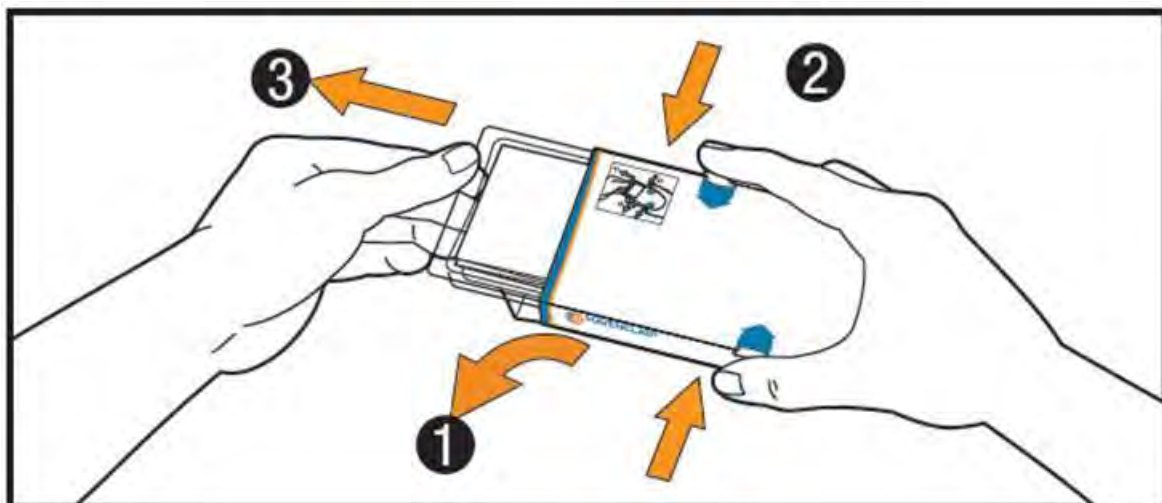
MAVENCLAD jest zapakowany w pudełko z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, które należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Należy zapoznać się z poniższą instrukcją „krok po kroku”, jak postępować z opakowaniem i przyjmować tabletki MAVENCLAD. Należy sprawdzić, ile tabletek zawiera opakowanie. Szczegółowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.



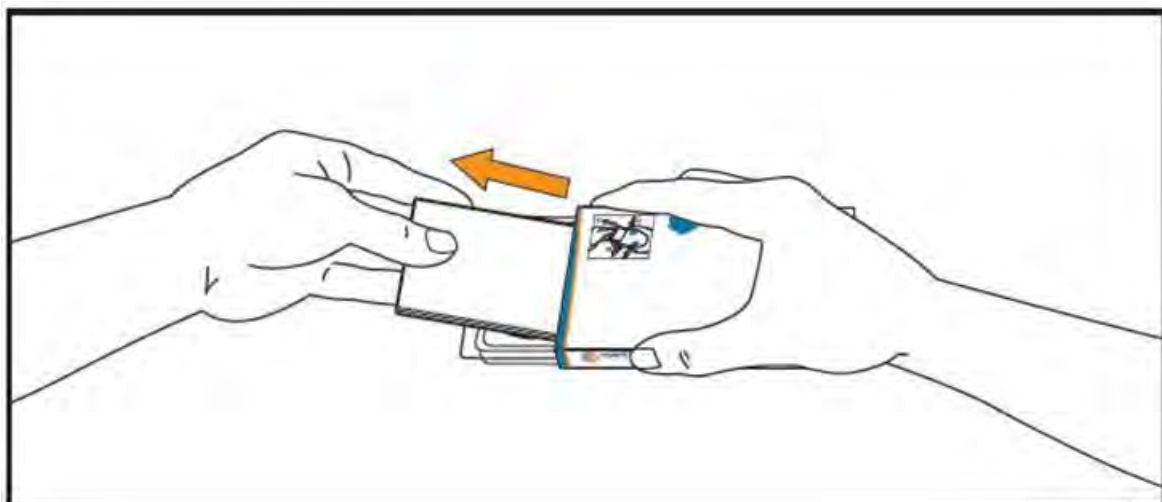
1. Przed przyjęciem tabletki (tabletek) przygotować szklankę wody i upewnić się, że ręce są czyste i suche.



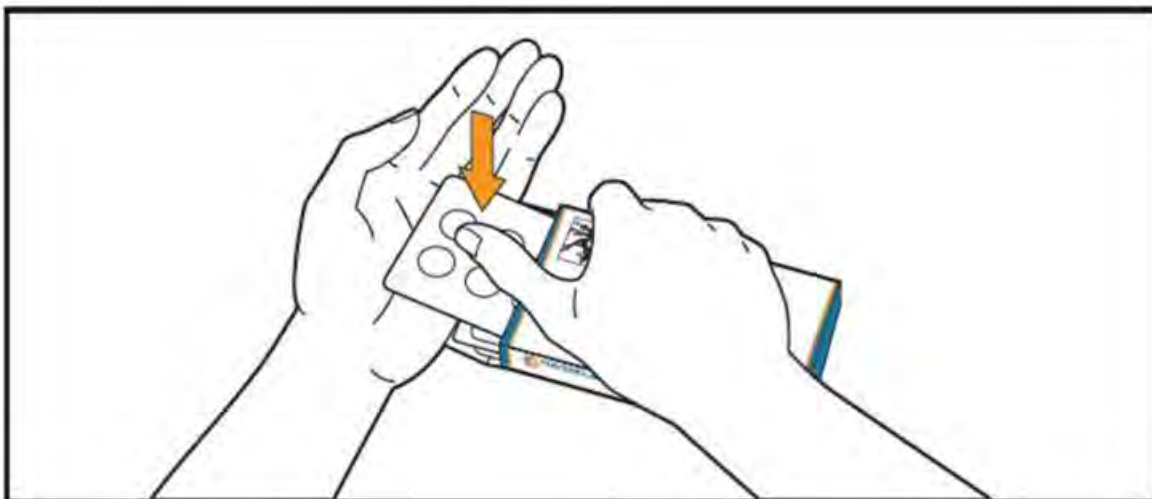
2. Podnieść pudełko stroną z instrukcjami otwarcia skierowaną do góry.



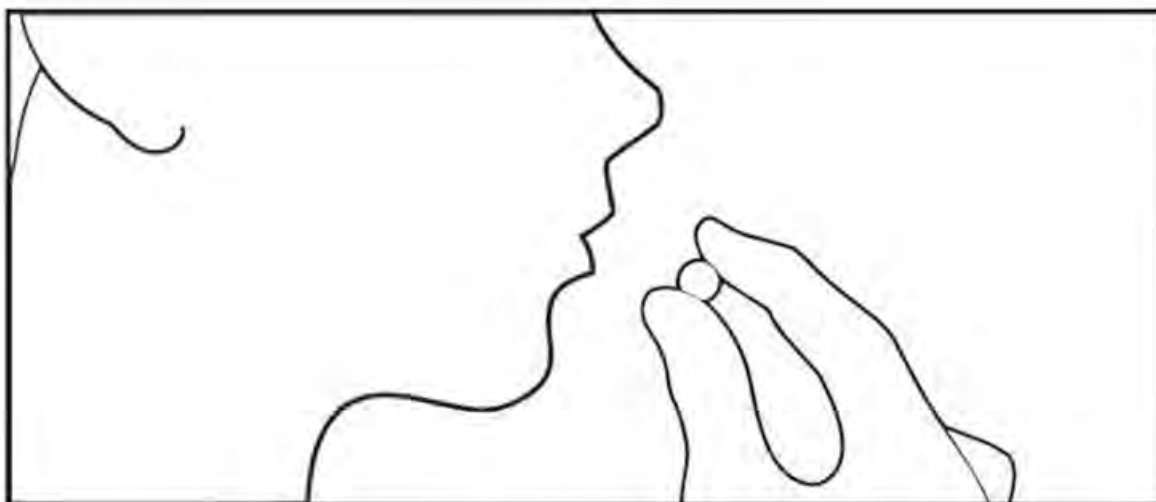
3. (1) Otworzyć klapkę na lewym końcu.
 (2) Palcem wskazującym i kciukiem wcisnąć jednocześnie haczyki po bokach pudełka i trzymać je wciśnięte.
 (3) Wyciągnąć zasobnik aż do zatrzymania. **Ostrzeżenie:** Nie wyjmować zasobnika z pudełka.



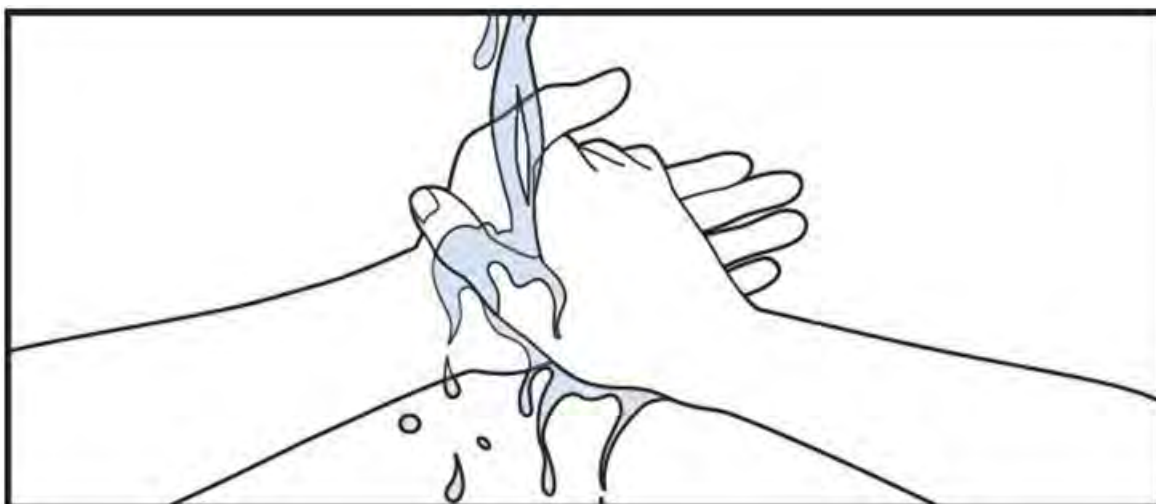
4. Wyjąć ulotkę dla pacjenta z zasobnika. Pacjent powinien przeczytać całą ulotkę dla pacjenta i tę instrukcję „krok po kroku” oraz przechowywać obie w bezpiecznym miejscu.



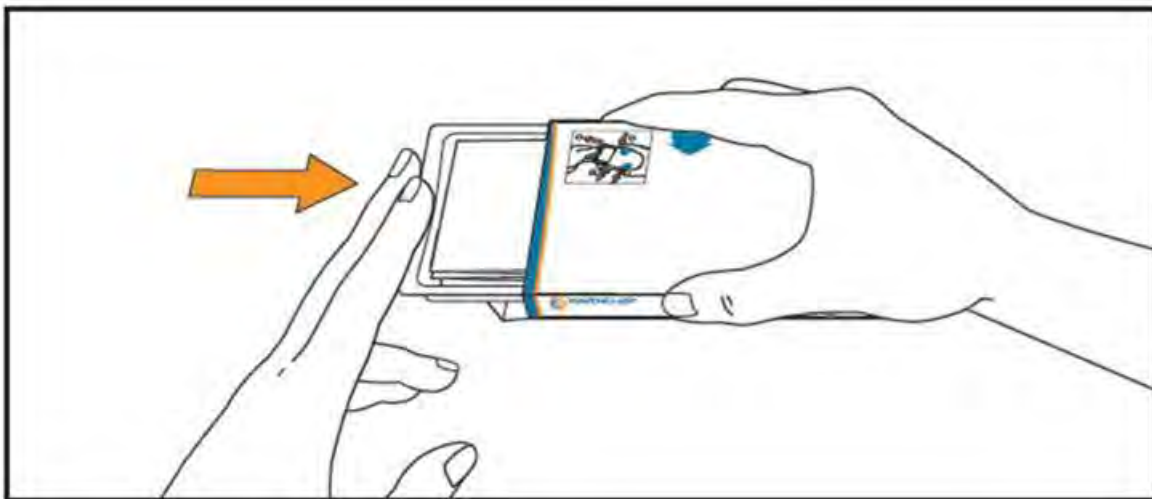
5. Unieść blister poprzez wepchnięcie palca przez otwór w zasobniku. Umieścić dłoń pod blistrem i wyjąć 1 lub 2 tabletki zgodnie z przepisaną dawką.



6. Tabletkę (tabletki) należy połykać, popijając wodą. Tabletki należy połykać w całości, nie rozgryzać ani nie pozwolić na rozpuszczenie się w ustach. Należy ograniczać kontakt ze skórą. Unikać dotykania nosa, oczu i innych części ciała.



7. Należy dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.



8. Wsunąć zasobnik z powrotem do pudełka. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Tabletki trzymać w blistrze aż do następnej dawki. Nie wyjmować tabletek z blistra. Nie przechowywać tabletek w innym pojemniku.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących kładrybiny (stwardnienie rozsiane), wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących przenikania kładrybiny do mleka ludzkiego, pochodzących z piśmiennictwa, PRAC uważa, że przenikanie kładrybiny do mleka ludzkiego jest przynajmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających kładrybinę (stwardnienie rozsiane).

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kładrybiny (stwardnienie rozsiane) CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną kładrybinę (stwardnienie rozsiane) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.