

Skrócona informacja o leku MAVENCLAD® 10 mg, tabletki. Skład Każda tabletką zawiera 10 mg kładrybiny. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** każda tabletką zawiera 64 mg sorbitolu. **Postać farmaceutyczna** Tabletką. Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 8,5 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „C” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie. **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). **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 kładrybiną w roku 3. i 4. 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 kładrybiną. **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 kładrybiny u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg.

Tabela 1 Dawka kładrybiny na tydzień leczenia w zależności od masy ciała pacjenta w każdym roku leczenia			
Zakres masy ciała	Dawka w mg (liczba tabletek) na tydzień leczenia		
	kg	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 kładrybiny 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 kładrybiny zaleca się, aby podawanie jakiegokolwiek innego doustnego produktu leczniczego odbywało się w odstępie co najmniej 3 godzin od przyjęcia produktu MAVENCLAD. 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. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu kładrybina jest przeciwwskazana u tych pacjentów. **Zaburzenia czynności wątroby** Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Chociaż znaczenie czynności wątroby w eliminacji kładrybiny jest uznawane jako nieistotne, ze względu na brak danych nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. 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 polykając bez gryzienia. Tabletki można przyjmować niezależnie od spożywanych posiłków. Tabletki nie są powlekane, dlatego konieczne jest ich pokknięcie natychmiast po wyjęciu z blistera. Nie wolno ich pozostawiać wyjętych z opakowania ani dotykać przez czas dłuższy niż wymagany do przyjęcia dawki. Jeśli tabletką leżała na jakiejś powierzchni, lub jeśli przełamana albo pokruszona tabletką wypadła z blistera, należy koniecznie dokładnie umyć powierzchnię kontaktu z produktem leczniczym. Podczas dotykania tabletek ręce pacjenta muszą być suche, a potem należy je koniecznie dokładnie umyć. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Aktywne przewlekłe zakażenie (gruźlica lub zapalenie wątroby). Rozpoczęcie leczenia kładrybiną u pacjentów z obniżoną odpornością, w tym u pacjentów aktualnie otrzymujących leczenie immunosupresyjne lub mielosupresyjne. Aktywna złośliwa choroba nowotworowa. Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min). Ciąża i karmienie piersią. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** **Obserwacja hematologiczna** Mechanizm działania kładrybiny jest ściśle związany ze zmniejszeniem liczby limfocytów. Wpływ na liczbę limfocytów jest zależny od dawki. W badaniach klinicznych obserwowano również zmniejszenie liczby neutrofilii, 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 kładrybiny przed lub jednocześnie z innymi substancjami wpływającymi na profil hematologiczny. Liczbę limfocytów należy oznaczać: 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/mm³, należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości. Odnośnie decyzji dotyczących leczenia w oparciu o liczbę limfocytów pacjenta. **Zakażenia** Kładrybina może zmniejszać odpowiedź immunologiczną organizmu i może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń. Przed rozpoczęciem stosowania kładrybiny należy wykluczyć zakażenie HIV, aktywną gruźlicę i aktywne zapalenie wątroby. Mogą się uaktywnić tajone zakażenia, w tym gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby. Z tego powodu należy przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku utajonych zakażeń, zwłaszcza gruźlicę 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 kładrybiny 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 kładrybiną 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 kładrybinę. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się poniżej 200 komórek/mm³, należy rozważyć profilaktykę przeciw opryszczce, zgodnie ze standardową praktyką podczas limfopenii stopnia 4. Pacjentów z liczbą limfocytów poniżej 500 komórek/mm³ należy aktywnie obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zakażenia, zwłaszcza półpasiec. Jeśli pojawiają się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, należy rozpocząć leczenie przeciwzakażne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Można rozważyć przerwanie lub opóźnienie stosowania produktu MAVENCLAD aż do całkowitego ustąpienia zakażenia. Wśród pacjentów otrzymujących kładrybinę 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 kładrybiną przed rozpoczęciem leczenia tabletkami z kładrybiną 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 kładrybiną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Produkt MAVENCLAD jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z aktywnymi nowotworami złośliwymi. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z uprzednio występującym nowotworem złośliwym należy przeprowadzić indywidualną ocenę korzyści do ryzyka. Pacjentom leczonym kładrybiną 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 spółdenia dziecka należy udzielić informacji o możliwości poważnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym muszą zapobiegać ciąży poprzez stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia kładrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki. W czasie leczenia kładrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, leczeni mężczyźni muszą stosować odpowiednie środki, by zapobiec ciąży z swoich partnerek. Transfuzje krwi U pacjentów wymagających przetoczenia krwi, przed podaniem zalecane jest namropienianie 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. W przypadku zmiany leczenia z innego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego należy na wstępie wykonać badanie MRI. **Zaburzenia czynności wątroby** Chociaż znaczenie czynności wątroby w eliminacji kładrybiny jest uznawane jako nieistotne, ze względu na brak danych stosowanie kładrybiny nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>6 według skali Childa-Pugha) **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. **Działania niepożądane** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania** Działaniami niepożądanymi o największym znaczeniu klinicznym są limfopenia (25,6%) i półpasiec (3%). 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. **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych** Działania niepożądane przedstawione poniżej pochodzą z danych zbiorczych, uzyskanych w trakcie badań klinicznych w leczeniu stwardnienia rozsianego, w których kładrybina 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 (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** Często: opryszczka wargowa, półpasiec skóry. Bardzo rzadko: gruźlica. **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 naczyńioruchowego. **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 kładrybiny 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 kładrybiny 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 kładrybiną oraz ściśle przestrzeganie kryteriów rozpoczęcia i kontynuacji leczenia kładrybiną. **Nowotwory złośliwe** W badaniach klinicznych i podczas długoterminowej obserwacji pacjentów leczonych kładrybiną w całkowitej dawce doustnej wynoszącej 3,5 mg na 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]). **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. Przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy przekraczało zwykle 5-krotnie 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 **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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. **Podmiot odpowiedzialny** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Holandia. **Numery pozwoleń wydane przez Komisję Europejską (KE)** EU/11/17/1212/001, EU/11/17/1212/002, EU/11/17/1212/004. **Lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Przed przepisaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Informacji udziela podmiot prowadzący reklamę na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego** Merck Sp. z o.o., tel. + 48 22 53 59 700, faks: +48 22 53 59 703; www.merck.pl.

Zgłaszanie działań niepożądanych: drug.safety.easterneurope@merckgroup.com; Informacja medyczna: medinfo_pl@merckgroup.com

MAVENCLAD® 10 mg, *Cena hurtowa brutto/wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 1 tabletką: 9 812,50 PLN/produkt bezpłatny; 4 tabletki: 39 250,01 PLN/produkt bezpłatny; 6 tabletek: 58 875,01 PLN/produkt bezpłatny, refundowany w ramach programu lekowego: B.29 – Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane.*

*Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r

Na podstawie ChPL 04/2022