O přípravku MAVENCLAD®

(kladribin tablety)

- **MAVENCLAD® představuje první pulzní perorální léčbu** pro dospělé pacienty s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod.[1]
- **Kladribin je hrazen u pacientů s relabující-remitentní roztroušenou sklerózou (RRRS)** se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu, v rozsahu maximálně 2 ročních léčebných cyklů. Při intoleranci nebo nežádoucích účincích této léčivé látky je možné pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou druhé linie léčby RRRS. Léčba kladribinem není hrazena pacientům s absolutní hraniční hodnotou EDSS skóre nad 5,5. Léčba kladribinem není dále hrazena, pokud pacient neodpovídá na léčbu, například při dvou těžkých relapsech za rok nebo při trvalé progresi v Expanded Disability Status Scale (zvýšení EDSS během 12 měsíců mimo ataku o 1, pokud předchozí EDSS bylo 4,5 a více, nebo při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS nad 6,5).

V čem spočívají potenciální přínosy přípravku MAVENCLAD®?

Na základě dat z klinických hodnocení bylo pro přípravek MAVENCLAD® prokázáno následující:

ÚČINNOST

MAVENCLAD® je léčba ovlivňující průběh onemocnění (DMD), která s vysokou účinností potlačuje klinickou a MRI aktivitu u pacientů s RS. Při dávkování v pulzech představujících 20 dní užívání tablet **v průběhu dvou let léčby v klinické studii téměř polovina pacientů dosáhla stavu bez projevů onemocnění.**[1-4]

MECHANISMUS PŮSOBENÍ (MOA)

MAVENCLAD® způsobuje redukci B a T lymfocytů s následnou **selektivní obnovou získané imunity při minimálním vlivu na vrozenou obranyschopnost.** Bylo prokázáno, že tento přípravek vyvolává selektivní a přechodnou redukci lymfocytů, následovanou jejich obnovou s charakteristickou dynamikou v jednotlivých subpopulacích lymfocytů.[1, 3, 5-9]

MONITOROVÁNÍ A PLÁNOVÁNÍ TĚHOTENSTVÍ

MAVENCLAD® má dobře charakterizovaný profil bezpečnosti a nevyžaduje náročné sledování a kontroly. **Těhotenství lze začít plánovat 6 měsíců po užití poslední dávky ve druhém léčebném roce.**[1,22]

Jaké máme klinické důkazy pro MAVENCLAD®?

Používání přípravku MAVENCLAD® při RS je podloženo více než 12 lety klinických zkušeností.[3,4,10-14] Do klinického programu bylo zařazeno více než 2 tisíce pacientů, což znamená více než 10 tisíc pacientoroků zkušeností.[3, 12, 14-17]

Přípravek MAVENCLAD® **má dobře popsaný bezpečnostní profil. Prostřednictvím bezpečnostního registru byly do srpna 2017 získány zkušenosti za posledních 8 let, aniž by byly hlášeny jakékoliv případy PML nebo rizika sekundárních autoimunitních onemocnění.**[1, 14]

Po 2 letech...

~4 z 5*
bez relapsů

~9 z 10*
bez progrese invalidity

~1 ze 2*
bez známek aktivity onemocnění (NEDA-3)

Po 4 letech...

~7 z 10*
nadále bez relapsů

**Pacienti léčení přípravkem MAVENCLAD® 3,5 mg/kg v klinickém hodnocení CLARITY*

CZ/CLA/0318/0004a

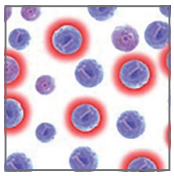
MAVENCLAD®
cladribine tablets

O přípravku MAVENCLAD®

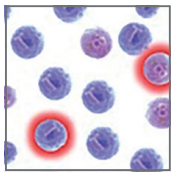
(kladribin tablety)

Jak MAVENCLAD® funguje?

MAVENCLAD® má inovativní mechanismus působení, který vede k redukci B a T lymfocytů následované obnovou jejich počtu s jedinečnou dynamikou. Tak selektivně působí na získanou složku imunity s minimálním vlivem na vrozenou obranyschopnost. MAVENCLAD® je proto označován jako selektivní imunorekonstituční terapie (SIRT). MAVENCLAD® působí ve dvou fázích:[1,3,5-9]



FÁZE 1: REDUKCE
MAVENCLAD® selektivně redukuje B a T lymfocyty a přitom má jen minimální vliv na vrozenou obranyschopnost v porovnání se získanou složkou imunitního systému.[3,18]



FÁZE 2: REKONSTITUCE
Dochází k rekonstituci B a T lymfocytů s charakteristickou dynamikou v jejich jednotlivých subpopulacích. Ta je považována za příčinu dlouhodobé úpravy funkce imunitního systému.

MÁ SE ZA TO, ŽE SELEKTIVNÍ REKONSTITUCE IMUNITNÍHO SYSTÉMU (SIRT) VYSVĚTLUJE PŘETRVÁVAJÍCÍ ÚČINEK LÉČBY I PO OBNOVENÍ CELKOVÉHO POČTU LYMFOCYTŮ A TAKÉ JEJÍ DOBŘE POPSANÝ BEZPEČNOSTNÍ PROFIL. [7, 19-21]

Jak se MAVENCLAD® podává?

- U přípravku MAVENCLAD® **je dávkování upraveno podle hmotnosti pacienta**. Podává se ve formě **dvou léčebných pulzů** v celkové dávce 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v 1. a 2. roce, poté ve 3. a 4. roce již nenásleduje žádná další aktivní léčba přípravkem MAVENCLAD®.[1]
- MAVENCLAD® se v 1. a 2. roce užívá perorálně, maximálně 10 dnů. Ve 3. a 4. roce probíhají kontroly pacienta.
- **Jedinečné dávkování** přípravku MAVENCLAD® **může přispívat ke zvýšené adherenci pacienta.**[3]

DÁVKOVÁNÍ

ROK 1
- 5 dní léčby týden 1
- 5 dní léčby týden 5

ROK 2
- 5 dní léčby týden 1
- 5 dní léčby týden 5

ROK 3
- 0 dní léčby

ROK 4
- 0 dní léčby

Bezpečnostní profil

- MAVENCLAD® má dobře popsaný bezpečnostní profil, k dispozici jsou zkušenosti z 8letého bezpečnostního registru. Do srpna 2017 nebyly hlášeny žádné případy PML† ani riziko sekundárních autoimunitních onemocnění.[1,14]
- Mezi klinicky nejvíce relevantní nežádoucí účinky patřily lymfopenie a herpes zoster.[1]
- Výskyt infekcí herpes zoster byl vyšší u pacientů léčených přípravkem MAVENCLAD® vs. placebo (0,83 vs. 0,20 [uvedeno na 100 pacientoroků]).[14]
- K obnově počtu lymfocytů na normu nebo na lymfopenii 1. stupně dochází v průměru do 9 měsíců.[1]
- Žádné přesvědčivé důkazy zvýšeného rizika malignit ve srovnání s odpovídající referenční populací.[23]

Literatura

1. MAVENCLAD® Souhrn údajů o přípravku.
2. Giovannoni G et al. Lancet Neurol 2011; 10:329-337.
3. Giovannoni G et al. N Engl J Med 2010; 362:416-426.
4. Cook S et al. AAN 2016; [P3.058].
5. Muraro PA et al. J Clin Invest 2014; 124:1168-1172.
6. Williams T et al. BioDrugs 2013; 27:181-189.
7. Baker D et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017; 4:e360.
8. Soelberg-Sorensen P et al. ENS 2009 [P359].
9. Soelberg-Sorensen P et al. ENS 2010 [P442].
10. Cook S et al. Mult Scler 2011; 17:578-593.
11. Soelberg-Sorensen P et al. EAN 2017; [PO544].
12. Leist TP et al. Lancet Neurol 2014;13:257-267.
13. Freedman M et al. AAN 2016 [P3.035].
14. Cook S et al. EAN 2017; [P0543].
15. Giovannoni G et al. AAN 2016 [P3.028].
16. Montalban X et al. AAN 2016 [P3.029].
17. PREMIERE Clinical trials registry. Dostupné z: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013350 [datum přístupu: únor 2017].
18. Rieckmann P, et al. ECTRIMS 2009 [P816]; Figure 4.
19. Soelberg-Sorensen P et al. European Charcot Foundation 2016.
20. Soelberg-Sorensen P et al. ECTRIMS 2017; [P655].
21. Comi G et al. Lancet 2017;389:1347–56.
22. Cook S et al. AAN 2017; [P394].
23. Pakpoor J, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015;2:e158

† Do databáze klinických hodnocení (1976 pacientů, 8 650 pacientoroků) nebyl hlášen žádný případ PML. Před zahájením léčby přípravkem MAVENCLAD® (obvykle do 3 měsíců) by přesto mělo být zváženo provedení úvodního vyšetření MR. To se doporučuje obzvláště tehdy, je-li pacient převáděn z jiných léků na RS, u nichž existuje riziko PML.

MAVENCLAD®
cladribine tablets

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MAVENCLAD 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje cladribinum 10 mg. Pomocné látky se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 64 mg sorbitolu. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.
Bílé, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 8,5 mm, s vyrytým „C" na jedné straně a „10" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 TERAPEUTICKÉ INDIKACE

Přípravek MAVENCLAD je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod (viz bod 5.1).

4.2 DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

Léčbu přípravkem MAVENCLAD musí provádět a kontrolovat lékař specializovaný na léčbu roztroušené sklerózy.

DÁVKOVÁNÍ

Doporučená kumulativní dávka přípravku MAVENCLAD je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu 2 let podávaná jako 1 léčebný pulz v dávce 1,75 mg/kg za rok. Každý léčebný pulz zahrnuje 2 týdny léčby, jeden na začátku prvního měsíce a jeden na začátku druhého měsíce příslušného léčebného roku. Každý léčebný týden zahrnuje 4 nebo 5 dnů, během kterých dostane pacient 10 mg nebo 20 mg (jednu nebo dvě tablety) v jedné denní dávce v závislosti na tělesné hmotnosti. Pro podrobnosti viz tabulka 1 a tabulka 2 níže.

Po dokončení 2 léčebných pulzů není nutná žádná další léčba kladribinem během 3. a 4. roku (viz bod 5.1).
Opakované zahájení léčby po 4. roce nebylo hodnoceno.

KRITÉRIA PRO ZAHÁJENÍ A POKRAČOVÁNÍ LÉČBY

Počet lymfocytů musí být

- normální před zahájením léčby přípravkem MAVENCLAD v roce 1,
- minimálně 800 buněk/mm^3 před zahájením léčby přípravkem MAVENCLAD v roce 2.

Je-li to nutné, může se léčebný pulz v roce 2 odložit až o 6 měsíců, než se hladina lymfocytů upraví. Jestliže je čas nutný k úpravě delší než 6 měsíců, nemá se léčba přípravkem MAVENCLAD u pacienta už více opakovat.

ROZDĚLENÍ DÁVKY

Tabulka 1 uvádí rozvržení celkové dávky během 2 let léčby. U některých hmotnostních rozmezí se může počet tablet mezi léčebnými týdny lišit. Užívání perorálního kladribinu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg nebylo zkoumáno.

Tabulka 1 Dávka přípravku MAVENCLAD na jeden léčebný týden podle tělesné hmotnosti pacienta v každém léčebném roce

Hmotnostní rozmezí	Dávka v mg (počet 10mg tablet) na jeden léčebný týden	
kg	Léčebný týden 1	Léčebný týden 2
40 až <50	40 mg (4 tablety)	40 mg (4 tablety)
50 až <60	50 mg (5 tablet)	50 mg (5 tablet)
60 až <70	60 mg (6 tablet)	60 mg (6 tablet)
70 až <80	70 mg (7 tablet)	70 mg (7 tablet)
80 až <90	80 mg (8 tablet)	70 mg (7 tablet)
90 až <100	90 mg (9 tablet)	80 mg (8 tablet)
100 až <110	100 mg (10 tablet)	90 mg (9 tablet)
110 a více	100 mg (10 tablet)	100 mg (10 tablet)

Tabulka 2 znázorňuje rozvržení celkového počtu tablet v jednom léčebném týdnu na jednotlivé dny. Doporučuje se, aby se denní dávky kladribinu v každém léčebném týdnu užívaly v intervalech 24 hodin v přibližně stejnou dobu každý den. Pokud se denní dávka skládá ze dvou tablet, užijí se obě tablety současně v jedné dávce.

Tabulka 2 Tablety přípravku MAVENCLAD 10 mg na jeden den týdne

Celkový počet tablet na jeden týden	Den 1	Den 2	Den 3	Den 4	Den 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

Vynechaná dávka se musí užít hned, jakmile si na ni pacient vzpomene, ve stejný den podle léčebného plánu.
Vynechaná dávka se nesmí užít společně s další plánovanou dávkou následující den. Pokud dojde k vynechání dávky, musí pacient vynechanou dávku užít následující den a počet dnů v léčebném týdnu se zvýší. Pokud pacient zapomene užít dvě po sobě následující dávky, platí stejné pravidlo a počet dnů v léčebném týdnu se prodlouží o dva dny.

SOUBĚŽNÉ UŽÍVÁNÍ S JINÝMI PERORÁLNÍMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY

Doporučuje se, aby se jakýkoli další perorální léčivý přípravek podával s odstupem alespoň 3 hodin od podání přípravku MAVENCLAD během vymezeného počtu dnů, kdy je podáván kladribin (viz bod 4.5).

ZVLÁŠTNÍ POPULACE

PORUCHA FUNKCE LEDVIN

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné specifické studie.

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 60–89 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Bezpečnost a účinnost u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebyla stanovena. Z tohoto důvodu je přípravek MAVENCLAD u těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

PORUCHA FUNKCE JATER

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie.

Ačkoli význam funkce jater pro eliminaci kladribinu je považován za zanedbatelný (viz bod 5.2), není vzhledem k chybějícím údajům užívání přípravku MAVENCLAD doporučeno u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre >6).

STARŠÍ PACIENTI

Klinické studie s perorálním kladribinem u RS nezahrnovaly pacienty starší 65 let věku; proto není známo, zda reagují na léčbu jinak než mladší pacienti.

Pokud je přípravek MAVENCLAD používán u starších pacientů, doporučuje se opatrnost. Současně je také nutno zvážit možnou vyšší frekvenci snížené funkce jater nebo ledvin, souběžná onemocnění a další typy farmakologické léčby.

PEDIATRICKÁ POPULACE

Bezpečnost a účinnost přípravku MAVENCLAD u pacientů ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

ZPŮSOB PODÁNÍ

Přípravek MAVENCLAD je určen k perorálnímu podání. Tablety se musí zapít vodou a polykají se bez žvýkání.
Tablety lze užívat nezávisle na jídle.

Protože tablety nejsou potahované, musí se spolknout okamžitě po vyjmutí z blistru. Nesmí se nechávat volně na jakémkoliv povrchu ani s nimi manipulovat po dobu delší, než je potřebné pro podání. Jestliže se tableta ponechá volně na jakémkoliv povrchu, nebo se z blistru uvolní rozlomená tableta nebo úlomek tablety, musí se plocha pečlivě umýt.

Při manipulaci s tabletami musí mít pacient suché ruce a po užití tablety si je musí pečlivě umýt.

4.3 KONTRAINDIKACE

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Infekce virem lidské imunodeficience (HIV).
Aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida).
Zahájení léčby kladribinem u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů dostávajících v současné době imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu (viz bod 4.5). Aktivní malignita.
Středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min) (viz bod 5.2).
Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ

HEMATOLOGICKÉ SLEDOVÁNÍ

Mechanismus účinku kladribinu je pevně vázán na snížení počtu lymfocytů. Vliv na počet lymfocytů je závislý na dávce. V klinických studiích bylo také pozorováno snížení počtu neutrofilů, erytrocytů, hematokritu, hemoglobinu nebo trombocytů v porovnání s výchozími hodnotami. Tyto parametry však obvykle zůstávají v rozmezích normálních hodnot.
Aditivní hematologické nežádoucí účinky je možné očekávat, pokud je kladribin podáván před nebo současně s dalšími látkami, které mají vliv na hematologický profil (viz bod 4.5).

Počet lymfocytů musí být stanoven

- před zahájením podávání přípravku MAVENCLAD v roce 1,
- před zahájením podávání přípravku MAVENCLAD v roce 2,
- 2 a 6 měsíců po zahájení léčby v každém léčebném roce. Je-li počet lymfocytů nižší než 500 buněk/mm^3, je třeba jej aktivně sledovat, dokud se hodnoty opět nezvýší.

Pro informace k rozhodování o léčbě založené na počtu lymfocytů pacienta viz bod 4.2 a níže uvedený podbod „Infekce".

INFEKCE

Kladribin může snižovat obranyschopnost těla a zvyšovat pravděpodobnost infekcí. Před zahájením léčby kladribinem musí být vyloučena HIV infekce, aktivní tuberkulóza a aktivní hepatitida (viz bod 4.3).

Mohou být aktivovány latentní infekce, včetně tuberkulózy nebo hepatitidy. Proto se musí provádět screeningová vyšetření na latentní infekce, zvláště na tuberkulózu a hepatitidu B a C, před zahájením léčby v roce 1 a roce 2. Zahájení léčby přípravkem MAVENCLAD musí být odloženo, dokud není infekce odpovídajícím způsobem léčena.

Odložení zahájení léčby kladribinem je třeba také zvážit u pacientů s akutní infekcí do doby, než je infekce plně pod kontrolou.

Zvláštní pozornost se doporučuje věnovat pacientům, kteří nemají v anamnéze vystavení účinku varicella-zoster viru. Před zahájením léčby kladribinem se doporučuje očkování pacientů s negativitou protilátek. Zahájení léčby přípravkem MAVENCLAD musí být odloženo o 4 až 6 týdnů, aby byl umožněn plný účinek očkování.

Incidence herpes zoster se u pacientů léčených kladribinem zvýšila. Pokud klesne počet lymfocytů pod 200 buněk/mm^3, má být během výskytu lymfopenie stupně 4 zvážena prevence výskytu herpetické infekce podle standardní lokální praxe (viz bod 4.8).

Pacienty s počtem lymfocytů nižším než 500 buněk/mm^3 je nutno jej aktivně sledovat, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky svědčící pro infekce, zvláště herpes zoster. Jestliže se takové známky a příznaky objeví, je třeba zahájit klinicky indikovanou protiinfekční léčbu. Lze zvážit přerušení nebo odložení léčby přípravkem MAVENCLAD až do řádného vyléčení infekce.

U pacientů léčených z důvodu vlasatobuněčné leukemie v odlišném léčebném režimu byly po parenterálním podání kladribinu hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

V databázi klinických studií kladribinu podávaného u RS (1 976 pacientů, 8 650 paciento-roků) nebyl hlášen žádný případ PML. Před zahájením léčby přípravkem MAVENCLAD je však třeba provést výchozí vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) (zpravidla během 3 měsíců).

MALIGNITY

V klinických studiích byly případy malignit pozorovány častěji u pacientů léčených kladribinem než u pacientů, jimž bylo podáváno placebo (viz bod 4.8).

Přípravek MAVENCLAD je kontraindikován u pacientů s RS s aktivními malignitami (viz bod 4.3). U pacientů s předchozí malignitou je třeba provést individuální vyhodnocení poměru přínos–riziko před zahájením léčby přípravkem MAVENCLAD. Pacientům léčeným přípravkem MAVENCLAD je třeba doporučit, aby se řídili standardními doporučeními pro screening nádorových onemocnění.

ANTIKONCEPCE

Před zahájením léčby jak v roce 1, tak v roce 2 má být ženám ve fertilním věku a mužům, kteří mohou zplodit dítě, poskytnuto poradenství ohledně možnosti závažného rizika pro plod a nutnosti účinné antikoncepce (viz bod 4.6).

Ženy ve fertilním věku musí zabránit otěhotnění tak, že budou během léčby kladribinem a nejméně 6 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.5).

Pacienti mužského pohlaví musí učinit opatření, aby zajistili, že jejich partnerka během léčby kladribinem a nejméně 6 měsíců po poslední dávce neotěhotní.

KREVNÍ TRANSFÚZE

U pacientů vyžadujících krevní transfúzi se doporučuje buněčné krevní komponenty před podáním ozářit, aby se zabránilo vzniku reakce štěpu proti hostiteli související s transfúzí. Doporučuje se konzultovat situaci s hematologem.

PŘEVOD NA LÉČBU KLADRIBINEM A Z LÉČBY KLADRIBINEM

U pacientů, kteří byli dříve léčeni pomocí imunomodulačních a imunosupresivních léčivých přípravků, má být před zahájením léčby přípravkem MAVENCLAD zvážen mechanismus a doba účinku tohoto dalšího léčivého přípravku (viz bod 4.2). Pokud jsou takové léčivé přípravky používány po léčbě přípravkem MAVENCLAD, je také třeba zvážit možný aditivní účinek na imunitní systém (viz bod 4.5).

Při převodu z jiného léčivého přípravku k léčbě RS je třeba provést výchozí MRI (viz výše uvedený podbod „Infekce“).

PORUCHA FUNKCE JATER

Ačkoli význam funkce jater pro eliminaci kladribinu je považován za zanedbatelný (viz bod 5.2), není vzhledem k chybějícím údajům užívání přípravku MAVENCLAD doporučeno u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre >6) (viz bod 4.2).

INTOLERANCE FRUKTÓZY

Přípravek MAVENCLAD obsahuje sorbitol. Pacienti s dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY A JINÉ FORMY INTERAKCE

Přípravek MAVENCLAD obsahuje hydroxypropylbetadex, který může vést k tvorbě komplexů s dalšími léčivými přípravky (zejména s léčivými přípravky s nízkou rozpustností), což může způsobit zvýšení biologické dostupnosti takového přípravku (viz bod 5.2). Proto se doporučuje, aby se jakýkoli další perorální léčivý přípravek podával s odstupem alespoň 3 hodin od podání přípravku MAVENCLAD během vymezeného počtu dnů, kdy je kladribin podáván.

IMUNOSUPRESIVNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Zahájení léčby kladribinem je kontraindikováno u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů, kteří v současné době dostávají imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu, například methotrexátem, cyklofosfamidem, cyklosporinem nebo azathioprinem, nebo v případě chronického používání kortikosteroidů z důvodu nebezpečí aditivních účinků na imunitní systém (viz bod 4.3).

Krátkodobá akutní léčba systémovými kortikosteroidy je během léčby kladribinem dovolena.

JINÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY MODIFIKUJÍCÍ PRŮBĚH CHOROBY

Podávání přípravku MAVENCLAD s interferonem beta vede ke zvýšenému riziku lymfopenie. Bezpečnost a účinnost přípravku MAVENCLAD v kombinaci s jinými typy léčby modifikujícími průběh choroby u RS nebyla stanovena. Souběžná léčba se nedoporučuje.

HEMATOTOXICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Z důvodu snížení počtu lymfocytů v důsledku léčby kladribinem lze očekávat výskyt aditivních hematologických nežádoucích účinků, jestliže se kladribin podává před nebo současně s dalšími přípravky, které ovlivňují hematologický profil (např. karbamazepin). V těchto případech se doporučuje důkladné sledování hematologických parametrů.

ŽIVÉ NEBO ŽIVÉ ATENUOVANÉ VAKCÍNY

Léčba přípravkem MAVENCLAD se nemá zahajovat během 4 až 6 týdnů po vakcinaci živými vakcínami nebo živými atenuovanými vakcínami z důvodu nebezpečí infekce živou vakcínou. Očkování živými nebo živými atenuovanými vakcínami se nemá provádet během léčby kladribinem a po léčbě kladribinem, dokud není počet bílých krvinek u pacienta v normálním rozmezí.

SILNÉ INHIBITORY TRANSPORTÉRŮ ENT1, CNT3 A BCRP

Na úrovni absorpce kladribinu se zdá být jediným možným mechanismem interakcí s klinickým významem protein rezistence karcinomu prsu (BCRP neboli ABCG2). Inhibice BCRP v gastrointestinálním traktu může zvýšit perorální biologickou dostupnost a systémovou expozici kladribinu. Známé inhibitory BCRP, které mohou změnit farmakokinetiku substrátů BCRP o 20 % ***in vivo***, zahrnují eltrombopag.

In vitro studie ukazují, že kladribin je substrátem ekvilibrativních nukleosidových (ENT1) a koncentrativních nukleosidových (CNT3) transportních proteinů. Biologická dostupnost, intracelulární distribuce a renální eliminace kladribinu může být následně ovlivněna silnými ENT1 a CNT3 inhibitory transportérů, jako například dilazep, nifedipin, nimodipin, cilostazol, sulindak nebo reserpin. Čisté účinky ve smyslu potenciálních změn expozice kladribinu je však těžké predikovat.

Ačkoli klinická závažnost těchto interakcí není známa, doporučuje se silné inhibitory ENT1, CNT3 nebo BCRP v době 4- až 5denní léčby kladribinem nepodávat současně. Není-li to možné, je třeba zvážit výběr alternativních souběžně podávaných léčivých přípravků se žádnými nebo minimálními schopnostmi inhibice transportérů ENT1, CNT3 nebo BCRP. Pokud to není možné, doporučuje se upravit dávku léčivých přípravků obsahujících tyto látky na minimální nutnou dávku, přípravky podávat s časovým odstupem a pečlivě pacienta sledovat.

SILNÉ INDUKTORY TRANSPORTÉRŮ BCRP A P-GP

Účinky silných induktorů efluxních transportérů BCRP a P-glykoproteinu (P-gp) na biologickou dostupnost a dispozici kladribinu nebyly formálně hodnoceny. Mělo by být zváženo možné snížení expozice kladribinu při současném podávání silných induktorů transportérů BCRP (např. kortikosteroidy) nebo P-gp (např. rifampicin, třezalka tečkovaná).

HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

V současné době není známo, zda může kladribin snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce. Ženy, které používají systémově působící hormonální antikoncepci, tedy mají během léčby kladribinem a po dobu nejméně 4 týdnů po poslední dávce v každém léčebném roce přidat bariérovou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

4.6 FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ

ANTIKONCEPCE U MUŽŮ A ŽEN

Před zahájením léčby jak v roce 1, tak v roce 2 má být ženám ve fertilním věku a mužům, kteří mohou zplodit dítě, poskytnuto poradenství ohledně možnosti závažného rizika pro plod a potřebě účinné antikoncepce.

U žen ve fertilním věku musí být před zahájením léčby přípravkem MAVENCLAD v roce 1 a v roce 2 vyloučeno těhotenství a musí mu být zabráněno použitím účinné antikoncepce během léčby kladribinem a po dobu nejméně 6 měsíců po poslední dávce. Ženy, které používají systémově působící hormonální antikoncepci, mají během léčby kladribinem a po dobu nejméně 4 týdnů po poslední dávce v každém léčebném roce přidat bariérovou metodu antikoncepce (viz bod 4.5). Ženy, které otěhotní během léčby přípravkem MAVENCLAD, musí ukončit léčbu.

Jelikož kladribin ovlivňuje syntézu DNA, je možné očekávat nežádoucí účinky na gametogenezi u člověka (viz bod 5.3). Pacienti mužského pohlaví musí proto učinit opatření, aby zajistili, že jejich partnerky během léčby kladribinem a nejméně 6 měsíců po poslední dávce neotěhotní.

TĚHOTENSTVÍ

Zkušenosti získané u člověka s jinými látkami inhibujícími syntézu DNA naznačují, že kladribin podávaný během těhotenství by mohl způsobit vrozené vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek MAVENCLAD je kontraindikován u těhotných žen (viz bod 4.3).

KOJENÍ

Není známo, zda se kladribin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí je kojení během léčby přípravkem MAVENCLAD a 1 týden po poslední dávce kontraindikováno (viz bod 4.3).

FERTILITA

U myší nebyly prokázány žádné účinky na fertilitu nebo reprodukční funkci potomstva. U myší a opic však byly pozorovány účinky na varlata (viz bod 5.3).

Protože kladribin ovlivňuje syntézu DNA, je možné očekávat nežádoucí účinky na gametogenezi u člověka. Pacienti mužského pohlaví musí proto během léčby kladribinem a nejméně 6 měsíců po poslední dávce učinit opatření, aby zajistili, že jejich partnerky neotěhotní (viz výše).

4.7 ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE

Přípravek MAVENCLAD nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

SOUHRN BEZPEČNOSTNÍHO PROFILU

Klinicky nejvýznamnější nežádoucí účinky hlášené u pacientů s RS, kteří dostávali kladribin v doporučené kumulativní dávce 3,5 mg/kg během 2 let v klinických studiích, byly lymfopenie a herpes zoster. Incidence herpes zoster byla vyšší během fáze lymfopenie stupně 3 nebo 4 (<500 až 200 buněk/mm^3 nebo <200 buněk/mm^3) v porovnání s dobou, kdy pacienti neměli lymfopenii stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.4).

SEZNAM NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Nežádoucí účinky popsané v seznamu uvedeném níže jsou odvozené ze sdružených dat z klinických studií u RS, ve kterých byl perorální kladribin používán v monoterapii v kumulativní dávce 3,5 mg/kg. Databáze údajů o bezpečnosti z těchto studií zahrnuje 923 pacientů.

Následující definice se vztahují na dále používanou terminologii vyjadřující četnost nežádoucích účinků:
Velmi časté (≥1/10)
Časté (≥1/100 až <1/10)
Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)
Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)
Velmi vzácné (<1/10 000)
Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)

INFEKCE A INFESTACE

Časté:	Labiální herpes, dermatomální herpes zoster.
Velmi vzácné:	Tuberkulóza (viz bod 4.4).

PORUCHY KRVE A LYMFATICKÉHO SYSTÉMU

Velmi časté:	Lymfopenie.
Časté:	Snížení počtu neutrofilů.

PORUCHY KŮŽE A PODKOŽNÍ TKÁNĚ

Časté: Vyrážka, alopecie.

POPIS VYBRANÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

LYMFOPENIE

V klinických studiích se u 20 % až 25 % pacientů léčených kumulativní dávkou kladribinu 3,5 mg/kg během 2 let v monoterapii vyvinula přechodná lymfopenie stupně 3 nebo 4. Lymfopenie stupně 4 byla pozorována u méně než 1 % pacientů. Největší podíl pacientů s lymfopenií stupně 3 nebo 4 byl pozorován 2 měsíce po první dávce kladribinu v každém roce (4,0 % a 11,3 % pacientů s lymfopenií stupně 3 v roce 1 a v roce a 2, 0 % a 0,4 % pacientů s lymfopenií stupně 4 v roce 1 a v roce 2).

Očekává se, že u většiny pacientů se buď obnoví normální počet lymfocytů, nebo se lymfopenie během 9 měsíců zmírní na stupeň 1.

Pro snížení rizika závažné lymfopenie se musí stanovit počet lymfocytů před léčbou, během léčby a po léčbě kladribinem (viz bod 4.4) a musí být dodržována přísná kritéria pro zahájení a pokračování léčby kladribinem (viz bod 4.2).

MALIGNITY

V klinických studiích a v dlouhodobém následném sledování pacientů léčených kumulativní dávkou 3,5 mg/kg perorálně podávaného kladribinu byly příhody malignit pozorovány častěji u pacientů léčených kladribinem (10 příhod na 3 414 paciento-roků [0,29 příhody na 100 paciento-roků]) než u pacientů, jimž bylo podáváno placebo (3 příhody na 2 022 paciento-roků [0,15 příhody na 100 paciento-roků]) (viz bod 4.4).

HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 PŘEDÁVKOVÁNÍ

Zkušenosti s předávkováním perorálním kladribinem jsou omezené. O lymfopenii je známo, že je závislá na dávce (viz body 4.4 a 4.8).

U pacientů vystavených účinkům kladribinu v nadměrných dávkách se doporučuje zvláště důkladné sledování hematologických parametrů.

U předávkování kladribinem není známo žádné specifické antidotum. Léčba zahrnuje pečlivé sledování a zahájení příslušných podpůrných opatření. Může být zváženo ukončení léčby přípravkem MAVENCLAD. Vzhledem k rychlé a rozsáhlé intracelulární a tkáňové distribuci není pravděpodobné, že by hemodialýza ve významném rozsahu kladribin eliminovala.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 FARMAKODYNAMICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA40

MECHANISMUS ÚČINKU

Kladribin je nukleosidový analog deoxyadenosinu. Substituce chloru v purinovém kruhu chrání kladribin před degradací adenosindeaminázou, což zvyšuje dobu setrvání proléčiva kladribinu v intracelulárním prostoru. Následná fosforylace kladribinu na jeho aktivní trifosfátovou formu, 2-chlorodeoxyadenosin trifosfát (Cd-ATP), je zvláště účinně dosažena v lymfocytech v důsledku jejich konstitučně vysoké hladiny deoxycytidinkinázy (DCK) a relativně nízké hladiny 5′-nukleotidázy (5′-NT). Vysoký poměr DCK k 5′-NT preferuje akumulaci Cd-ATP, což činí lymfocyty zvláště náchylnými k buněčné smrti. V důsledku nižšího poměru DCK/5′-NT jsou další buňky odvozené z kostní dřeně méně postižené než lymfocyty. DCK je enzym limitující míru konverze proléčiva kladribinu na jeho aktivní trifosfátovou formu, což vede k selektivní depleci dělících se a nedělících se T a B buněk.

Primární mechanismus účinku Cd-ATP indukující apoptózu má přímé a nepřímé účinky na syntézu DNA a funkci mitochondrií. V dělících se buňkách interferuje Cd-ATP se syntézou DNA prostřednictvím inhibice ribonukleotidreduktázy a soutěží s deoxyadenosin trifosfátem o inkorporaci do DNA působením DNA polymeráz. V klidových buňkách působí kladribin zlomy jednoduché šroubovice DNA, rychlé spotřebování nikotinamid-adenin-dinukleotidu, depleci ATP a buněčnou smrt. Existují důkazy, že kladribin může také způsobit apoptózu závislou a nezávislou na kaspáze prostřednictvím uvolnění cytochromu C a faktoru indukujícího apoptózu do cytosolu nedělících se buněk.

Patologie RS zahrnuje komplexní řetězec událostí, ve kterých hrají klíčovou roli různé typy imunitních buněk, včetně autoreaktivních T a B buněk. Mechanismus terapeutického účinku kladribinu u RS není plně objasněn, ale předpokládá se, že jeho predominantní účinek na B a T lymfocyty přerušuje kaskádu imunitních pochodů, které mají u RS hlavní význam.

Změny hladiny exprese DCK a 5′-NT mezi podtypy imunitních buněk mohou vysvětlit rozdíly v citlivosti imunitních buněk na kladribin. Z důvodu těchto hodnot hladiny exprese jsou buňky vrozeného imunitního systému méně ovlivněné než buňky adaptivního imunitního systému.

FARMAKODYNAMICKÉ ÚČINKY

Bylo prokázáno, že kladribin má dlouhotrvající účinky vyvolané preferenčním zacílením na lymfocyty a autoimunitní procesy zapojené do patofyziologie RS.

Ve studiích byl největší podíl pacientů s lymfopenií stupně 3 nebo 4 (<500 až 200 buněk/mm^3 nebo <200 buněk/mm^3) pozorován 2 měsíce po první dávce kladribinu každý rok, což ukazuje časovou prodlevu mezi plazmatickými koncentracemi kladribinu a maximálním hematologickým účinkem.

V klinických studiích ukazují údaje s navrženou kumulativní dávkou 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti postupné zlepšení středního počtu lymfocytů zpět na normální rozmezí v týdnu 84 od první dávky kladribinu (přibližně 30 týdnů po poslední dávce kladribinu). Počet lymfocytů u více než 75 % pacientů se vrátil do normálního rozmezí do týdne 144 od první dávky kladribinu (přibližně 90 týdnů po poslední dávce kladribinu).

Léčba perorálním kladribinem vede k rychlému snížení hladiny cirkulujících CD4+ a CD8+ T buněk. CD8+ T buňky vykazují méně výrazné snížení a rychlejší zotavení než CD4+ T buňky, což vede k dočasnému snížení poměru CD4 k CD8. Kladribin snižuje počet CD19+ B buněk a počet CD16+/CD56+ přirozených zabíječů, které se také zotavují rychleji než CD4+ T buňky.

KLINICKÁ ÚČINNOST A BEZPEČNOST

RELAPS-REMITENTNÍ RS

Účinnost a bezpečnost perorálního kladribinu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (CLARITY) u 1 326 pacientů s relaps-remitentní RS. Cílem studie bylo vyhodnotit účinnost kladribinu oproti placebu v oblasti snížení anualizované míry relapsů (annualised relapse rate, ARR) (primární cílový parametr), zpomalení progrese invalidity a snížení aktivních lézí měřených pomocí MRI.

Pacienti dostávali buď placebo (n = 437) nebo kumulativní dávku kladribinu 3,5 mg/kg (n = 433) nebo 5,25 mg/kg tělesné hmotnosti (n = 456) v průběhu 96týdenní (2leté) fáze studie ve 2 léčebných pulzech. Pacienti randomizovaní do skupiny kumulativní dávky 3,5 mg/kg dostali první léčebný pulz v týdnu 1 a 5 v prvním roce a druhý léčebný pulz v týdnu 1 a 5 ve druhém roce. Pacienti randomizovaní do skupiny kumulativní dávky 5,25 mg/kg dostali další léčbu v týdnech 9 a 13 v prvním roce. Většina pacientů v léčebných skupinách placeba (87,0 %), kladribinu 3,5 mg/kg (91,9 %) a 5,25 mg/kg (89,0%) dokončila plných 96 týdnů studie.

Pacienti museli mít nejméně 1 relaps během předchozích 12 měsíců. V celkové populaci studie byl medián věku 39 let (rozmezí 18 až 65 let) a poměr žen a mužů byl asi 2:1. Průměrná doba trvání onemocnění RS před zařazením do studie byla 8,7 let a medián počátečních hodnot neurologického postižení hodnoceného na základě skóre Kurtzkeho stupnice postižení (Expanded Disability Status Scale, EDSS) ve všech léčebných skupinách byl 3,0 (rozmezí 0 až 6,0). Více než dvě třetiny pacientů ve studii nebyly nikdy předtím léčeny přípravky modifikujícími onemocnění RS (disease modifying drug, DMD). Zbývající pacienti byli předléčeni buď interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, glatiramer-acetátem nebo natalizumabem.

Pacienti s relaps-remitentní RS léčení kladribinem v dávce 3,5 mg/kg vykázali statisticky významná zlepšení anualizované míry relapsů, podílu pacientů bez relapsu po dobu 96 týdnů, podílu pacientů bez trvalé invalidity po dobu 96 týdnů a doby do 3měsíční progrese EDSS v porovnání s pacienty na placebu (viz tabulka 3).

Tabulka 3 Klinické výsledky ve studii CLARITY (96 týdnů)

Parametr	Placebo (n = 437)	Kumulativní dávka kladribinu	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Anualizovaná míra relapsů (95% CI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Relativní snížení (kladribin vs. placebo)		57,6 %	54,5 %
Podíl pacientů bez relapsů po dobu 96 týdnů	60,9 %	79,7 %	78,9 %
Doba do 3měsíční progrese EDSS 10. percentil (měsíce)	10,8	13,6	13,6
Poměr rizik (95% CI)		0,67* (0,48; 0,93)	0,69* (0,49; 0,96)

* $p < 0,001$ v porovnání s placebem

Kromě toho byla léčebná skupina s kladribinem v dávce 3,5 mg/kg v porovnání se skupinou s placebem statisticky významně úspěšnější, co se týče počtu a relativního snížení Gd+ lézí T1, aktivních lézí T2 a kombinovaných unikátních lézí, jak bylo prokázáno na MRI mozku po celou dobu 96týdenní studie. V porovnání se skupinou s placebem vykázali pacienti léčení kladribinem relativní snížení o 86 % v průměrném počtu T1 Gd+ lézí (upravený průměrný počet pro skupiny kladribinu v dávce 3,5 mg/kg a placeba byl 0,12 a 0,91, v uvedeném pořadí), relativní snížení o 73 % v průměrném počtu aktivních T2 lézí (upravený průměrný počet pro skupiny kladribinu v dávce 3,5 mg/kg a placeba byl 0,38 a 1,43, v uvedeném pořadí) a relativní snížení o 74 % v průměrném počtu kombinovaných unikátních lézí na pacienta a snímek (upravený průměrný počet pro skupiny kladribinu v dávce 3,5 mg/kg a placeba byl 0,43 a 1,72, v uvedeném pořadí) ($p < 0,001$ ohledně všech tří cílových ukazatelů na MRI).

Post-hoc analýza doby do 6měsíční potvrzené progrese EDSS vedla k 47% snížení rizika progrese invalidity u skupiny kladribinu v dávce 3,5 mg/kg v porovnání s placebem (poměr rizik = 0,53, 95% CI [0,36; 0,79], $p < 0,05$); ve skupině placeba byl dosažen 10. percentil za 245 dnů a ve skupině kladribinu v dávce 3,5 mg/kg nebyl během studie dosažen vůbec.

Jak je uvedeno v tabulce 3 výše, nepřidaly vyšší kumulativní dávky žádný klinicky významný přínos, souvisely ale s vyšší incidencí lymfopenie stupně vyššího než 3 (44,9 % ve skupině dávky 5,25 mg/kg vs. 25,6 % ve skupině dávky 3,5 mg/kg).

Pacienti, kteří dokončili studii CLARITY, mohli být zařazeni do prodloužení studie CLARITY.

V tomto prodloužení studie dostávalo 806 pacientů buď placebo nebo kumulativní dávku kladribinu 3,5 mg/kg (v režimu podobném tomu, který byl používán ve studii CLARITY) v průběhu 96týdenní fáze studie. Primárním cílem v této studii byla bezpečnost, zatímco cílové parametry účinnosti byly explorativní.

Síla účinku na snížení frekvence relapsů a zpomalení progrese invalidity u pacientů, kteří dostávali

dávku 3,5 mg/kg během 2 let, přetrvávala i ve 3. a 4. roce (viz bod 4.2).

ÚČINNOST U PACIENTŮ S VYSOKOU AKTIVITOU ONEMOCNĚNÍ

Post-hoc analýzy účinnosti u podskupiny byly provedeny u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění léčených perorálním kladribinem v doporučené kumulativní dávce 3,5 mg/kg. Patřili sem

- pacienti s 1 relapsem v předchozím roce a nejméně 1 T1 Gd+ lézí nebo 9 či více T2 lézemi během léčby jinými DMD,
- pacienti s 2 nebo více relapsy v předchozím roce léčení nebo neléčení pomocí DMD.

V analýzách dat ze studie CLARITY byl pozorován konzistentní účinek léčby na relapsy s anualizovanou mírou relapsů pohybující se od 0,16 do 0,18 ve skupinách na kladribinu a od 0,47 do 0,50 ve skupině na placebu ($p < 0,0001$). Ve srovnání s celkovou populací byla vyšší účinnost pozorována u doby do 6měsíční trvalé invalidity, kdy kladribin snížil riziko progrese invalidity o 82 % (poměr rizik = 0,18, 95% CI [0,07; 0,47]). U placeba byl 10. percentil progrese invalidity dosažen mezi týdny 16 a 23, zatímco ve skupinách na kladribinu nebyl dosažen během celé studie.

SEKUNDÁRNĚ PROGRESIVNÍ RS S RELAPSY

Podpůrná studie u pacientů léčených kladribinem jako doplňkem k léčbě interferonem beta oproti placebu + interferonu beta rovněž zahrnovala omezený počet pacientů se sekundárně progresivní RS (26 pacientů). U těchto pacientů léčba kladribinem 3,5 mg/kg vedla ke snížení anualizované míry relapsů ve srovnání s placebem (0,03 oproti 0,30; poměr rizik: 0,11; $p < 0,05$). Nebyl rozdíl v anualizované míře relapsů mezi pacienty s relaps-remitentní RS a pacienty se sekundárně progresivní RS s relapsy. Vliv na progresi invalidity nebylo možné prokázat ani v jedné podskupině.

Pacienti se sekundárně progresivní RS byli ze studie CLARITY vyloučeni. Post-hoc analýza smíšené kohorty zahrnující pacienty ze studie CLARITY a studie ONWARD, definované výchozí hodnotou skóre EDSS ≥3,5 jakožto aproximací sekundárně progresivní RS, nicméně prokázala snížení anualizované míry relapsů ve srovnání s pacienty se skóre EDSS nižším než 3.

PEDIATRICKÁ POPULACE

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem MAVENCLAD u všech podskupin pediatrické populace s roztroušenou sklerózou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI

Kladribin je proléčivo, které musí být intracelulárně fosforylováno, aby bylo biologicky účinné. Farmakokinetické vlastnosti kladribinu byly studovány po perorálním a intravenózním podání u pacientů s RS a u pacientů s malignitami a v in vitro systémech.

ABSORPCE

Po perorálním podání se kladribin rychle absorbuje. Podání 10 mg kladribinu mělo za následek průměrné hodnoty C_{max} kladribinu v rozmezí 22 až 29 ng/ml a odpovídající průměrné hodnoty AUC v rozmezí 80 až 101 ng • h/ml (aritmetické průměry z různých studií).

Když byl perorální kladribin podáván nalačno, byl medián T_{max} 0,5 h (rozmezí 0,5 až 1,5 h). Když byl přípravek podán s jídlem s vysokým obsahem tuku, absorpce kladribinu se zpozdila (medián T_{max} 1,5 h, rozmezí 1 až 3 h) a hodnota C_{max} se snížila o 29 % (na základě geometrického průměru), zatímco hodnota AUC zůstala nezměněná. Biologická dostupnost 10 mg perorálního kladribinu byla přibližně 40 %.

DISTRIBUCE

Distribuční objem je značný, což ukazuje na rozsáhlou distribuci v tkáních a intracelulární vychytávání. Studie odhalily průměrný distribuční objem kladribinu v rozmezí 480 až 490 l. 20 % kladribinu se váže na plazmatické proteiny nezávisle na plazmatické koncentraci.

Distribuce kladribinu přes biologické membrány je podporována různými transportními proteiny, včetně ENT1, CNT3 a BCRP.

In vitro studie ukazují, že eflux kladribinu souvisí s P-gp jen minimálně. Klinicky významné interakce s inhibitory P-gp se neočekávají. Možné důsledky indukce P-gp na biologickou dostupnost kladribinu dosud nebyly hodnoceny.

In vitro studie ukázaly zanedbatelné vychytávání kladribinu zprostředkované transportéry do lidských hepatocytů.

Kladribin má potenciál pronikat hematoencefalickou bariérou. V malé studii u pacientů s karcinomem byl prokázán poměr koncentrací v mozkomíšním moku/plazmě přibližně 0,25.

Kladribin a/nebo jeho fosforylované metabolity se ve značné míře akumulují a zůstávají v lidských lymfocytech. ***In vitro*** byl zjištěn intracelulární vs. extracelulární poměr v hodnotě kolem 30 až 40 již 1 hodinu po expozici kladribinu.

BIOTRANSFORMACE

Metabolismus kladribinu byl zkoumán u pacientů s RS po perorálním podání jedné 10mg tablety a jedné 3mg intravenózně podané dávky. Jak po perorálním, tak i po intravenózním podání byla výchozí sloučenina kladribin hlavní složkou přítomnou v plazmě a moči. Metabolit 2-chloroadenin byl méně důležitý metabolit v plazmě i v moči, představoval tedy pouze ≤ 3 % plazmatické expozice původního léčiva po perorálním podání. Z jiných metabolitů se v plazmě a moči nacházejí pouze stopy.

V ***in vitro*** hepatálních systémech byl pozorován zanedbatelný metabolismus kladribinu (minimálně 90 % byl nezměněný kladribin).

Kladribin není relevantní substrát enzymů cytochromu P450 a nevykazuje významný potenciál účinku jako inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4. Neočekává se, že inhibice těchto enzymů nebo genetické polymorfismy (např. CYP2D6, CYP2C9 nebo CYP2C19) povedou ke klinicky významným účinkům na farmakokinetiku nebo expozici kladribinu. Kladribin nemá žádný klinicky významný indukční účinek na enzymy CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4.

Po vstupu do cílových buněk je kladribin fosforylován na kladribin monofosfát (Cd-AMP) pomocí DCK (a v mitochondriích také pomocí deoxyguanosinkinázy). Cd-AMP je dále fosforylován na kladribin difosfát (Cd-ADP) a kladribin trifosfát (Cd-ATP). Defosforylace a deaktivace Cd-AMP je katalyzována cytoplazmatickou 5'-NT. Ve studii intracelulárních farmakokinetických vlastností Cd-AMP a Cd-ATP u pacientů s chronickou myelogenní leukémií byla hladina Cd-ATP přibližně poloviční než hladina Cd-AMP.

Intracelulární poločas Cd-AMP byl 15 h. Intracelulární poločas Cd-ATP byl 10 h.

ELIMINACE

Na základě sdružených populačních farmakokinetických údajů z různých studií byly střední hodnoty eliminace 22,2 l/h pro renální clearance a 23,4 l/h pro nerenální clearance. Renální clearance překročila rychlost glomerulární filtrace, což ukazuje na aktivní tubulární sekreci kladribinu.

Nerenální část eliminace kladribinu (přibližně 50 %) sestává ze zanedbatelného hepatálního metabolismu a rozsáhlé intracelulární distribuce a zachycování aktivního kladribinu (Cd-ATP) uvnitř cílového intracelulárního kompartmentu (tj. lymfocyty) a následné eliminace intracelulárního Cd-ATP podle životního cyklu a eliminačních mechanismů těchto buněk.

Odhadovaný terminální poločas u typického pacienta z populační farmakokinetické analýzy je přibližně 1 den. To však nevede k žádné akumulaci léku po dávkování jednou denně, protože tento eliminační poločas představuje pouze malou část AUC.

ZÁVISLOST NA DÁVCE A ČASU

Po perorálním podání kladribinu v rozmezí dávek od 3 do 20 mg se hodnoty Cmax a AUC zvýšily způsobem úměrným dávce, což naznačuje, že absorpce perorální dávky až do 20 mg není ovlivněna rychlostí nebo kapacitou omezenými procesy.

Po opakovaném podávání nebyla pozorována žádná významná akumulace koncentrace kladribinu v plazmě. Nic neukazuje na to, že by se farmakokinetika kladribinu mohla měnit v závislosti na čase po opakovaném podávání.

ZVLÁŠTNÍ POPULACE

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící farmakokinetické vlastnosti kladribinu u starších nebo pediatrických pacientů s RS nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

Populační kinetická analýza neprokázala vliv věku (v rozmezí od 18 do 65 let) nebo pohlaví na farmakokinetické vlastnosti kladribinu.

PORUCHA FUNKCE LEDVIN

Bylo prokázáno, že renální clearance kladribinu je závislá na clearance kreatininu. Na základě populační farmakokinetické analýzy zahrnující pacienty s normální funkcí ledvin a s lehkou poruchou funkce ledvin se odhaduje, že celková clearance u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (CLCR=60 ml/min) se sníží mírně, což povede ke zvýšení expozice o 25 %.

PORUCHA FUNKCE JATER

Role funkce jater pro eliminaci kladribinu se považuje za zanedbatelnou.

FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

Studie lékových interakcí u pacientů s RS prokázala, že biologická dostupnost kladribinu v dávce 10 mg se při současném podání s pantoprazolem nezměnila.

5.3 PŘEDKLINICKÉ ÚDAJE VZTAHUJÍCÍ SE K BEZPEČNOSTI

Neklinické bezpečnostní, farmakologické a toxikologické hodnocení kladribinu na zvířecích modelech odpovídajících bezpečnostnímu hodnocení kladribinu neodhalily žádné významné nálezy, než které byly predikovány farmakologickým mechanismem kladribinu. Primárními cílovými orgány identifikovanými ve studiích toxicity po opakovaném podávání parenterálními cestami (intravenózním nebo subkutánním) po dobu až 1 roku u myší a opic byl lymfoidní a hematopoetický systém. Jinými cílovými orgány po delším podávání (14 cyklů) kladribinu opicím subkutánně byly ledviny (karyomegalie epitelu renálních tubulů), nadledviny (atrofie kůry a snížená vakuolizace), gastrointestinální trakt (atrofie sliznice) a varlata. Vliv na ledviny byl rovněž pozorován u myší.

MUTAGENITA

Kladribin se inkorporuje do vláken DNA a zpomaluje syntézu a opravu DNA. Kladribin neindukoval mutaci genů v bakteriích ani buňkách savců, ale byl klastrogenní a způsoboval chromozomální poškození v buňkách savců in vitro při koncentracích, které 17násobně přesahovaly očekávanou hodnotu klinického Cmax. In vivo byly zjištěny klastogenní účinky u myší při dávce 10 mg/kg, což byla nejnižší testovaná dávka.

KANCEROGENITA

Kancerogenní potenciál kladribinu byl hodnocen v dlouhodobé 22měsíční studii při subkutánním podávání u myší a v krátkodobé 26týdenní studii s perorálním podáváním u transgenních myší.

- V dlouhodobé studii kancerogenity u myší bylo nejvyšší použitou dávkou 10 mg/kg, což se ve studii mikrojader u myší jevilo jako dávka genotoxická (což odpovídá přibližně 16násobku očekávané expozice u AUC u pacientů užívajících maximální denní dávku 20 mg kladribinu). U myší nebylo pozorováno žádné zvýšení incidence lymfoproliferativních poruch nebo jiných typů nádorů (s výjimkou nádorů Harderianových žláz, převážně adenomů). Nádory Harderianových žláz nejsou považovány za klinicky relevantní, protože u člověka se srovnatelné anatomické struktury nevyskytují.
- V krátkodobé studii kancerogenity u transgenních rasH2 myší nebylo pozorováno žádné zvýšení incidence lymfoproliferativních chorob nebo jiných typů nádorů souvisejících s kladribinem v žádné hodnocené dávce až do dávky 30 mg/kg denně (což odpovídá přibližně 25násobku očekávané expozice u AUC u pacientů užívajících maximální denní dávku 20 mg kladribinu).

Kladribin byl rovněž hodnocen u opic ve studii trvající 1 rok a zkoumající subkutánní podání. V této studii nebyla pozorována zvýšená incidence lymfoproliferativních poruch a žádné nádory.

Přestože kladribin může mít genotoxický potenciál, údaje z dlouhodobých studií u myší a opic nepřinesly žádné důkazy o relevantně zvýšeném kancerogenním riziku pro člověka.

REPRODUKČNÍ TOXICITA

Přestože nebyl prokázán vliv na samičí fertilitu, reprodukční funkci nebo na celkový stav potomstva, bylo prokázáno, že kladribin má po podání březím myším embryoletální účinky a že má teratogenní účinky u myší (také pouze po léčbě u samců) a králíků. Pozorované embryoletální a teratogenní účinky odpovídají farmakologickému mechanismu kladribinu. Ve studii fertility u samců myší byly pozorovány malformované plody s agenezí distálních částí humeru a/nebo femuru. Incidence postižených plodů myší v této studii byla ve stejném rozmezí jako spontánní incidence amelie a fokomelie u tohoto druhu myší.

Při zvážení genotoxicity kladribinu však nelze vyloučit samci zprostředkované účinky související s možnou genetickou změnou diferencujících se spermií.

Kladribin neovlivňuje fertilitu samců myší, byl však pozorován vliv na varlata, kdy došlo ke snížení hmotnosti varlat a zvýšení počtu nepohyblivých spermií. Testikulární degenerace a reverzibilní snížení počtu spermií s rychlou progresivní pohyblivostí bylo pozorováno také u opic. Histologicky byla testikulární degenerace pozorována pouze u jednoho opičího samce v 1leté studii subkutánní toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Hydroxypropylbetadex (2-hydroxypropyl-ß-cyklodextrin)
Sorbitol
Magnesium-stearát

6.2 INKOMPATIBILITY

Neuplatňuje se.

6.3 DOBA POUŽITELNOSTI

3 roky.

6.4 ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 DRUH OBALU A OBSAH BALENÍ

Blistr z orientovaného polyamidu (OPA)/aluminia (Al)/polyvinylchloridu (PVC) – aluminia (Al), zatavený do kartonové krabičky a upevněný do dětského bezpečnostního vnějšího obalu.

Velikost balení: 1, 4, 5, 6, 7 nebo 8 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI PŘÍPRAVKU

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky

http://www.ema.europa.eu

MAVENCLAD®
cladribine tablets

INNOVATIVELY SIMPLE*

Zkrácená informace o přípravku MAVENCLAD® (cladribinum)
Název příku a složení: MAVENCLAD® 10 mg tablety. Jedna tableta obsahuje cladribinum 10 mg. **Indikace:** Přípravek MAVENCLAD® je indikován k léčbě dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou (RS), definovanou na základě klinických charakteristik nebo pomocí zobrazovacích metod. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: lymfopenie. Časté: snížení počtu neutrofilů, labiální herpes, dermatomální herpes zoster, vyrážka, alopecie. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená kumulativní dávka přípravku MAVENCLAD® je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti v průběhu 2 let podávaná jako 1 léčebný pulz v dávce 1,75 mg/kg za rok. Každý léčebný pulz zahrnuje 2 týdny léčby, jeden na začátku prvního měsíce a jeden na začátku druhého měsíce příslušného léčebného roku. Každý léčebný týden zahrnuje 4 nebo 5 dnů, během kterých dostane pacient 10 mg nebo 20 mg (jednu nebo dvě tablety) v jedné denní dávce v závislosti na tělesné hmotnosti. Po dokončení 2 léčebných pulzů není nutná žádná další léčba kladribinem během 3. a 4. roku. Opakované zahájení léčby po 4. roce nebylo hodnoceno. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku, infekce virem lidské imunodeficience, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení léčby kladribinem u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů dostávajících v současné době imunosupresivní nebo myelosupresivní léčbu, aktivní malignitida, středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min), těhotenství a kojení. **Těhotenství a kojení:** Zkušenosti získané u člověka s jinými látkami inhibujícími syntézu DNA naznačují, že kladribin podávaný během těhotenství by mohl způsobit vrozené vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Není známo, zda se kladribin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí je kojení během léčby přípravkem MAVENCLAD® a 1 týden po poslední dávce kontraindikováno. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** Blistr z orientovaného polyamidu (OPA)/aluminia (Al)/polyvinylchloridu (PVC) – aluminia (Al), zatavený do kartonové krabičky a upevněný do dětského bezpečnostního vnějšího obalu. **Velikost balení:** 1, 4, 5, 6, 7 nebo 8 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Registrační čísla:** EU/1/17/1212/001, 002, 003, 004, 005, 006. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 07/2018. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku, kterou poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
telefon: +420 272 084 211, www.merck.cz, www.medimerck.cz

CZ/CLA/0318/0004a