

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MAVENCLAD® 10 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg κλαδριβίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 64 mg σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία διαμέτρου 8,5 mm, με χαραγμένη την ένδειξη “C” στη μία πλευρά και “10” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MAVENCLAD® ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υψηλά ενεργή υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) όπως καθορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει και να επιβλέπεται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ΠΣ.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη σωρευτική δόση είναι 3,5 mg/kg σωματικού βάρους για 2 έτη, χορηγούμενη ως 1 περίοδος θεραπείας των 1,75 mg/kg ανά έτος. Κάθε περίοδος θεραπείας αποτελείται από 2 εβδομάδες θεραπείας, μία στην αρχή του πρώτου μήνα και μία στην αρχή του δεύτερου μήνα του αντίστοιχου έτους θεραπείας. Εάν είναι ιατρικά απαραίτητο (π.χ. για την ανάκαμψη των λεμφοκυττάρων), η περίοδος θεραπείας κατά το έτος 2 μπορεί να καθυστερήσει για έως και 6 μήνες. Κάθε εβδομάδα θεραπείας αποτελείται από 4 ή 5 ημέρες κατά τις οποίες ο ασθενής λαμβάνει 10 mg ή 20 mg (ένα ή δύο δισκία) ως εφάπαξ ημερήσια δόση, ανάλογα με το σωματικό βάρος. Για λεπτομέρειες, βλ. τους Πίνακες 1 και 2 παρακάτω.

Μετά την ολοκλήρωση των 2 περιόδων θεραπείας, δεν απαιτείται περαιτέρω θεραπεία με κλαδριβίνη κατά τα έτη 3 και 4 (βλ. παράγραφο 5.1). Η επανέναρξη της θεραπείας μετά το έτος 4 δεν έχει μελετηθεί.

Κριτήρια για την έναρξη και συνέχιση της θεραπείας

Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να είναι

- φυσιολογικοί πριν την έναρξη της θεραπείας κατά το έτος 1,
- τουλάχιστον 800 κύτταρα/mm³ πριν την έναρξη της θεραπείας κατά το έτος 2.

Εάν είναι απαραίτητο, η περίοδος θεραπείας κατά το έτος 2 μπορεί να καθυστερήσει για έως και 6 μήνες για να επιτραπεί η ανάκαμψη των λεμφοκυττάρων. Εάν αυτή η ανάκαμψη χρειάζεται περισσότερο από 6 μήνες, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει δισκία κλαδριβίνης πλέον.

Κατανομή της δόσης

Η κατανομή της συνολικής δόσης στα 2 έτη θεραπείας δίνεται στον Πίνακα 1. Για ορισμένα εύρη σωματικού βάρους ο αριθμός των δισκίων μπορεί να ποικίλλει μεταξύ των εβδομάδων θεραπείας. Η χρήση της κλαδριβίνης από στόματος σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 40 kg δεν έχει διερευνηθεί.

Πίνακας 1 Δόση κλαδριβίνης ανά εβδομάδα θεραπείας ανά σωματικό βάρος ασθενούς σε κάθε έτος θεραπείας

Εύρος σωματικού βάρους kg	Δόση σε mg (αριθμός δισκίων) ανά εβδομάδα θεραπείας	
	Εβδομάδα θεραπείας 1	Εβδομάδα θεραπείας 2
40 έως < 50	40 mg (4 δισκία)	40 mg (4 δισκία)
50 έως < 60	50 mg (5 δισκία)	50 mg (5 δισκία)
60 έως < 70	60 mg (6 δισκία)	60 mg (6 δισκία)
70 έως < 80	70 mg (7 δισκία)	70 mg (7 δισκία)
80 έως < 90	80 mg (8 δισκία)	70 mg (7 δισκία)
90 έως < 100	90 mg (9 δισκία)	80 mg (8 δισκία)
100 έως < 110	100 mg (10 δισκία)	90 mg (9 δισκία)
110 και άνω	100 mg (10 δισκία)	100 mg (10 δισκία)

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει την κατανομή του συνολικού αριθμού των δισκίων ανά εβδομάδα θεραπείας κατά τις επιμέρους ημέρες. Συνιστάται οι ημερήσιες δόσεις κλαδριβίνης σε κάθε εβδομάδα θεραπείας να λαμβάνονται σε διαστήματα των 24 ωρών, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Εάν η ημερήσια δόση αποτελείται από δύο δισκία, και τα δύο δισκία λαμβάνονται μαζί ως μία δόση.

Πίνακας 2 Αριθμός δισκίων ανά ημέρα εβδομάδας

Συνολικός αριθμός δισκίων ανά εβδομάδα	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4	Ημέρα 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

Μια δόση που παραλείφθηκε πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ο ασθενής το θυμηθεί, εντός της ίδιας ημέρας σύμφωνα με το πρόγραμμα θεραπείας.

Μια δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί μαζί με την επόμενη προγραμματισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Σε περίπτωση που παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε την επόμενη ημέρα, και να παρατείνει τον αριθμό των ημερών στη συγκεκριμένη εβδομάδα θεραπείας. Εάν παραλειφθούν δύο διαδοχικές δόσεις, εφαρμόζεται ο ίδιος κανόνας, και ο αριθμός των ημερών στην εβδομάδα θεραπείας παρατείνεται κατά δύο ημέρες.

Ταυτόχρονη χρήση άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων

Συνιστάται η χορήγηση οποιουδήποτε άλλου από στόματος φαρμακευτικού προϊόντος να γίνεται σε απόσταση τουλάχιστον 3 ωρών από εκείνη του MAVENCLAD®, κατά τη διάρκεια του περιορισμένου αριθμού ημερών χορήγησης κλαδριβίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί αποκλειστικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 60 έως 89 ml/min), δεν θεωρείται απαραίτητη προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Συνεπώς, η κλαδριβίνη αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία διότι η σπουδαιότητα της ηπατικής λειτουργίας για την αποβολή της κλαδριβίνης θεωρείται αμελητέα (βλ. παράγραφο 5.2).

Υπό την απουσία δεδομένων, η χρήση της κλαδριβίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >6).

Ηλικιωμένοι

Απαιτείται προσοχή όταν η κλαδριβίνη χρησιμοποιείται σε ηλικιωμένους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανή υψηλότερη συχνότητα μειωμένης ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας, συνοδών νόσων και άλλων φαρμακευτικών θεραπειών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MAVENCLAD® σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το MAVENCLAD® προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με νερό, και καταπίνονται χωρίς να μασώνται. Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής.

Δεδομένου ότι τα δισκία είναι μη επικαλυμμένα, πρέπει να καταπίνονται αμέσως μόλις αφαιρεθούν από την κυψέλη και να μην αφήνονται εκτεθειμένα σε επιφάνειες ή να υποβάλλονται σε χειρισμό για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από το απαιτούμενο για τη λήψη της δόσης. Εάν ένα δισκίο αφεθεί σε μια επιφάνεια, ή εάν ένα σπασμένο ή θρυμματισμένο δισκίο απελευθερωθεί από την κυψέλη, η επιφάνεια πρέπει να πλυθεί διεξοδικά.

Τα χέρια του ασθενούς πρέπει να είναι στεγνά κατά το χειρισμό των δισκίων και να πλένονται διεξοδικά μετά τη λήψη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Λοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Ενεργή χρόνια λοίμωξη (φυματίωση ή ηπατίτιδα).

Έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λαμβάνουν επί του παρόντος ανοσοκατασταλτική ή μυελοκατασταλτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

Ενεργή κακοήθεια.

Μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογική παρακολούθηση

Ο τρόπος δράσης της κλαδριβίνης συνδέεται στενά με μια μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων. Η επίδραση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων είναι δόσοεξαρτώμενη. Μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων, στον αριθμό των ερυθρών, στον αιματοκρίτη, στην αιμοσφαιρίνη ή στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές παρατηρήθηκαν επίσης στις κλινικές μελέτες, αν και αυτές οι παράμετροι συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων.

Πρόσθετες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναμένονται εάν η κλαδριβίνη χορηγηθεί πριν από ή ταυτόχρονα με άλλες δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το αιματολογικό προφίλ (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζονται

- πριν από την έναρξη της θεραπείας κατά το έτος 1,
- πριν από την έναρξη της θεραπείας κατά το έτος 2,
- 2 και 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας σε κάθε έτος θεραπείας. Εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι κάτω από 500 κύτταρα/mm³, θα πρέπει να παρακολουθείται ενεργά μέχρι οι τιμές να αυξηθούν ξανά.

Για τις αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία με βάση τους αριθμούς λεμφοκυττάρων του ασθενούς, βλ. παράγραφο 4.2 και την υποπαράγραφο 'Λοιμώξεις' παρακάτω.

Λοιμώξεις

Η κλαδριβίνη μπορεί να μειώσει την ανοσολογική άμυνα του οργανισμού και ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα λοιμώξεων. Η λοίμωξη με HIV, η ενεργή φυματίωση και η ενεργή ηπατίτιδα πρέπει να αποκλειστούν πριν την έναρξη της κλαδριβίνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Λανθάνουσες λοιμώξεις μπορεί να ενεργοποιηθούν, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης ή της ηπατίτιδας. Συνεπώς, συνιστάται διαλογή των ασθενών για λανθάνουσες λοιμώξεις, ιδίως φυματίωση και ηπατίτιδα Β και C, πριν από την έναρξη της θεραπείας κατά το έτος 1 και το έτος 2. Η έναρξη του MAVENCLAD® θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η λοίμωξη να έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς.

Μια καθυστέρηση στην έναρξη της κλαδριβίνης θα πρέπει επίσης να εξετάζεται σε ασθενείς με οξεία λοίμωξη μέχρι η λοίμωξη να ελεγχθεί πλήρως.

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή για ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό έκθεσης στον ιό ανεμευλογιάς-ζωστήρα (varicella-zoster). Συνιστάται εμβολιασμός των αρνητικών για αντισώματα ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη. Η έναρξη της θεραπείας με MAVENCLAD® πρέπει να καθυστερεί για 4 έως 6 εβδομάδες για να μπορέσει να λάβει χώρα η πλήρης δράση του εμβολίου.

Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα αυξήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν κλαδριβίνη. Εάν οι αριθμοί λεμφοκυττάρων πέσουν κάτω από 200 κύτταρα/mm³, θα πρέπει να εξετάζεται προφύλαξη κατά του έρπητα σύμφωνα με την τοπική τυπική πρακτική κατά τη χρονική διάρκεια της λεμφοπενίας βαθμού 4 (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων κάτω από 500 κύτταρα/mm³ πρέπει να παρακολουθούνται ενεργά για σημεία και συμπτώματα που υποδεικνύουν λοιμώξεις, ιδίως έρπητα ζωστήρα. Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων σημείων και συμπτωμάτων, θα πρέπει να αρχίσει αντιλοιμώδης αγωγή όπως ενδείκνυται κλινικά. Μπορεί να εξεταστεί η διακοπή ή καθυστέρηση του MAVENCLAD® μέχρι την κατάλληλη αντιμετώπιση της λοίμωξης.

Περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) έχουν αναφερθεί για την παρεντερική κλαδριβίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για λευχαιμία τριχωτών κυττάρων με διαφορετική θεραπευτική αγωγή.

Αν και δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση PML με δισκία κλαδριβίνης, θα πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία (MRI) πριν την έναρξη της θεραπείας με δισκία κλαδριβίνης (συνήθως εντός 3 μηνών).

Κακοήθειες

Στις κλινικές μελέτες, συμβάντα κακοηθιών παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κλαδριβίνη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

Το MAVENCLAD® αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΠΣ με ενεργές κακοήθειες (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να διενεργείται ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με προηγούμενη κακοήθεια. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κλαδριβίνη να ακολουθούν τις τυπικές κατευθυντήριες οδηγίες προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο.

Ηπατική λειτουργία

Ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιπτώσεων, έχει αναφερθεί όχι συχνά στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με MAVENCLAD®.

Πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ιστορικό του ασθενούς σχετικά με προηγούμενα επεισόδια ηπατικής βλάβης με άλλα φάρμακα ή υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση των επιπέδων αμινοτρανσφεράσης, αλκαλικής φωσφατάσης και ολικής χολερυθρίνης στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας κατά το έτος 1 και το έτος 2. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης με βάση τα κλινικά σημεία και συμπτώματα.

Εάν ένας ασθενής αναπτύξει κλινικά σημεία, ανεξήγητες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία (π.χ. ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία ή ίκτερο ή/και σκουρόχρωμα ούρα), οι τρανσαμινάσες ορού και η ολική χολερυθρίνη πρέπει να μετρούνται αμέσως. Η θεραπεία με MAVENCLAD® πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά, ανάλογα με την περίπτωση.

Αντισύλληψη

Πριν την έναρξη της θεραπείας τόσο κατά το έτος 1 όσο και κατά το έτος 2, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες που θα μπορούσαν δυνητικά να τεκνοποιήσουν πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποτρέπουν την εγκυμοσύνη μέσω της χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφύγουν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Μεταγίσεις αίματος

Σε ασθενείς που απαιτούν μετάγγιση αίματος, συνιστάται η ακτινοβολήση των κυτταρικών συστατικών αίματος πριν από τη χορήγηση για την αποφυγή αντίδρασης τύπου “μοσχεύματος έναντι ξενιστή” (*graft-versus-host disease*) σχετιζόμενη με τη μετάγγιση. Συνιστάται η συνεργασία με αιματολόγο.

Αλλαγή προς και από τη θεραπεία με κλαδριβίνη

Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά ή ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα ο τρόπος δράσης και η διάρκεια επίδρασης του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Μια δυνητική πρόσθετη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα θα πρέπει επίσης να εξετάζεται όταν χρησιμοποιούνται τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατά την αλλαγή από ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν κατά της ΠΣ, πρέπει να διενεργείται μαγνητική τομογραφία κατά την έναρξη (βλ. υποπαράγραφο 'Λοιμώξεις' παραπάνω).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση της κλαδριβίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >6) (βλ. παράγραφο 4.2).

Σορβιτόλη

Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Η ποσότητα της σορβιτόλης στα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων, που χορηγούνται ταυτόχρονα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει υδροξυπροπυλοβεταδέξη, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία συμπλόκων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, δυνητικά οδηγώντας σε μια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας ενός τέτοιου προϊόντος (ειδικά φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλή διαλυτότητα). Συνεπώς, συνιστάται η χορήγηση οποιουδήποτε άλλου από στόματος φαρμακευτικού προϊόντος να γίνεται σε απόσταση τουλάχιστον 3 ωρών από εκείνη του MAVENCLAD®, κατά τη διάρκεια του περιορισμένου αριθμού ημερών χορήγησης κλαδριβίνης.

Ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η έναρξη της θεραπείας με κλαδριβίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που επί του παρόντος λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική ή μυελοκατασταλτική θεραπεία με π.χ. μεθοτρεξάτη, κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη ή αζαθειοπρίνη, ή χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών λόγω του κινδύνου πρόσθετων επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παράγραφο 4.3).

Μπορεί να χορηγηθεί οξεία βραχυπρόθεσμη θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη.

Άλλα τροποποιητικά της νόσου φαρμακευτικά προϊόντα

Η χρήση της κλαδριβίνης με ιντερφερόνη βήτα έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο λεμφοπενίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλαδριβίνης σε συνδυασμό με άλλες τροποποιητικές της νόσου θεραπείες για ΠΣ δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Η ταυτόχρονη θεραπεία δεν συνιστάται.

Αιματοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα

Λόγω της επαγόμενης από την κλαδριβίνη μείωσης του αριθμού των λεμφοκυττάρων, μπορούν να αναμένονται πρόσθετες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εάν η κλαδριβίνη χορηγηθεί πριν από ή ταυτόχρονα με άλλες δραστικές ουσίες που επηρεάζουν το αιματολογικό προφίλ (π.χ. καρβαμαζεπίνη). Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων.

Εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εξασθενημένου ιού

Η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίζει εντός 4 έως 6 εβδομάδων μετά από εμβολιασμό με εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εξασθενημένου ιού λόγω του κινδύνου ενεργού λοίμωξης από το εμβόλιο. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζωντανού ή ζωντανού εξασθενημένου ιού θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη, εφόσον οι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων του ασθενούς δεν βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων.

Ισχυροί αναστολείς μεταφορέων ENT1, CNT3 και BCRP

Στο επίπεδο απορρόφησης της κλαδριβίνης, η μόνη διανοητή κλινικά σχετική οδός αλληλεπίδρασης φαίνεται να είναι η πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP ή ABCG2). Η αναστολή του BCRP στη γαστρεντερική οδό μπορεί να αυξήσει την από στόματος βιοδιαθεσιμότητα και τη συστηματική έκθεση της κλαδριβίνης. Γνωστοί αναστολείς BCRP, οι οποίοι μπορεί να τροποποιήσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των υποστρωμάτων BCRP κατά 20% *in vivo*, περιλαμβάνουν την ελτρομβοπάγη.

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η κλαδριβίνη είναι υπόστρωμα των εξισορροπητικών νουκλεοσιδικών (ENT1) και συγκεντρωτικών νουκλεοσιδικών (CNT3) πρωτεϊνών μεταφοράς. Αναλόγως, η βιοδιαθεσιμότητα, η ενδοκυτταρική κατανομή και η νεφρική απέκκριση της κλαδριβίνης μπορεί θεωρητικά να τροποποιηθούν από ισχυρούς αναστολείς μεταφορέων ENT1 και CNT3 όπως διλαζέπη, νιφεδιπίνη, νιμοδιπίνη, σιλοσταζόλη, σουλινδάκη ή ρεσερπίνη. Ωστόσο, οι καθαρές επιπτώσεις από την άποψη των ενδεχόμενων τροποποιήσεων της έκθεσης της κλαδριβίνης είναι δύσκολο να προβλεφθούν.

Παρ' ότι η κλινική σχέση τέτοιων αλληλεπιδράσεων είναι άγνωστη, η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων ENT1, CNT3 ή BCRP συνιστάται να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη διάρκειας 4 έως 5 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, πρέπει να εξεταστεί η επιλογή εναλλακτικών συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων χωρίς, ή με ελάχιστες ιδιότητες αναστολής μεταφορέων ENT1, CNT3 ή BCRP. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, συνιστάται η μείωση της δόσης στην ελάχιστη υποχρεωτική δόση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αυτές τις ενώσεις, η χορήγηση σε απόσταση και η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς.

Ισχυροί επαγωγείς μεταφορέων BCRP και P-gp

Οι επιδράσεις ισχυρών επαγωγέων των μεταφορέων εκροής BCRP και P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) στη βιοδιαθεσιμότητα και διάθεση της κλαδριβίνης δεν έχουν μελετηθεί επίσημα. Μια πιθανή μείωση της έκθεσης στην κλαδριβίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν συγχορηγούνται ισχυροί επαγωγείς μεταφορέων BCRP (π.χ. κορτικοστεροειδή) ή P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικό (St. John's Wort)).

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η συγχορήγηση της κλαδριβίνης με από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) δεν έδειξε κλινικά σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με την κλαδριβίνη. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση της κλαδριβίνης δεν αναμένεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.6).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πριν την έναρξη της θεραπείας τόσο κατά το έτος 1 όσο και κατά το έτος 2, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες που θα μπορούσαν δυνητικά να τεκνοποιήσουν πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη.

Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλείεται πριν από την έναρξη του MAVENCLAD® κατά το έτος 1 και το 2, και να αποτρέπεται μέσω της χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι γυναίκες που μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με MAVENCLAD® θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία.

Καθώς η κλαδριβίνη παρεμβάλλεται στη σύνθεση DNA, θα μπορούσαν να αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανθρώπινη γαμετογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, Συνεπώς, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφύγουν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο με άλλες ουσίες που αναστέλλουν τη σύνθεση του DNA, η κλαδριβίνη θα μπορούσε να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το MAVENCLAD® αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η κλαδριβίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της δυνατότητας για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MAVENCLAD® και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Στους ποντικούς, δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική λειτουργία των απογόνων. Ωστόσο, επιδράσεις στους όρχεις παρατηρήθηκαν στους ποντικούς και στους πιθήκους (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεδομένου ότι η κλαδριβίνη παρεμβάλλεται στη σύνθεση DNA, θα μπορούσαν να αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανθρώπινη γαμετογένεση. Συνεπώς, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για να αποφύγουν εγκυμοσύνη της συντρόφου τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλαδριβίνη και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παραπάνω).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το MAVENCLAD® δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι κλινικά πλέον σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λεμφοπενία (25,6%) και έρπης ζωστήρας (3,0%). Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια της περιόδου λεμφοπενίας βαθμού 3 ή 4 (<500 έως 200 κύτταρα/mm³ ή <200 κύτταρα/mm³) σε σύγκριση με την περίοδο κατά την οποία οι ασθενείς δεν παρουσίαζαν λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στον παρακάτω κατάλογο προέρχονται από συγκεντρωμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες στην ΠΣ στις οποίες από στόματος κλαδριβίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία στη σωρευτική δόση των 3,5 mg/kg. Η βάση δεδομένων ασφάλειας από αυτές τις μελέτες περιλαμβάνει 923 ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια της επιτήρησης μετά την κυκλοφορία υποδεικνύονται από έναν αστερίσκο [*].

Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνές: Στοματικός έρπης, δερματικός έρπης ζωστήρας.
Πολύ σπάνιες: Φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: Λεμφοπενία.
Συχνές: Μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: Υπερευαισθησία* συμπεριλαμβανομένου κνησμού, κνίδωσης, εξανθήματος και σπάνιων περιπτώσεων αγγειοοιδήματος.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: Ηπατική βλάβη*.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Εξάνθημα, αλωπεκία.

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λεμφοπενία

Στις κλινικές μελέτες, 20% έως 25% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν σωρευτική δόση κλαδριβίνης 3,5 mg/kg για 2 έτη ως μονοθεραπεία ανέπτυξαν παροδική λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4. Λεμφοπενία βαθμού 4 παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε 2 μήνες μετά την πρώτη δόση της κλαδριβίνης σε κάθε έτος (4,0% και 11,3% των ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 3 κατά το έτος 1 και το έτος 2, 0% και 0,4% των ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 4 κατά το έτος 1 και το έτος 2). Αναμένεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν είτε σε φυσιολογικούς αριθμούς λεμφοκυττάρων είτε σε λεμφοπενία βαθμού 1 εντός 9 μηνών.

Για τη μείωση του κινδύνου για σοβαρή λεμφοπενία, οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων πρέπει να προσδιορίζονται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με κλαδριβίνη (βλ. παράγραφο 4.4) και πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά κριτήρια για την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας με κλαδριβίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

Κακοήθειες

Στις κλινικές μελέτες και στη μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με σωρευτική δόση κλαδριβίνης από στόματος 3,5 mg/kg, συμβάντα κακοηθειών παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κλαδριβίνη (10 συμβάντα σε 3.414 ασθενείς-έτη [0,29 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη]) σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (3 συμβάντα σε 2.022 ασθενείς-έτη [0,15 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη]) (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπερευαισθησία

Στις κλινικές μελέτες ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με σωρευτική δόση κλαδριβίνης από στόματος 3,5 mg/kg, συμβάντα υπερευαισθησίας παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κλαδριβίνη (11,8%) σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (8,4%). Σοβαρά συμβάντα υπερευαισθησίας παρατηρήθηκαν στο 0,3% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με κλαδριβίνη και σε κανέναν ασθενή που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Τα συμβάντα υπερευαισθησίας οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας στο 0,4% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με κλαδριβίνη και στο 0,3% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Ηπατική Βλάβη

Κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία στην αγορά, αναφέρθηκαν όχι συχνά συμβάντα ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιπτώσεων και περιπτώσεων που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας, σε χρονική συσχέτιση με το MAVENCLAD®.

Οι παροδικές αυξήσεις των τρανσαμινασών στον ορό ήταν συνήθως μεγαλύτερες από το 5πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN). Έχουν παρατηρηθεί μεμονωμένες περιπτώσεις παροδικών αυξήσεων των τρανσαμινασών στον ορό έως και 40 φορές το ULN ή/και συμπτωματική ηπατίτιδα με παροδική αύξηση της χολερυθρίνης και ίκτερο.

Ο χρόνος εμφάνισης κυμαινόταν, με τις περισσότερες περιπτώσεις να εμφανίζονται εντός 8 εβδομάδων μετά την πρώτη θεραπευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία υπερδοσολογίας με την από στόματος κλαδριβίνη. Η λεμφοπενία είναι γνωστό ότι είναι δοσοεξαρτώμενη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Συνιστάται ιδιαίτερος στενή παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε υπερδοσολογία κλαδριβίνης.

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο σε υπερδοσολογία της κλαδριβίνης. Η θεραπεία αποτελείται από την προσεκτική παρατήρηση και την έναρξη των κατάλληλων υποστηρικτικών μέτρων. Ενδέχεται να χρειαστεί να εξεταστεί η διακοπή του MAVENCLAD®. Λόγω της ταχείας και εκτεταμένης ενδοκυτταρικής και ιστικής κατανομής, η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να αποβάλει την κλαδριβίνη σε σημαντικό βαθμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, επιλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA40

Μηχανισμός δράσης

Η κλαδριβίνη είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο της δεοξυαδενοσίνης. Μια υποκατάσταση χλωρίου στον δακτύλιο της πουρίνης προστατεύει την κλαδριβίνη από αποδόμηση από τη δεαμινάση της αδενοσίνης, αυξάνοντας τον ενδοκυτταρικό χρόνο παραμονής του προφαρμάκου της κλαδριβίνης. Η επακόλουθη φωσφορύλιωση της κλαδριβίνης στη δραστική τριφωσφορική μορφή της, 2-γλωροδεοξυαδενοσίνη τριφωσφορική (Cd-ATP), επιτυγχάνεται ιδιαίτερος αποτελεσματικά στα λεμφοκύτταρα, λόγω των ιδιοσυστατικά υψηλών τους επιπέδων κινάσης της δεοξυκυτιδίνης (*deoxycytidine kinase*, DCK) και των σχετικά χαμηλών τους επιπέδων 5'-νουκλεοτιδάσης (5'-NTάσης). Μια υψηλή αναλογία DCK προς 5'-NTάση ευνοεί τη συσσώρευση Cd-ATP, καθιστώντας τα λεμφοκύτταρα ιδιαίτερος επιρρεπή σε κυτταρικό θάνατο. Ως αποτέλεσμα μιας χαμηλότερης αναλογίας DCK/5'-NTάση, άλλα κύτταρα παραγόμενα στον μυελό των οστών επηρεάζονται λιγότερο από τα λεμφοκύτταρα. Η DCK είναι το ένζυμο περιορισμού της αναλογίας για τη μετατροπή του προφαρμάκου της κλαδριβίνης στη δραστική τριφωσφορική μορφή της, οδηγώντας σε επιλεκτική εξάντληση των διαιρούμενων και μη διαιρούμενων T και B κυττάρων.

Ο κύριος επαγωγικός της απόπτωσης μηχανισμός δράσης της Cd-ATP έχει άμεσες και έμμεσες δράσεις στη σύνθεση DNA και στη μιτοχονδριακή λειτουργία. Στα διαιρούμενα κύτταρα, η Cd-ATP παρεμβάλλεται στη σύνθεση DNA μέσω αναστολής της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγής και ανταγωνίζεται με τη δεοξυαδενοσίνη τριφωσφορική για ενσωμάτωση στο DNA από τις DNA πολυμεράσες. Στα ηρεμούντα κύτταρα, η κλαδριβίνη προκαλεί διακοπές μονών ελίκων του DNA, ταχεία κατανάλωση του δινουκλεοτιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης, εξάντληση της ATP και κυτταρικό θάνατο. Υπάρχουν στοιχεία ότι η κλαδριβίνη μπορεί επίσης να προκαλέσει άμεση εξαρτώμενη και ανεξάρτητη από την καρπάση απόπτωση μέσω της απελευθέρωσης του κυτοχρώματος c και του επαγωγικού της απόπτωσης παράγοντα μέσα στο κυτταρόπλασμα των μη διαιρούμενων κυττάρων.

Η παθολογία της ΠΣ περιλαμβάνει μια σύνθετη αλυσίδα συμβάντων στην οποία διαφορετικοί τύποι ανοσοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των αυτοαντιδραστικών T και B κυττάρων διαδραματίζουν βασικό ρόλο. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η κλαδριβίνη ασκεί τις θεραπευτικές επιδράσεις της στην ΠΣ δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί αλλά η κυρίαρχη επίδρασή της στα B και T λεμφοκύτταρα πιστεύεται ότι διακόπτει τον καταρράκτη των ανοσολογικών συμβάντων που βρίσκονται στο επίκεντρο της ΠΣ.

Οι διακυμάνσεις στα επίπεδα έκφρασης της DCK και των 5'-NTασών μεταξύ των υποτύπων των ανοσοκυττάρων μπορεί να εξηγούν τις διαφορές στην ευαισθησία των ανοσοκυττάρων στην κλαδριβίνη. Λόγω αυτών των επιπέδων έκφρασης, τα κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος επηρεάζονται λιγότερο από τα κύτταρα του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κλαδριβίνη έχει καταδειχθεί ότι ασκεί μακροπρόθεσμες επιδράσεις στοχεύοντας προτιμησιακά τα λεμφοκύτταρα και τις αυτοάνοσες διεργασίες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΠΣ.

Σε όλες τις μελέτες, η μεγαλύτερη αναλογία των ασθενών με λεμφοπενία βαθμού 3 ή 4 (<500 έως 200 κύτταρα/mm³ ή <200 κύτταρα/mm³) παρατηρήθηκε 2 μήνες μετά την πρώτη δόση της κλαδριβίνης κάθε έτος, υποδεικνύοντας ένα χρονικό διάκενο μεταξύ των συγκεντρώσεων της κλαδριβίνης στο πλάσμα και της μέγιστης αιματολογικής επίδρασης.

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, τα δεδομένα με την προτεινόμενη σωρευτική δόση των 3,5 mg/kg σωματικού βάρους δείχνουν μια σταδιακή βελτίωση στους διάμεσους αριθμούς λεμφοκυττάρων πίσω στο φυσιολογικό εύρος κατά την εβδομάδα 84 από την πρώτη δόση της κλαδριβίνης (περίπου 30 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της κλαδριβίνης). Οι αριθμοί λεμφοκυττάρων σε πάνω από 75% των ασθενών επέστρεψαν στο φυσιολογικό εύρος κατά την εβδομάδα 144 από την πρώτη δόση της κλαδριβίνης (περίπου 90 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της κλαδριβίνης).

Η θεραπεία με από στόματος κλαδριβίνη οδηγεί σε ταχείες μειώσεις στα κυκλοφορούντα CD4+ και CD8+ T κύτταρα. Τα CD8+ T κύτταρα έχουν λιγότερο έντονη μείωση και ταχύτερη ανάκαμψη από τα CD4+ T κύτταρα, με αποτέλεσμα μια προσωρινά μειωμένη αναλογία CD4 προς CD8. Η κλαδριβίνη μειώνει τα CD19+ B κύτταρα και τα CD16+/CD56+ κύτταρα φυσικούς φονείς, τα οποία επίσης ανακάμπτουν ταχύτερα από τα CD4+ T κύτταρα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της από στόματος κλαδριβίνης αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (CLARITY) σε 1.326 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ. Οι στόχοι της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της κλαδριβίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση του ετησιοποιημένου ποσοστού υποτροπών (ARR) (κύριο τελικό σημείο), επιβραδύνοντας την εξέλιξη της αναπηρίας και μειώνοντας τις ενεργές βλάβες όπως μετρούνται μέσω μαγνητικής τομογραφίας.

Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο (n = 437), ή μια σωρευτική δόση κλαδριβίνης των 3,5 mg/kg (n = 433) ή 5,25 mg/kg σωματικού βάρους (n = 456) για την περίοδο 96 εβδομάδων (2 ετών) της μελέτης σε 2 περιόδους θεραπείας. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη σωρευτική δόση των 3,5 mg/kg έλαβαν μια πρώτη περίοδο θεραπείας κατά τις εβδομάδες 1 και 5 του πρώτου έτους και μια δεύτερη περίοδο θεραπείας κατά τις εβδομάδες 1 και 5 του δεύτερου έτους. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη σωρευτική δόση των 5,25 mg/kg σωματικού βάρους έλαβαν πρόσθετη θεραπεία κατά τις εβδομάδες 9 και 13 του πρώτου έτους. Η πλειοψηφία των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (87,0%) και στις ομάδες θεραπείας κλαδριβίνης 3,5 mg/kg (91,9%) και 5,25 mg/kg (89,0%) ολοκλήρωσαν την πλήρη περίοδο των 96 εβδομάδων της μελέτης.

Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά τους προηγούμενους 12 μήνες. Στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, η διάμεση ηλικία ήταν τα 39 έτη (εύρος 18 έως 65), και η αναλογία γυναικών-ανδρών ήταν περίπου 2:1. Η μέση διάρκεια της ΠΣ πριν από την ένταξη στη μελέτη ήταν 8,7 έτη, και η διάμεση αρχική νευρολογική αναπηρία με βάση τη βαθμολογία EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας) σε όλες τις ομάδες θεραπείας ήταν 3,0 (εύρος 0 έως 6,0). Πάνω από δύο τρίτα των ασθενών της μελέτης ήταν πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς για τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMDs) για ΠΣ. Οι υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική θεραπεία είτε με ιντερφερόνη βήτα-1α, ιντερφερόνη βήτα-1β, οξική γλατιραμέρη ή ναταλιζουμάμπη.

Οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ που έλαβαν κλαδριβίνη 3,5 mg/kg κατέδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στο ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών, στην αναλογία ασθενών ελεύθερων υποτροπών για 96 εβδομάδες, στην αναλογία ασθενών συνεχώς ελεύθερων αναπηρίας για 96 εβδομάδες και στον χρόνο μέχρι την εξέλιξη στους 3 μήνες κατά EDSS σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3 Κλινικά αποτελέσματα στη μελέτη CLARITY (96 εβδομάδες)

Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο (n = 437)	Σωρευτική δόση κλαδριβίνης	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (95% CI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Σχετική μείωση (κλαδριβίνη έναντι εικονικού φαρμάκου)		57,6%	54,5%
Αναλογία ασθενών ελεύθερων υποτροπών για 96 εβδομάδες	60,9%	79,7%	78,9%
Χρόνος μέχρι την εξέλιξη στους 3 μήνες κατά EDSS, 10 ^ο εκατοστημόριο (μήνες)	10,8	13,6	13,6
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p <0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

Επιπλέον, η ομάδα θεραπείας κλαδριβίνης 3,5 mg/kg ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη ως προς το εικονικό φάρμακο σχετικά με τον αριθμό και τη σχετική μείωση των βλαβών T1 Gd+, των ενεργών βλαβών T2 και των συνδυασμένων μοναδικών βλαβών, όπως καταδεικνύονται στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου των 96 εβδομάδων της μελέτης. Σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, οι ασθενείς που λάμβαναν κλαδριβίνη είχαν 86% σχετική μείωση στο μέσο αριθμό βλαβών T1 Gd+ (ο προσαρμοσμένος μέσος αριθμός για τις ομάδες κλαδριβίνης 3,5 mg/kg και εικονικού φαρμάκου ήταν 0,12 και 0,91, αντίστοιχα), 73% σχετική μείωση στο μέσο αριθμό ενεργών βλαβών T2 (ο προσαρμοσμένος μέσος αριθμός για τις ομάδες κλαδριβίνης 3,5 mg/kg και εικονικού φαρμάκου ήταν 0,38 και 1,43, αντίστοιχα) και 74% σχετική μείωση στο μέσο αριθμό συνδυασμένων μοναδικών βλαβών ανά ασθενή ανά σάρωση (ο προσαρμοσμένος μέσος αριθμός για τις ομάδες κλαδριβίνης 3,5 mg/kg και εικονικού φαρμάκου ήταν 0,43 και 1,72, αντίστοιχα) (p <0,001 και στα 3 αποτελέσματα μαγνητικής τομογραφίας).

Η post-hoc ανάλυση του χρόνου μέχρι την επιβεβαιωμένη εξέλιξη στους 6 μήνες κατά EDSS είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση κατά 47% του κινδύνου εξέλιξης της αναπηρίας στην κλαδριβίνη 3,5 mg/kg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου = 0,53, 95% CI [0,36; 0,79], p <0,05) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, το 10^ο εκατοστημόριο επετεύχθη στις 245 ημέρες, ενώ δεν επετεύχθη καθόλου κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στην ομάδα κλαδριβίνης 3,5 mg/kg.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 παραπάνω, υψηλότερες σωρευτικές δόσεις δεν πρόσθεσαν οποιοδήποτε κλινικά σημαντικό όφελος, αλλά συσχετίστηκαν με υψηλότερη επίπτωση λεμφοπενίας ≥βαθμού 3 (44,9% στην ομάδα 5,25 mg/kg έναντι 25,6% στην ομάδα 3,5 mg/kg).

Οι ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τη μελέτη CLARITY μπορούσαν να ενταχθούν στη μελέτη CLARITY Extension. Σε αυτήν τη μελέτη επέκτασης, 806 ασθενείς έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο

είτε μια σωρευτική δόση κλαδριβίνης 3,5 mg/kg (σε μια αγωγή παρόμοια με εκείνη που χρησιμοποιήθηκε στην CLARITY) για την περίοδο 96 εβδομάδων της μελέτης. Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης ήταν η ασφάλεια, ενώ τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν επεξηγηματικά.

Το μέγεθος της επίδρασης στη μείωση της συχνότητας των υποτροπών και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της αναπηρίας στους ασθενείς που έλαβαν τη δόση 3,5 mg/kg για 2 έτη διατηρήθηκε κατά τα έτη 3 και 4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου

Έχουν πραγματοποιηθεί post-hoc αναλύσεις αποτελεσματικότητας υποομάδων σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου που έλαβαν θεραπεία με από στόματος κλαδριβίνη στη συνιστώμενη σωρευτική δόση 3,5 mg/kg. Αυτές περιλάμβαναν

- ασθενείς με 1 υποτροπή κατά το προηγούμενο έτος και τουλάχιστον 1 βλάβη T1 Gd+ ή 9 ή περισσότερες βλάβες T2, ενώ υποβάλλονταν σε θεραπεία με άλλα DMDs,
- ασθενείς με 2 ή περισσότερες υποτροπές κατά το προηγούμενο έτος, είτε υποβάλλονταν σε θεραπεία με DMD είτε όχι.

Στις αναλύσεις των δεδομένων της CLARITY, παρατηρήθηκε σταθερή επίδραση της θεραπείας στις υποτροπές, με το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών να κυμαίνεται από 0,16 έως 0,18 στις ομάδες κλαδριβίνης και 0,47 έως 0,50 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p < 0,0001$). Σε σύγκριση με τον συνολικό πληθυσμό, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίδραση στον χρόνο μέχρι τη σταθερή αναπηρία στους 6 μήνες όπου η κλαδριβίνη μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της αναπηρίας κατά 82% (αναλογία κινδύνου = 0,18, 95% CI [0,07; 0,47]). Για το εικονικό φάρμακο, το 10^ο εκατοστημόριο για την εξέλιξη της αναπηρίας επετεύχθη μεταξύ 16 και 23 εβδομάδων, ενώ για τις ομάδες κλαδριβίνης δεν επετεύχθη καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Δευτεροπαθής προοδευτική ΠΣ με υποτροπές

Μια υποστηρικτική μελέτη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλαδριβίνη ως προσθήκη στην ιντερφερόνη βήτα έναντι εικονικού φαρμάκου + ιντερφερόνη βήτα συμπεριέλαβε επίσης έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών με δευτεροπαθή προοδευτική ΠΣ (26 ασθενείς). Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με κλαδριβίνη 3,5 mg/kg είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση του ετησιοποιημένου ποσοστού υποτροπών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,03 έναντι 0,30, αναλογία κινδύνου: 0,11, $p < 0,05$). Δεν υπήρξε διαφορά στο ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών μεταξύ ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ και ασθενών με δευτεροπαθή προοδευτική ΠΣ με υποτροπές. Δεν κατέστη δυνατό να καταδειχθεί μια επίδραση στην εξέλιξη της αναπηρίας σε καμία υποομάδα.

Οι ασθενείς με δευτεροπαθή προοδευτική ΠΣ αποκλείστηκαν από τη μελέτη CLARITY. Ωστόσο, μια post-hoc ανάλυση μιας μικτής κοόρτης που συμπεριέλαβε ασθενείς CLARITY και ONWARD, καθοριζόμενη από αρχική βαθμολογία EDSS $\geq 3,5$ ως δείκτης για δευτεροπαθή προοδευτική ΠΣ, κατέδειξε παρόμοια μείωση του ετησιοποιημένου ποσοστού υποτροπών σε σύγκριση με ασθενείς με βαθμολογία EDSS κάτω από 3.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το MAVENCLAD® σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πολλαπλή σκλήρυνση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η κλαδριβίνη είναι ένα προφάρμακο το οποίο πρέπει να είναι φωσφορυλιωμένο ενδοκυτταρικά για να καταστεί βιολογικά ενεργό. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της κλαδριβίνης μελετήθηκαν μετά την από στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ΠΣ και ασθενείς με κακοήθειες, καθώς και σε συστήματα *in vitro*.

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η κλαδριβίνη απορροφάται γρήγορα. Η χορήγηση 10 mg κλαδριβίνης είχε ως αποτέλεσμα μέση τιμή C_{max} κλαδριβίνης στο εύρος από 22 έως 29 ng/ml και αντίστοιχη μέση τιμή AUC στο εύρος από 80 έως 101 ng•h/ml (αριθμητικές μέσες τιμές από διάφορες μελέτες).

Όταν από στόματος κλαδριβίνη χορηγήθηκε σε κατάσταση νηστείας, η διάμεση τιμή T_{max} ήταν 0,5 h (εύρος από 0,5 έως 1,5 h). Όταν χορηγήθηκε μαζί με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, η απορρόφηση της κλαδριβίνης καθυστέρησε (διάμεση τιμή T_{max} 1,5 h, εύρος από 1 έως 3 h) και η τιμή C_{max} μειώθηκε κατά 29% (με βάση το γεωμετρικό μέσο), ενώ η τιμή AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Η βιοδιαθεσιμότητα 10 mg από στόματος κλαδριβίνης ήταν περίπου 40%.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι μεγάλος, υποδεικνύοντας εκτεταμένη ιστική κατανομή και ενδοκυτταρική πρόσληψη. Οι μελέτες αποκάλυψαν μέσο όγκο κατανομής της κλαδριβίνης στο εύρος από 480 έως 490 l. Η σύνδεση της κλαδριβίνης με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι 20%, και ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση πλάσματος.

Η κατανομή της κλαδριβίνης στις βιολογικές μεμβράνες διευκολύνεται από διάφορες πρωτεΐνες μεταφοράς, συμπεριλαμβανομένων των ENT1, CNT3 και BCRP.

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η εκροή της κλαδριβίνης σχετίζεται μόνο ελάχιστα με την P-gp. Κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς της P-gp δεν αναμένονται. Οι πιθανές συνέπειες της επαγωγής της P-gp στη βιοδιαθεσιμότητα της κλαδριβίνης δεν έχουν επίσημα μελετηθεί.

Μελέτες *in vitro* κατέδειξαν αμελητέα μεσολαβούμενη από μεταφορείς πρόσληψη της κλαδριβίνης στα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα.

Η κλαδριβίνη έχει τη δυνατότητα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Μια μικρή μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο έχει καταδείξει αναλογία συγκέντρωσης εγκεφαλονωτιαίου υγρού/πλάσματος περίπου 0,25.

Η κλαδριβίνη ή/και οι φωσφορυλιωμένοι μεταβολίτες της συσσωρεύονται σε σημαντικό βαθμό και κατακρατούνται στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. *In vitro*, οι αναλογίες ενδοκυτταρικής έναντι εξωκυτταρικής συγκέντρωσης βρέθηκε ότι είναι περίπου 30 έως 40 ήδη στη 1 ώρα μετά την έκθεση στην κλαδριβίνη.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της κλαδριβίνης μελετήθηκε σε ασθενείς με ΠΣ μετά τη χορήγηση ενός μεμονωμένου δισκίου των 10 mg και μίας μεμονωμένης ενδοφλέβιας δόσης των 3 mg. Μετά την από στόματος και την ενδοφλέβια χορήγηση, η αρχική ένωση κλαδριβίνη ήταν η κύρια ένωση παρούσα στο πλάσμα και στα ούρα. Ο μεταβολίτης 2-χλωροαδενίνη ήταν ελάχιστων μεταβολίτης τόσο στο πλάσμα όσο και στα ούρα, π.χ. αντιπροσωπεύοντας μόνο $\leq 3\%$ της έκθεσης του μητρικού φαρμάκου στο πλάσμα μετά την από στόματος χορήγηση. Μόνο ίχνη άλλων μεταβολιτών μπόρεσαν να εντοπιστούν στο πλάσμα και στα ούρα.

Στα ηπατικά συστήματα *in vitro*, παρατηρήθηκε αμελητέος μεταβολισμός της κλαδριβίνης (τουλάχιστον 90% ήταν αμετάβλητη κλαδριβίνη).

Η κλαδριβίνη δεν είναι σχετικό υπόστρωμα για τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και δεν δείχνει σημαντική δυνατότητα να δρα ως αναστολέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4. Αναστολή αυτών των ενζύμων ή γενετικοί πολυμορφισμοί (π.χ. CYP2D6, CYP2C9 ή CYP2C19) δεν αναμένεται να οδηγήσουν σε κλινικά

σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της κλαδριβίνης ή την έκθεση. Η κλαδριβίνη δεν έχει κλινικά σημαντική επαγωγική επίδραση στα ένζυμα CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4.

Αφού εισέλθει στα κύτταρα-στόχους, η κλαδριβίνη φωσφορυλιώνεται σε κλαδριβίνη μονοφωσφορική (*cladribine monophosphate*, Cd-AMP) από την DCK (και επίσης από την κινάση της δεοξυγουανοσίνης στα μιτοχόνδρια). Η Cd-AMP φωσφορυλιώνεται περαιτέρω σε κλαδριβίνη διφωσφορική (*cladribine diphosphate*, Cd-ADP) και κλαδριβίνη τριφωσφορική (*cladribine triphosphate*, Cd-ATP). Η αποφωσφορυλίωση και απενεργοποίηση της Cd-AMP καταλύεται από την κυτταροπλασματική 5'-ΝΤάση. Σε μια μελέτη των ενδοκυτταρικών φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της Cd-AMP και της Cd-ATP σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία, τα επίπεδα της Cd-ATP ήταν περίπου το ήμισυ των επιπέδων Cd-AMP.

Η ενδοκυτταρική ημίσεια ζωή της Cd-AMP ήταν 15 h. Η ενδοκυτταρική ημίσεια ζωή της Cd-ATP ήταν 10 h.

Αποβολή

Με βάση συγκεντρωμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής πληθυσμού από διάφορες μελέτες, οι διάμεσες τιμές για την αποβολή ήταν 22,2 l/h για νεφρική κάθαρση και 23,4 l/h για μη νεφρική κάθαρση. Η νεφρική κάθαρση ήταν υψηλότερη από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, υποδηλώνοντας την ενεργή νεφρική σωληναριακή απέκκριση της κλαδριβίνης.

Το μη νεφρικό μέρος της απέκκρισης της κλαδριβίνης (περίπου 50%) αποτελείται από αμελητέο ηπατικό μεταβολισμό και εκτεταμένη ενδοκυτταρική κατανομή και παγίδευση της δραστικής μορφής της κλαδριβίνης (Cd-ATP) εντός του στοχευόμενου ενδοκυτταρικού διαμερίσματος (δηλ. τα λεμφοκύτταρα) και την επακόλουθη απέκκριση της ενδοκυτταρικής Cd-ATP σύμφωνα με τον κύκλο ζωής και τις οδούς απέκκρισης αυτών των κυττάρων.

Η εκτιμώμενη τελική ημίσεια ζωή για έναν τυπικό ασθενή από την φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, είναι περίπου 1 ημέρα. Αυτό ωστόσο δεν προκαλεί καμία συσσώρευση του φαρμάκου μετά από εφάπαξ ημερήσια δοσολογία, καθώς η συγκεκριμένη ημίσεια ζωή αφορά μόνο ένα μικρό μέρος της AUC.

Εξάρτηση από τη δόση και το χρόνο

Μετά την από στόματος χορήγηση της κλαδριβίνης στο εύρος δόσης από 3 έως 20 mg, οι τιμές C_{max} και AUC αυξήθηκαν με τρόπο ανάλογα με τη δόση, υποδεικνύοντας ότι η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από διεργασίες περιοριζόμενες από το ρυθμό ή τη χωρητικότητα μέχρι μια από στόματος δόση των 20 mg.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσσώρευση της συγκέντρωσης της κλαδριβίνης στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η φαρμακοκινητική της κλαδριβίνης θα μπορούσε να μεταβληθεί με χρονοεξαρτώμενο τρόπο μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Ειδικό πληθυσμοί

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της κλαδριβίνης σε ηλικιωμένους ή σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ, ή σε άτομα με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Μια κινητική ανάλυση πληθυσμού δεν κατέδειξε καμία επίδραση της ηλικίας (εύρος από 18 έως 65 έτη) ή του φύλου στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της κλαδριβίνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της κλαδριβίνης καταδείχθηκε ότι είναι εξαρτώμενη από την κάθαρση κρεατινίνης. Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που συμπεριέλαβε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική

λειτουργία και με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, η ολική κάθαρση σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{CR} = 60 \text{ ml/min}$) αναμένεται να είναι μειωμένη μετρίως, οδηγώντας σε μια αύξηση στην έκθεση κατά 25%.

Ηπατική δυσλειτουργία

Ο ρόλος της ηπατικής λειτουργίας για την απέκκριση της κλαδριβίνης θεωρείται αμελητέος.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Μια μελέτη αλληλεπιδράσεων σε ασθενείς με ΠΣ κατέδειξαν ότι η βιοδιαθεσιμότητα 10 mg από στόματος κλαδριβίνης δεν τροποποιήθηκε όταν συγχρηγήθηκε με παντοπραζόλη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η μη κλινική φαρμακολογική και τοξικολογική αξιολόγηση ασφάλειας της κλαδριβίνης σε μοντέλα σε ζώα σχετικά για την αξιολόγηση ασφάλειας της κλαδριβίνης δεν απέδωσαν σημαντικά ευρήματα εκτός από εκείνα που προβλέπονταν από τον φαρμακολογικό μηχανισμό της κλαδριβίνης. Τα κύρια όργανα-στόχοι που αναγνωρίστηκαν στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων μέσω των παρεντερικών οδών (ενδοφλέβια ή υποδόρια) διάρκειας έως 1 έτους σε ποντικούς και πιθήκους ήταν το λεμφοειδές και το αιμοποιητικό σύστημα. Άλλα όργανα-στόχοι μετά από παρατεταμένη χορήγηση (14 κύκλοι) κλαδριβίνης σε πιθήκους μέσω της υποδόριας οδού ήταν οι νεφροί (καρυομεγαλία του νεφρικού σωληναριακού επιθηλίου), τα επινεφρίδια (ατροφία του φλοιού και μειωμένη κενοτοπίωση), το γαστρεντερικό σύστημα (ατροφία του βλεννογόνου) και οι όρχεις. Επιδράσεις στους νεφρούς παρατηρήθηκαν επίσης στους ποντικούς.

Μεταλλαξιγένεση

Η κλαδριβίνη ενσωματώνεται στις έλικες του DNA και αναστέλλει τη σύνθεση και επιδιόρθωση του DNA. Η κλαδριβίνη δεν προκάλεσε γονιδιακή μετάλλαξη σε βακτήρια ή κύτταρα θηλαστικών, αλλά ήταν κλαστογόνος προκαλώντας χρωμοσωμική βλάβη σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* σε συγκέντρωση η οποία ήταν 17 φορές πάνω από την αναμενόμενη κλινική C_{max} . *In vivo* κλαστογονικότητα στους ποντικούς ανιχνεύθηκε στα 10 mg/kg, η οποία ήταν η χαμηλότερη δόση που εξετάστηκε.

Καρκινογόνο δυναμικό

Το καρκινογόνο δυναμικό της κλαδριβίνης αξιολογήθηκε σε μια μακροχρόνια μελέτη διάρκειας 22 μηνών με υποδόρια χορήγηση σε ποντικούς και μια βραχυχρόνια μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων με χορήγηση δια της στοματικής οδού σε διαγενετικούς ποντικούς.

- Στη μακροχρόνια μελέτη καρκινογόνου δυναμικού στους ποντικούς, η υψηλότερη δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν 10 mg/kg, η οποία παρατηρήθηκε ότι ήταν γονοτοξική στη μελέτη μικροπυρήνα ποντικών (που ισοδυναμεί με περίπου 16-πλάσια της αναμενόμενης ανθρώπινης έκθεσης στην AUC σε ασθενείς που παίρνουν τη μέγιστη ημερήσια δόση των 20 mg κλαδριβίνης). Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση λεμφοπολλαπλασιαστικών διαταραχών ή άλλων τύπων όγκων (εκτός από όγκους του αδένου του Harder, κυρίως αδενώματα) στους ποντικούς. Οι όγκοι του αδένου του Harder δεν θεωρούνται κλινικά σχετικοί, καθώς οι άνθρωποι δεν έχουν συγκρίσιμες ανατομικές δομές.
- Στη βραχυχρόνια μελέτη καρκινογόνου δυναμικού σε Tg rasH2 ποντικούς, δεν παρατηρήθηκε σχετική με την κλαδριβίνη αύξηση στην επίπτωση των λεμφοπολλαπλασιαστικών διαταραχών ή άλλων τύπων όγκων σε οποιαδήποτε δόση εξετάστηκε μέχρι τα 30 mg/kg ανά ημέρα (που ισοδυναμεί με περίπου 25-πλάσια της αναμενόμενης ανθρώπινης έκθεσης στην AUC σε ασθενείς που παίρνουν τη μέγιστη ημερήσια δόση των 20 mg κλαδριβίνης).

Η κλαδριβίνη αξιολογήθηκε επίσης σε μια μελέτη σε πιθήκους διάρκειας 1 έτους μέσω της υποδόριας οδού. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση στις λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές και δεν παρατηρήθηκαν όγκοι σε αυτήν τη μελέτη.

Αν και η κλαδριβίνη μπορεί να έχει δυναμικό για καρκινογένεση, τα μακροχρόνια δεδομένα σε ποντικούς και πιθήκους δεν παρείχαν οποιεσδήποτε αποδείξεις σχετικού αυξημένου καρκινογόνου δυναμικού στους ανθρώπους.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Ενώ δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών, στην αναπαραγωγική λειτουργία ή στις γενικές επιδόσεις των απογόνων, η κλαδριβίνη καταδείχθηκε ότι ήταν θανατηφόρος για το έμβρυο όταν χορηγήθηκε σε έγκυους ποντικούς, και η ένωση ήταν τερατογόνος σε ποντικούς (επίσης μετά τη θεραπεία αρσενικών μόνο) και κουνέλια. Οι παρατηρούμενες θανατηφόρες και τερατογόνες επιδράσεις είναι συναφείς με τους φαρμακολογικούς μηχανισμούς της κλαδριβίνης. Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς ποντικούς, παρατηρήθηκαν δύσμορφα έμβρυα με αγενεσία τμημάτων απόφυσης(εων) άπω του βραχιονίου ή/και του μηριαίου. Η επίπτωση των επηρεαζόμενων εμβρύων ποντικών στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν στο ίδιο εύρος της αυθόρμητης επίπτωσης αμέλειας και φωκομέλειας σε αυτό το στέλεχος ποντικών. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τη γονοτοξικότητα της κλαδριβίνης, μεσολαβούμενες από τον άνδρα επιδράσεις σχετικά με δυνητική γενετική αλλοίωση των διαφοροποιούμενων σπερματοζωαρίων δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η κλαδριβίνη δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρσενικών ποντικών, αλλά επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στους όρχεις ήταν μειωμένο βάρος όρχεων και αυξημένος αριθμός μη κινητικού σπέρματος. Εκφύλιση των όρχεων και αναστρέψιμη μείωση των σπερματοζωαρίων με γρήγορη προοδευτική κινητικότητα παρατηρήθηκαν επίσης στους πιθήκους. Ιστολογικά, εκφύλιση των όρχεων παρατηρήθηκε μόνο σε έναν αρσενικό πίθηκο σε μια μελέτη υποδόριας τοξικότητας διάρκειας 1 έτους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξυπροπυλοβεταδέξη (2-υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη)
Σορβιτόλη
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από προσανατολισμένο πολυαμίδιο (OPA)/αλουμίνιο (Al)/πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) – αλουμίνιο (Al) σφραγισμένη σε χαρτονένια θήκη και στερεωμένη σε εξωτερικό κουτί ασφαλείας για παιδιά.

Μεγέθη συσκευασίας του 1, 4, 5, 6, 7 ή 8 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Απριλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Νοέμβριος 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.