KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TİBBİ ÜRÜNÜN ADI

MAVENCLAD 10 mg tablet
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir tablet 10 mg kladribin içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Her bir tablet 64 mg sorbitol içermektedir.
Yardımcı maddelerin tam listesi için bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.
8,5 mm çaplı, bir tarafında 'C' ve diğer tarafında '10' kazınmış olan beyaz, yuvarlak, bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MAVENCLAD, klinik ya da görüntüleme özellikleri ile tanımlanmış yüksek hastalık aktivitesi gösteren ataklarla seyreden multipl sklerozu (RMS) olan erişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, MS tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve onun denetiminde olmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen kümülatif doz, 1,75 mg/kg/yıl olarak 1 tedavi küründe uygulanan şekilde 2 yıllık sürede 3,5 mg/kg vücut ağırlığıdır. Her tedavi kürü, bir tanesi ilgili tedavi yılının ilk ayının başında ve diğeri ikinci ayının başında olmak üzere 2 tedavi haftasından oluşur. Tıbben gerekliyse (örneğin lenfositlerin yeniden yapılanması için), 2. yıldaki tedavi kürü 6 aya kadar ertelenebilir. Her tedavi haftası, hastanın vücut ağırlığına göre günlük tek doz şeklinde 10 mg

veya 20 mg (bir veya iki tablet) aldığı 4 veya 5 günden oluşur. Ayrıntılar için bkz. aşağıdaki Tablo 1 ve 2.

2 tedavi kürünün tamamlanmasını takiben, 3. ve 4. yıllarda başka kladribin tedavisi gerekmez (bkz. bölüm 5.1). 4 yıldan sonra tedaviye yeniden başlanması konusunda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Tedavi başlama ve devam etme kriterleri:

Lenfosit sayıları
- 1. yılda, tedavi başlanmadan önce normal,
- 2. yılda, tedavi başlanmadan önce en az 800 hücre/mm^3 olmalıdır.

Gerekli olduğunda, 2. yıldaki tedavi kürü, lenfositlerin geri kazanılması için 6 aya kadar ertelenebilir. Bu geri kazanım 6 aydan uzun sürerse hastaya kladribin tablet verilmemelidir.

Doz dağılımı:

2 yıllık tedavi boyunca toplam dozun dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Bazı ağırlık aralıkları için tablet sayısı, bir tedavi haftasından diğerine değişim gösterebilir. 40 kg'den az ağırlıktaki hastalarda oral kladribin kullanımı araştırılmamıştır.

Tablo 1 Her tedavi yılında hasta ağırlığına göre tedavi haftası başına kladribin dozu

Ağırlık aralığı	Tedavi haftası başına mg cinsinden doz (tablet sayısı)	
kg	Tedavi haftası 1	Tedavi haftası 2
40 ila <50	40 mg (4 tablet)	40 mg (4 tablet)
50 ila <60	50 mg (5 tablet)	50 mg (5 tablet)
60 ila <70	60 mg (6 tablet)	60 mg (6 tablet)
70 ila <80	70 mg (7 tablet)	70 mg (7 tablet)
80 ila <90	80 mg (8 tablet)	70 mg (7 tablet)
90 ila <100	90 mg (9 tablet)	80 mg (8 tablet)
100 ila <110	100 mg (10 tablet)	90 mg (9 tablet)
110 ve üzeri	100 mg (10 tablet)	100 mg (10 tablet)

Tablo 2'de, tedavi haftası başına toplam tablet sayısının her bir güne göre dağılımı gösterilmiştir. Her tedavi haftasındaki günlük kladribin dozlarının, 24 saatlik aralıklarla her gün yaklaşık aynı zamanda alınması önerilir. Eğer günlük doz iki tabletten oluşuyorsa her iki tablet birlikte tek doz olarak alınır.

Tablo 2 Tablet sayısı/hafta günü

Haftalık toplam tablet sayısı	1. Gün	2. Gün	3. Gün	4. Gün	5. Gün
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

Unutulmuş bir doz, tedavi programına göre aynı günde hatırlanır hatırlanmaz alınmalıdır.

Unutulmuş bir doz, sonraki gün sonraki planlanmış doz ile birlikte alınmamalıdır. Unutulmuş bir doz durumunda, hasta unutulmuş doz sonraki gün almalı ve o tedavi haftasındaki gün sayısını uzatmalıdır. Eğer iki ardışık gün unutulursa aynı kural geçerlidir ve tedavi haftasındaki gün sayısı iki gün uzatılır.

Diğer oral tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanım

Kladribin uygulaması yapılan sınırlı sayıdaki günde, MAVENCLAD ile başka herhangi bir tıbbi ürün uygulamasının en az 3 saat arayla yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.5).

Uygulama şekli

MAVENCLAD oral kullanım içindir. Tabletler, su ile alınmalı ve çiğnemeden yutulmalıdır. Tabletler gıda alımından bağımsız olarak alınabilir.

Tabletler kaplı olmadığı için blisterden çıkarılır çıkarılmaz bir an önce yutulmalı ve herhangi bir yüzeye konulmamalı ya da dozlama için gerekenden daha uzun süre boyunca tutulmamalıdır. Tablet bir yüzeyde bırakılırsa ya da blisterden kırılmış ya da parçalanmış tablet çıkarsa, alan iyice yıkanmalıdır.
Hastanın elleri tablet tutarken kuru olmalı ve sonrasında iyice yıkanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda özel çalışma yürütülmemiştir.

Hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 60 ila 89 ml/dk) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli görülmez (bkz. bölüm 5.2).

Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ve etkililik gösterilmemiştir. Bu nedenle kladribin bu hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel çalışma yürütülmemiştir.

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez çünkü kladribin eliminasyonunda karaciğer fonksiyonunun önemi ihmal edilebilir olarak değerlendirilir (bkz. bölüm 5.2).

Veri bulunmadığından kladribin'in orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >6) olan hastalarda kullanılması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

MAVENCLAD'ın 18 yaş altı çocuklardaki güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Kladribin yaşlı hastalarda kullanılırken, daha yüksek karaciğer veya böbrek fonksiyonu azalma sıklığı potansiyeli, eş zamanlı hastalıklar ve diğer tıbbi tedaviler hesaba katılarak dikkatli olunması önerilmektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

MAVENCLAD aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden birine aşırı duyarlılık.
- İnsan immün-yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu.
- Aktif kronik enfeksiyon (tüberküloz veya hepatit).
- Halihazırda immünosupresif veya miyelosupresif tedavi alan hastalar dahil olmak üzere immün-kompromize hastalarda kladribin tedavisi başlanması (bkz. bölüm 4.5).
- Aktif malignite.
- Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <60 ml/dk) (bkz. bölüm 5.2).
- Gebelik ve emzirme (bkz. bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hematolojik izlem

Kladribinin etki şekli, lenfosit sayısında azalmayla yakından ilişkilidir. Lenfosit sayısı üzerindeki etki doz bağımlıdır. Klinik çalışmalarda nötrofil sayısında, kırmızı kan hücresi sayısında, hematokritte, hemoglobinde ya da platelet sayısında başlangıç değerlerine kıyasla azalmalar da gözlenmiştir ancak bu parametreler genellikle normal sınırlar dahilinde kalır.

Kladribinin, hematolojik profili etkileyen diğer maddeler öncesinde ya da onlarla eş zamanlı uygulanması durumunda additif hematolojik advers reaksiyonlar da beklenebilir (bkz. bölüm 4.5).

Lenfosit sayıları,
- Tedavi başlanmadan önce 1. yılda,
- Tedavi başlanmadan önce 2. yılda,

- Her tedavi yılında tedavi başladıktan 2 ve 6 ay sonra belirlenmelidir. Lenfosit sayısı 500 hücre/mm^3 düzeyinin altındaysa değerler tekrar artana kadar aktif olarak izlenmelidir.

Hastanın lenfosit sayılarına dayalı tedavi kararları için bölüm 4.2'ye ve aşağıdaki 'Enfeksiyonlar' alt bölümüne bakınız.

Enfeksiyonlar

Kladribin vücudun immün savunmasını azaltabilir ve enfeksiyon ihtimalini arttırabilir. MAVENCLAD tedavisi ile ölümle sonuçlanan olaylar da dahil olmak üzere ciddi, şiddetli ve fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir. Kladribin başlanmadan önce HIV enfeksiyonu, aktif tüberküloz ve aktif hepatit dışlanmalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Tüberküloz veya hepatit dahil olmak üzere latent enfeksiyonlar aktive olabilir. Bu nedenle, 1. yılda ve 2. yılda tedavi başlanmadan önce özellikle tüberküloz ve hepatit B ve C olmak üzere latent enfeksiyonlar için tarama yapılmalıdır. MAVENCLAD başlanması, enfeksiyon yeterli şekilde tedavi edilene kadar ertelenmelidir.

Akut enfeksiyonu olan hastalarda da enfeksiyon tamamen kontrol edilene kadar kladribin başlanmasının ertelenmesi düşünülmelidir.

Varisella zoster virüsüne maruziyet öyküsü olmayan hastalarda özel dikkat önerilmektedir. Kladribin tedavisi başlanmadan önce antikor-negatif hastalarda aşılama önerilmektedir. MAVENCLAD tedavisinin başlangıcı, aşılamanın tam etkisinin görülmesini sağlamak için 4 ila 6 hafta boyunca ertelenmelidir.

Herpes zoster insidansı kladribin kullanan hastalarda artmıştır. Lenfosit sayıları 200 hücre/mm3 düzeyinin altına düşürse, grad 4 lenfopeni zamanında yerel standart uygulamaya uygun anti-herpes profilaksisi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Lenfosit sayıları 500 hücre/mm3 düzeyinin altında olan hastalar, özellikle herpes zoster olmak üzere enfeksiyona işaret eden bulgu ve belirtiler açısından aktif olarak izlenmelidir. Eğer bu tarz bulgu ve belirtiler görülürse, klinik olarak endike şekilde anti-enfektif tedavi başlatılmalıdır. Enfeksiyon uygun şekilde çözülene kadar MAVENCLAD kesilmesi ya da ertelenmesi düşünülebilir.

Tüylü hücreli (hairy cell) lösemi için farklı bir tedavi rejimi ile tedavi gören hastalarda parenteral kladribin kullanımıyla progresif multifokal lökoensefalopati (PML) olguları bildirilmiştir.

Kladribin tabletler ile herhangi bir PML vakası rapor edilmemesine rağmen, kladribin tablet tedavisine başlanmadan önce (genellikle önceki 3 ay içinde) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır.

Maligniteler

Klinik çalışmalarda, kladribin tedavisi alan hastalarda plasebo alan hastalara kıyasla malignite olayları daha sık gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

MAVENCLAD, aktif maligniteleri olan MS hastalarında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Önceden malignitesi olan hastalarda tedaviye başlanmadan önce bireysel bir yarar-risk değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir. Kladribin tedavisi alan hastalara, standart kanser tarama kılavuzlarına uyması tavsiye edilmelidir.

Karaciğer fonksiyonu

MAVENCLAD ile tedavi edilen hastalarda, ciddi vakalar da dahil olmak üzere karaciğer hasarı yaygın olmayan şekilde bildirilmiştir.

MAVENCLAD'ı başlatmadan önce, diğer ilaçlarla görülen önceki karaciğer hasarı öyküleri veya altta yatan karaciğer bozuklukları ile ilgili kapsamlı bir hasta öyküsü alınmalıdır. Hastaların serum aminotransferaz, alkalin fosfataz ve toplam bilirubin düzeyleri tedaviye başlamadan önce 1. ve 2. yılda değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında, klinik belirti ve semptomlara dayalı olarak karaciğer enzimi ve bilirubin takibi yapılmalıdır.

Bir hastada klinik belirtiler, açıklanamayan karaciğer enzim yükselmeleri veya hepatik disfonksiyonu düşündüren semptomlar (örn. açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, yorgunluk, iştahsızlık veya sarılık ve/veya koyu renkli idrar), serum transaminazları ve total bilirubin derhal ölçülmelidir. MAVENCLAD tedavisine, uygun olan şekilde, ara verilmeli veya sonlandırılmalıdır.

Kontrasepsiyon

1. yılda ve 2. yılda tedavi başlanmadan önce, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara ve çocuk sahibi olma potansiyeli olan erkeklere, fetüse ciddi risk potansiyeli ve etkili kontrasepsiyon ihtiyacı açısından danışmanlık verilmelidir (bkz. bölüm 4.6).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, kladribin tedavisi sırasında ve son dozdan sonra en az 6 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanımıyla gebeliği önlemelidir (bkz. bölüm 4.5).

Erkek hastalar, kladribin tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki en az 3 ay boyunca kadın partnerlerinin gebeliğini önleyecek önlemler almalıdır.

Kan transfüzyonları

Kan transfüzyonu gereken hastalarda, transfüzyon ilişkili greft-versus-host hastalığını önlemek için hücresel kan bileşenlerinin ışınlanması önerilmektedir. Hematolog konsültasyonu önerilir.

Kladribin tedavisine/tedavisinden geçiş

Daha önceden immünomodülatör veya immünosupresif tıbbi ürünlerle tedavi görmüş hastalarda tedaviye başlanmadan önce diğer tıbbi ürünün etki şekli ve etki süresi değerlendirilmelidir. Bu tarz ilaçların tedaviden sonra kullanılması durumunda da immün sistem üzerinde potansiyel additif bir etki olabileceği değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Başka bir MS tıbbi ürününden geçiş yapılırken başlangıç MRG'si gerçekleştirilmelidir (bkz. yukarıdaki 'Enfeksiyonlar' alt bölümü).

Karaciğer yetmezliği

Kladribin'in orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >6) olan hastalarda kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.2).

Sorbitol

MAVENCLAD, sorbitol içerir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünlerin birlikte uygulanması ve sorbitolün (veya fruktozun) diyetle alımı ile oluşan aditif etki dikkate alınmalıdır.

Oral kullanım amaçlı tıbbi ürünlerdeki sorbitol içeriği oral kullanım amaçlı birlikte uygulanan diğer tıbbi ürünlerin biyoyararlanımını etkileyebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünlerle kompleks oluşturabilecek ve potansiyel olarak böyle bir ürünün (özellikle düşük çözünürlüğü olan tıbbi ürünler) biyoyararlanımında artışa neden olabilecek hidroksipropilbetadeks içerir. Bu nedenle, kladribin uygulaması yapılan sınırlı sayıdaki günde, MAVENCLAD ile başka herhangi bir tıbbi ürün uygulamasının en az 3 saat arayla yapılması önerilir.

İmmünosupresif tıbbi ürünler

Halihazırda metotreksat, siklofosfamid, siklosporin veya azatiyoprin gibi ilaçlar ile immünosupresif veya miyelosupresif tedavi alan ya da kronik kortikosteroid kullanımı olan hastalar dahil olmak üzere immün-kompromize hastalarda kladribin tedavisi başlanması immün sistem üzerindeki additif etki riski nedeniyle kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Kladribin tedavisi sırasında sistemik kortikosteroidler ile akut kısa süreli tedavi uygulanabilir.

Diğer hastalık modifiye edici tıbbi ürünler

Kladribin'in interferon beta ile kullanımı lenfopeni riskinde artışa neden olur. Kladribin'in MS için diğer hastalık modifiye edici tedaviler ile kombinasyonunun güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir. Eş zamanlı tedavi önerilmemektedir.

Hematotoksik tıbbi ürünler

Lenfosit sayısında kladribine bağlı azalma nedeniyle kladribinin, hematolojik profili etkileyen diğer maddeler (örn., karbamazepin) öncesinde ya da onlarla eş zamanlı uygulanması durumunda additif hematolojik advers reaksiyonlar da beklenebilir. Böyle olgularda hematolojik parametrelerin dikkatli izlemi önerilmektedir.

Canlı veya canlılığı azaltılmış aşılar

Aktif aşı enfeksiyonu riski nedeniyle canlı veya canlılığı azaltılmış aşılar ile aşılamadan sonraki 4 ila 6 hafta içinde tedavi başlatılmamalıdır. Hastanın beyaz kan hücresi sayıları normal sınırlar

içinde değilse kladribin tedavisi sırasında ve sonrasında canlı veya canlılığı azaltılmış aşılar ile aşılamadan kaçınılmalıdır.

Potent ENT1, CNT3 ve BCRP taşıyıcı inhibitörleri

Kladribin emilimi düzeyinde, olası tek klinik olarak geçerli etkileşim yolağı meme kanseri direnç proteini (BCRP veya ABCG2) gibi görünmektedir. Gastrointestinal sistemde BCRP'nin inhibisyonu, kladribinin oral biyoyararlanımını ve sistemik maruziyetini arttırabilir. BCRP substratlarının farmakokinetiğini *in vivo* ortamda %20 değiştirebilen BCRP inhibitörleri arasında eltrombopag vardır.

İn vitro çalışmalar, kladribinin dengeleyici nükleozid (ENT1) ve konsantratif nükleozid (CNT3) taşıyıcı proteinlerinin substratı olduğuna işaret etmektedir. Buna uygun olarak, kladribinin biyoyararlanımını, hücre içi dağılımı ve böbrekten atılımı, dilazep, nifedipin, nimodipin, silostazol, sulindak veya rezerpin gibi potent ENT1 ve CNT3 taşıyıcı inhibitörleriyle değişebilir. Ancak potansiyel kladribin maruziyeti değişiklikleri açısından net etkilerin predikte edilmesi güçtür.

Bu tarz etkileşimlerin klinik geçerliliği bilinmese de 4 ila 5 günlük kladribin tedavisi sırasında potent ENT1, CNT3 veya BCRP inhibitörleri ile birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır. Eğer bu mümkün değilse, ENT1, CNT3 veya BCRP taşıyıcı inhibisyon özellikleri olmayan veya minimum olan alternatif eş zamanlı tıbbi ürünlerin seçilmesi düşünülmelidir. Bu mümkün değilse, bu bileşikleri içeren tıbbi ürünlerin zorunlu minimum doza düşürülmesi, uygulama zamanının ayrılması ve dikkatli hasta izlemi önerilmektedir.

Potent BCRP ve P-gp taşıyıcısı indükleyicileri

Dışa akış taşıyıcıları BCRP ve P-glikoproteinin (P-gp) potent indükleyicilerinin kladribinin biyoyararlanımını ve dağılımı üzerindeki etkileri resmi olarak çalışılmamıştır. Potent BCRP (örn., kortikosteroidler) veya P-gp (örn., rifampisin, St. John's Wort) taşıyıcısı indükleyicileri ile birlikte uygulama yapılması durumunda kladribin maruziyetin olası bir azalma düşünülmelidir.

Hormonal kontraseptifler

Kladribinin oral hormonal kontraseptiflerle (etinilestradiol ve levonorgestrel) birlikte uygulanması, kladribin ile klinik olarak anlamlı bir farmakokinetik etkileşim göstermemiştir. Bu nedenle kladribinin eş zamanlı kullanımının hormonal kontraseptiflerin etkinliğini azaltması beklenmemektedir (bkz. bölüm 4.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin olarak herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin olarak herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

1. yılda ve 2. yılda tedavi başlanmadan önce, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara ve çocuk sahibi olma potansiyeli olan erkeklere, fetüse ciddi risk potansiyeli ve etkili kontrasepsiyon ihtiyacı açısından danışmanlık verilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda, 1. ve 2. yılda MAVENCLAD başlanmadan önce gebelik dışlanmalı ve kladribin tedavisi sırasında ve son dozdan sonra en az 6 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanımıyla önlenmelidir. MAVENCLAD tedavisi sırasında gebe kalan kadınlar tedaviyi bırakmalıdır.

Kladribin tedavisi DNA senteziyle etkileşime geçtiği, insan gametogenezi üzerinde advers etkiler beklenebilir (bkz. bölüm 5.3). Bu nedenle, erkek hastalar, kladribin tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki en az 3 ay boyunca partnerlerinin gebeliğini önleyecek önlemler almalıdır.

Gebelik dönemi

DNA sentezini inhibe eden diğer maddeler ile yaşanan insan deneyimine göre kladribin, gebelik sırasında uygulandığında konjenital malformasyonlara neden olabilir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz: bölüm 5.3).

MAVENCLAD gebe kadınlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi Vaka raporlarında elde edilen sınırlı veriler, kladribinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Miktarı ise henüz tam olarak belirlenmemiştir. Anne sütü ile beslenen infantlarda ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, MAVENCLAD tedavisi sırasında ve son dozdan sonra 1 hafta boyunca emzirme kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Farelerde, fertilite ya da yavrunun üreme fonksiyonu üzerinde etki görülmemiştir. Ancak farelerde ve maymunlarda testiküler etkiler gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3).

Kladribin tedavisi DNA senteziyle etkileşime geçtiği için, insan gametogenezi üzerinde advers etkiler beklenebilir. Bu nedenle, erkek hastalar, kladribin tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki en az 3 ay boyunca partnerlerinin gebeliğini önleyecek önlemler almalıdır (yukarıya bakınız).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MAVENCLAD'ın araç veya makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir bir etkisi vardır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Klinik olarak en ilgili advers reaksiyonlar lenfopeni (%25,6) ve herpes zosterdir (%3,0). Herpes zoster insidansı, grad 3 veya 4 lenfopeni (<500 ila 200 hücre/mm^3 veya <200 hücre/mm^3) zamanında hastaların grad 3 veya 4 lenfopeni yaşamadıkları döneme kıyasla daha yüksekti (bkz. bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Aşağıdaki listede açıklanan advers reaksiyonlar, oral kladribinin kümülatif 3,5 mg/kg dozunda monoterapi olarak kullanıldığı MS klinik çalışmalarının birleştirilmiş verilerinden alınmıştır. Bu çalışmaların güvenlilik veritabanı 923 hastadan oluşmaktadır. Pazarlama sonrası gözetim sırasında tespit edilen advers reaksiyonlar yıldız işaretiyle [*] belirtilmiştir.

Aşağıdaki tanımlar, buradan sonra kullanılan sıklık terminolojisi için geçerlidir.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila ≤1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila ≤1/100); seyrek (≥1/10.000 ila ≤1/1.000); çok seyrek (≤1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Oral herpes, dermatomal herpes zoster.
Çok seyrek: Tüberküloz (bkz bölüm 4.4).

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Çok yaygın: Lenfopeni.
Yaygın: Nötrofil sayısında azalma.

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Yaygın: Kaşıntı, ürtiker, döküntü ve nadir anjiyoödem vakalarını içeren aşırı duyarlılık*.

Hepatobiliyer bozukluklar
*Yaygın olmayan: Karaciğer Hasarı**

Deri ve deri-altı doku hastalıkları Yaygın: Döküntü, alopesi.

Seçilen advers reaksiyonların tarifi

Lenfopeni

Klinik çalışmalarda 2 yıl süreyle monoterapi şeklindeki kümülatif 3,5 mg/kg kladribin dozuyla tedavi gören hastaların %20 ila %25'inde geçici grad 3 veya 4 lenfopeni gelişmiştir. Grad 4 lenfopeni, hastaların %1'inden azında görülmüştür. Grad 3 veya 4 lenfopenisi olan en büyük hasta oranı, her yıl ilk kladribin dozundan 2 ay sonra görülmüştür (1. yılda ve 2. yılda grad 3 lenfopenisi olan hastaların oranı %4,0 ve %11,3 ve 1. yılda ve 2. yılda grad 4 lenfopenisi olan

hastaların oranı %0 ve %0,4). Çoğu hastanın 9 ay içinde normal lenfosit sayılarına ya da grad 1 lenfopeniye dönmesi beklenir.

Şiddetli lenfopeni riskini azaltmak için lenfosit sayıları, kladribin tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında belirlenmelidir (bkz. bölüm 4.4) ve kladribin tedavisinin başlatılmasına ve devam etmesine ilişkin sıkı kriterlere uyulmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Maligniteler

Klinik çalışmalarda ve kümülatif 3,5 mg/kg oral kladribin dozuyla tedavi gören hastaların uzun dönemli takibinde, malignite olayları kladribin tedavisi alan hastalarda (10 olay/3.414 hasta-yıl [0,29 olay/100 hasta-yıl]) plasebo alan hastalara (3 olay/2.022 hasta-yıl [0,15 olay/100 hasta-yıl]) kıyasla daha sık gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık

3,5 mg/kg oral kladribin kümülatif dozu ile tedavi edilen hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, plasebo alan hastalara (%8,4) kıyasla kladribin ile tedavi edilen hastalarda (%11,8) daha sık aşırı duyarlılık olayları gözlenmiştir. Kladribin ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde ciddi aşırı duyarlılık olayları gözlendi ve plasebo alan hiçbir hastada gözlenmedi. Aşırı duyarlılık olayları, kladribin ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde ve plasebo alan hastaların %0,3'ünde tedavinin kesilmesine neden olmuştur.

Karaciğer hasarı

Pazarlama sonrası deneyim sırasında, MAVENCLAD ile zamansal ilişki içinde, ciddi vakalar ve tedavinin kesilmesine yol açan vakalar dahil olmak üzere, yaygın olmayan karaciğer hasarı olayları bildirilmiştir.

Serum transaminazlarının geçici yükselmeleri genellikle normalin üst sınırının (ULN) 5 katından fazlaydı. ULN'nin 40 katına kadar geçici serum transaminaz yükselmeleri ve/veya geçici bilirubin yükselmesi ve sarılık ile semptomatik hepatit vakaları gözlenmiştir.

Başlangıç zamanı farklılık göstermekle birlikte çoğu vaka ilk tedavi küründen sonraki 8 hafta içinde ortaya çıkmıştır. (bkz. bölüm 4.4)

Şüphelenilen advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta; tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Oral kladribin doz aşımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Lenfopeninin doz bağımlı olduğu bilinmektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Kladribin doz aşımına maruz kalmış hastalarda hematolojik parametrelerin özellikle yakından izlemi önerilmektedir.

Kladribin doz aşımı için bilinen spesifik bir antidot yoktur. Tedavi, dikkatli gözlemden ve uygun destekleyici önlemlerin başlatılmasından oluşmaktadır. MAVENCLAD'ın kesilmesi düşünülebilir. Hızlı ve yaygın hücre içi ve doku dağılımı nedeniyle hemodiyalizin, kladribini anlamlı düzeyde atma ihtimali düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Immünosupresanlar, Selektif İmmünosupresanlar
ATC kodu: L04AA40

Etki mekanizması

Kladribin, deoksiadenozinin nükleozid analogudur. Purin halkasında klor substitüsyonu kladribini, adenozon deaminaz ile bozunmaktan korur ve kladribin ön ilacının hücre içi kalış süresini arttırır. Kladribinin sonrasında aktif trifosfat formu, 2-klorodeoksiadenozin trifosfata (Cd-ATP) fosforilasyonu özellikle, yapısal olarak yüksek deoksisitidin kinaz (DCK) ve görece düşük 5'-nükleotidaz (5'-NTaz) düzeyleri nedeniyle lenfositlerde etkili bir şekilde gerçekleştirilebilir. Yüksek DCK/5'-NTaz oranı, Cd-ATP birikimi lehinedir, bu da lenfositleri özellikle hücre ölümüne duyarlı hale getirir. Daha düşük DCK/5'-NTaz oranının sonucu olarak, diğer kemik iliği kaynaklı hücreler lenfositlerden daha az etkilenir. DCK, kladribin ön ilacının aktif trifosfat formuna dönüşümü için hız kısıtlayıcı enzim olup, bölünen ve bölünmeyen T ve B hücrelerinin selektif azalmasına yol açar.

Cd-ATP'nin primer apoptoz indükleyici etki mekanizmasının DNA sentezi ve mitokondri fonksiyonu üzerinde direkt ve indirekt etkileri vardır. Bölünen hücrelerde Cd-ATP, ribonükleotid redüktaz inhibisyonu yoluyla DNA senteziyle etkileşir ve DNA polimerazlar ile DNA'ya giriş için deoksiadenozin trifosfat ile yarışır. Dinlenme dönemindeki hücrelerde kladribin DNA tek iplik kırılmalarına, hızlı nikotinamid adenin dinükleotid tüketimine, ATP azalmasına ve hücre ölümüne neden olur. Kladribinin aynı zamanda sitokrom C ve apoptoz indükleyici faktörün bölünmeyen hücrelerin sitozolüne salınmasıyla direkt kaspaz bağımlı ve bağımsız apoptoza neden olabileceğine dair kanıtlar vardır. MS patolojisi, otoreaktif T ve B hücreleri dahil olmak üzere farklı immün hücre tiplerinin anahtar bir rol oynadığı kompleks bir olaylar zincirini içerir. Kladribinin, MS'de terapötik etkilerini gösterdiği mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır ancak B ve T lenfositleri üzerindeki hakim etkisinin, MS'nin merkezi immün olaylar kaskadına müdahale ettiği düşünülmektedir.
DCK ve 5'-NTaz ekspresyon düzeylerinde immün hücre alt tipleri arasındaki varyasyonlar kladribine immün hücre duyarlılığındaki farklılıkları açıklayabilir. Bu ekspresyon düzeyleri nedeniyle, doğal immün sistem hücreleri, adaptif immün sistem hücrelerinden daha az etkilenir.

Farmakodinamik etkiler

Kladribinin, tercihen lenfositleri ve MS patofizyolojisinde rol alan otoimmün prosesleri hedef alarak uzun süreli etki gösterdiği gösterilmiştir.

Çalışmalar genelinde, grad 3 veya 4 lenfopenisi (<500 ila 200 hücre/mm^3 veya <200 hücre/mm^3) olan hastaların en yüksek oranı her yıl ilk kladribin dozundan 2 ay sonra görülmüş olup, kladribin plazma konsantrasyonları ve maksimum hematolojik etki arasında bir zaman boşluğuna işaret etmektedir.

Klinik çalışmalar genelinde önerilen kümülatif 3,5 mg/kg vücut ağırlığı dozu ile edinilen veriler, medyan lenfosit sayılarında, kladribinin ilk dozundan itibaren 84. haftada (son kladribin dozundan yaklaşık 30 hafta sonra) normal aralığa dönecek şekilde kademeli bir iyileşme göstermektedir. Hastaların %75'inden fazlasının lenfosit sayıları, ilk kladribin dozundan sonra 144. hafta itibariyle (son kladribin dozundan yaklaşık 90 hafta sonra) normale dönmüştür.

Oral kladribin tedavisi, dolaşımdaki CD4+ ve CD8+ T hücreleri sayılarında hızlı azalmalara neden olur. CD8+ T hücrelerde CD4+ T hücrelerden daha az belirgin azalma ve daha hızlı iyileşme vardır, bu da geçici olarak azalmış bir CD4/CD8 oranına neden olur. Kladribin, yine CD4+ T hücrelerden daha hızlı iyileşen CD19+ B hücreleri ve CD16+/CD56+ doğal öldürücü hücreleri azaltır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tekrarlayıcı-remittan MS

Oral kladribinin etkililiği ve güvenliliği tekrarlayıcı-remittan MS'i olan 1.326 hastada yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada (CLARITY) değerlendirilmiştir. Çalışma amaçları, kladribinin yıllık relaps oranını (ARR) (primer sonlanma noktası) azaltmadaki, engellilik progresyonunu yavaşlatmadaki ve MRG ile ölçülen aktif lezyon sayısını azaltmadaki plaseboya karşı etkililiğini değerlendirmektir.

Hastalar 2 tedavi küründe 96 haftalık (2 yıl) çalışma döneminde plasebo (n = 437) ya da kümülatif 3,5 mg/kg (n = 433) veya 5,25 mg/kg vücut ağırlığı (n = 456) dozunda kladribin almıştır. 3,5 mg/kg kümülatif dozuna randomize hastalar, ilk yılın 1. ve 5. haftalarında ilk tedavi kürünü ve ikinci yılın 1. ve 5. haftalarında ikinci tedavi kürünü almıştır. 5,25 mg/kg kümülatif dozuna randomize hastalar, ilk yılın 9. ve 13. haftalarında ek tedavi almıştır. Plasebo (%87,0) ve kladribin 3,5 mg/kg (%91,9) ve 5,25 mg/kg (%89,0) tedavi gruplarındaki hastaların çoğu çalışmanın tüm 96 haftasını tamamlamıştır.

Hastaların, önceki 12 ayda en az 1 relaps yaşamış olması gerekiyordu. Genel çalışma popülasyonunda medyan yaş 39'du (aralık 18 ila 65) ve kadın/erkek oranı yaklaşık 2:1'di. Çalışmaya kayıt öncesindeki ortalama MS süresi 8,7 yıldı ve tüm tedavi grupları genelinde Kurtzke Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (EDSS) puanına göre medyan başlangıç nörolojik engellilik 3,0'dı (aralık 0 ila 6,0). Çalışma hastalarının üçte ikisinden fazlası, MS hastalık modifiye edici ilaçlar (DMD'ler) ile daha önceden tedavi almamıştı. Kalan hastalar

önceden interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer asetat veya natalizumab ile önceden tedavi almıştı.

Tekrarlayıcı-remittan MS'i olup, kladribin 3,5 mg/kg ile tedavi alan hastalarda, yıllık relaps oranında, 96 haftada relapssız hastaların oranında, sürdürülebilir engellilik olmayan hastaların oranında ve 3 aylık EDSS progresyonuna kadar geçen sürede plasebo kullanan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görüldü (bkz. Tablo 3).

Tablo 3 CLARITY çalışmasındaki klinik sonuçlar (96 hafta)

Parametre	**Plasebo (n = 437)**	**Kümülatif kladribin dozu**	
		3,5 mg/kg (n = 433)	**5,25 mg/kg (n = 456)**
Yıllık relaps oranı (%95 GA)	0,33 (0,29, 0,38)	0,14* (0,12, 0,17)	0,15* (0,12, 0,17)
Rölatif azalma (kladribine karşı plasebo)		%57,6	%54,5
96 haftada relapssız olan hastaların oranı	%60,9	%79,7	%78,9
3 aylık EDSS progresyonuna kadar geçen süre, 10. persantil (ay)	10,8	13,6	13,6
Risk oranı (%95 GA)		0,67 (0,48, 0,93) p=0,018	0,69 (0,49, 0,96) p=0,026

* p <0,001, plaseboya kıyasla

Ek olarak kladribin 3,5 mg/kg tedavi grubu, 96 haftalık çalışma boyunca beyin MRG ile gösterilen T1 Gd+ lezyonlarının, aktif T2 lezyonlarının ve kombine özgün lezyonların sayısı ve rölatif azalması açısından plaseboya istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstündü. Plasebo tedavi grubuna kıyasla kladribin alan hastalarda hasta/tarama başına ortalama T1 Gd+ lezyonu (ayarlanmış ortalama sayı kladribin için 3,5 mg/kg ve plasebo grupları için sırasıyla 0,12 ve 0,91) sayısında %86 rölatif azalma, ortalama aktif T2 lezyonu (ayarlanmış ortalama sayı kladribin için 3,5 mg/kg ve plasebo grupları için sırasıyla 0,38 ve 1,43'tü) sayısında %73 rölatif azalma ve ortalama kombine özgün lezyonların (ayarlanmış ortalama sayı kladribin için 3,5 mg/kg ve plasebo grupları için sırasıyla 0,43 ve 1,72'ydi) sayısında %74 azalma vardı (3 MRG sonucunun tümü genelinde p <0,001).

6 aylık doğrulanmış EDSS progresyonuna kadar geçen sürenin post-hoc analizinde, engellilik progresyonu riskinde kladribin 3,5 mg/kg grubunda plaseboya kıyasla %47 azalma görüldü (risk oranı = 0,53, %95 GA [0,36, 0,79], p <0,05); plasebo grubunda 10. persantile 245 günde ulaşıldı ve kladribin 3,5 mg/kg grubunda çalışma döneminin tümü boyunca hiç ulaşılmadı.

Yukarıdaki Tablo 3'te gösterildiği gibi, daha yüksek kümülatif dozlar herhangi klinik olarak anlamlı bir yarar eklemedi ancak daha yüksek ≥grad 3 lenfopeni insidansıyla ilişkiliydi (5,25 mg/kg grubunda %44,9 ve 3,5 mg/kg grubunda %25,6).

CLARITY çalışmasını tamamlayan hastalar, CLARITY uzatma çalışmasına kaydedilebiliyordu. Bu uzatma çalışmasında 806 hasta 96 haftalık çalışma döneminde plasebo veya kümülatif 3,5 mg/kg kladribin dozu (CLARITY'de kullanılana benzer bir rejimde) almıştır. Bu çalışmanın primer amacı güvenlilik olup, etkililik sonlanma noktaları keşifseldi.

2 yıllık sürede 3,5 mg/kg doz alan hastalarda relapsların sıklığını azaltma ve engellilik progresyonunu yavaşlatma etkisinin büyüklüğü 3. ve 4. yıllarda korundu (bkz. bölüm 4.2).

Yüksek hastalık aktivitesi olan hastalardaki etkililik

Yüksek hastalık aktivitesi olup, önerilen 3,5 mg/kg kümülatif dozunda oral kladribin tedavisi alan hastalarda post-hoc alt grup etkililik analizleri yürütülmüştür. Bunlar arasında

- Diğer DMD'ler ile tedavi alırken önceki yılda 1 relaps yaşayan ve en az 1 T1 Gd+ lezyonu ya da 9 veya daha fazla T2 lezyonu olan hastalar,
- DMD tedavisi alıyor olsa da olmasa da önceki yılda 2 veya daha fazla relaps yaşayan hastalar.

CLARITY verilerinin analizlerinde relapslar üzerinde tutarlı bir tedavi etkisi gözlenmiş olup, yıllık relaps oranı kladribin gruplarında 0,16 ila 0,18 aralığındaydı ve plasebo grubunda 0,47 ila 0,50'ydi ($p < 0,0001$). Genel popülasyona kıyasla kladribinin engellilik progresyonu riskini %82 azalttığı 6 aylık sürdürülebilir engelliliğe kadar geçen sürede daha fazla etki gözlenmiştir (risk oranı = 0,18, %95 GA [0,07, 0,47]). Engellilik progresyonunun 10. persantiline plasebo için 16 ve 23 hafta arasında ulaşıldı, buna karşılık kladribin grupları için tüm çalışma boyunca ulaşılmadı.

Tekrarlayan sekonder progresif MS

İnterferon-betaya ek olarak kladribin tedavisi alan hastalarda plasebo + interferon-betaya karşı yapılan destekleyici bir çalışmaya da sınırlı sayıda sekonder progresif MS'i olan hasta (26 hasta) dahil edilmiştir. Bu hastalarda kladribin 3,5 mg/kg tedavisi, yıllık relaps oranında plaseboya kıyasla azalma sağlamıştır (0,03'e *karşı* 0,30, risk oranı: 0,11, $p < 0,05$). Ataklar ve iyileşmelerle giden MS hastaları ve tekrarlayan sekonder progresif MS'i olan hastalar arasında yıllık relaps oranında fark yoktu. Her iki alt grupta da engellilik progresyonu üzerinde bir etki gösterilememiştir.

Sekonder progresif MS'i olan hastalar CLARITY çalışmasına dahil edilmemiştir. Ancak sekonder progresif MS için vekil olarak başlangıç EDSS puanı ≥3,5 ile tanımlanan CLARITY ve ONWARD hastalarını içeren karışık bir kohortun post-hoc analizinde, yıllık relaps oranında 3'ün altında EDSS puanı olan hastalara benzer bir azalma görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, multipl sklerozda tüm pediyatrik popülasyon alt kümelerinde MAVENCLAD ile yapılan çalışmaların bulgularını ibraz etme yükümlülüğünü kaldırmıştır (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kladribin, biyolojik olarak aktif hale gelmek için hücre içi olarak fosforillenen bir ön ilaçtır. MS hastalarında ve maligniteleri olan hastalarda ve *in vitro* sistemlerde oral ve intravenöz uygulamayı takiben kladribin farmakokinetiği çalışılmıştır.

Emilim

Oral uygulamayı takiben kladribin hızla emilir. 10 mg kladribin uygulaması, kladribin ortalama Cmaks değerinin 22 ila 29 ng/ml aralığında ve buna tekabül eden ortalama EAA değerinin 80 ila 101 ng.sa/ml aralığında olmasını sağlamıştır (farklı çalışmaların aritmetik ortalamaları).

Oral kladribin açlık durumunda verildiğinde medyan Tmaks 0,5 saat olarak bulundu (aralık 0,5 ila 1,5 sa). Yüksek yağlı öğün ile uygulandığında kladribin emilimi gecikmiştir (medyan Tmaks 1,5 sa, aralık 1 ila 3 sa) ve Cmaks %29 (geometrik ortalamaya göre) azalmış ve EAA değişmemiştir. 10 mg oral kladribinin biyoyararlanımını yaklaşık %40'tı.

Dağılım

Dağılım hacmi geniş olup, yaygın doku dağılımına ve hücre içi alımına işaret ediyordu. Çalışmalar, 480 ila 490 L aralığında ortalama kladribin dağılım hacmi gösterdi. Kladribinin plazma protein bağlanması %20 olup, plazma konsantrasyonundan bağımsızdır.

Kladribinin, biyolojik membranlar genelinde dağılımı ENT1, CNT3 ve BCRP gibi çeşitli taşıyıcı proteinler ile kolaylaştırılır.

İn vitro çalışmalar kladribin dışa akışının yalnızca minimum düzeyde P-gp ilişkili olduğuna işaret etmektedir. P-gp inhibitörleri ile klinik olarak önemli etkileşimler beklenmez. P-gp indüksiyonunun, kladribin biyoyararlanımı üzerindeki potansiyel sonuçları resmi olarak çalışılmamıştır.
İn vitro çalışmalar, insan hepatositlerine ihmal edilebilir taşıyıcı-aracılı kladribin alımı göstermiştir.

Kladribin, kan beyin bariyerini geçme potansiyeline sahiptir. Kanser hastalarında yapılan küçük bir çalışmada, yaklaşık 0,25 beyin-omurilik sıvısı/plazma konsantrasyonu oranı gösterilmiştir.

Kladribin ve/veya fosforillenmiş metabolitleri insan lenfositlerinde önemli düzeyde birikir ve tutulur. *İn vitro,* hücre içi ve dışı birikim oranları kladribin maruziyetinden 1 saat sonra 30 ila 40 civarında bulunmuştur.

Biyotransformasyon

Kladribinin metabolizması, MS hastalarında tek 10 mg'lik tabletin ve tek 3 mg'lik intravenöz dozun uygulanmasını takiben çalışılmıştır. Hem oral hem de intravenöz uygulamayı takiben, kladribin ana bileşiği, plazma ve idrarda bulunan ana bileşendi. 2-Kloroadenin metaboliti, plazma ve idrarda minör bir metabolitti, yani oral uygulama sonrasında plazma ana ilaç

maruziyetinin yalnızca ≤%3'ünden sorumluydu. Plazma ve idrarda diğer metabolitler yalnızca eser miktarlarda bulundu.

Hepatik *in vitro* sistemlerde ihmal edilebilir kladribin metabolizması gözlenmiştir (en az %90'ı değişmemiş kladribindir).

Kladribin, sitokrom P450 enzimleri için geçerli bir substrat değildir ve anlamlı düzeyde CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4 inhibitörü olarak işlev gösterme potansiyeli göstermez. Bu enzimlerin inhibisyonunun veya genetik polimorfizmlerin (örn., CYP2D6, CYP2C9 veya CYP2C19) kladribin farmakokinetiği veya maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı etkilere neden olması beklenmez. Kladribinin CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4 enzimleri üzerinde klinik olarak anlamlı indükleyici etkisi yoktur.

Hedef hücrelere girdikten sonra kladribin, DCK (ve ayrıca mitokondride deoksiguanozin kinaz) ile kladribin monofosfata (Cd-AMP) fosforillenir. Cd-AMP daha ileri düzeyde, kladribin difosfata (Cd-ADP) ve kladribin trifosfata (Cd-ATP) fosforillenir. Cd-AMP'nin defosforilasyonu ve deaktivasyonu sitoplazmik 5'-NTaz ile katalizlenir. Kronik miyelojen lösemisi olan hastalarda yapılan bir hücre içi Cd-AMP ve Cd-ATP farmakokinetiği çalışmasında, Cd-ATP düzeyleri Cd-AMP düzeylerinin yaklaşık yarısıydı.

Cd-AMP'nin hücre içi yarı ömrü 15 saatti. Cd-ATP'nin hücre içi yarı ömrü 10 saatti.

Eliminasyon

Çeşitli çalışmalardan edinilen birleştirilmiş popülasyon farmakokinetiği verilerine göre, medyan eliminasyon değerleri renal klirens için 22,2 L/sa ve renal olmayan klirens için 23,4 L/sa şeklindeydi. Renal klirens glomerül filtrasyon hızını aşmış olup kladribinin aktif renal tübüler sekresyonuna işaret ediyordu.

Kladribin atılımının renal olmayan kısmı (yaklaşık %50), ihmal edilebilir hepatik metabolizmadan ve aktif kladribin maddesinin (Cd-ATP) hedef alınan hücre içi kompartmanda (yani lenfositler) yaygın hücre içi dağılım ve tuzaklanma göstermesi ve sonrasında hücre içi Cd-ATP'nin bu hücrelerin yaşam döngüsü ve eliminasyon yolaklarına göre atılımından oluşmaktadır.

Popülasyon farmakokinetiği analizindeki tipik bir hasta için hesaplanan terminal yarı ömür yaklaşık 1 gündür. Ancak bu, bu yarı ömrün EAA'nın yalnızca küçük bir kısmından sorumlu olması nedeniyle günde bir kez dozlama sonrasında herhangi bir ilaç birikimine neden olmaz.

Doza ve zamana bağımlılık

Kladribinin 3 ila 20 mg doz aralığı genelinde oral uygulanmasından sonra Cmaks ve EAA dozla orantılı şekilde artmış olup, emilimin 20 mg'lik oral doza kadar hız veya kapasite sınırlı proseslerden etkilenmediğine işaret ediyordu.

Plazmadaki kladribin konsantrasyonunda tekrarlı dozlama sonrasında anlamlı bir birikim gözlenmemiştir. Kladribin farmakokinetiğinin, tekrarlı uygulama sonrasında zamana bağımlı şekilde değişebileceğine dair bir işaret yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Kladribinin, yaşlı ya da pediyatrik MS hastalarındaki ya da böbrek veya karaciğer yetmezliği olan gönüllülerdeki farmakokinetiğini değerlendirmek için yürütülen bir çalışma olmamıştır.

Popülasyon kinetiği analizinde, yaş (aralık 18 ila 65 yaş) ya da cinsiyetin kladribin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi gösterilmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Kladribinin renal klirensinin, kreatinin klirensine bağlı olduğu gösterilmiştir. Normal böbrek fonksiyonu ve hafif böbrek yetmezliği olan hastaların dahil edildiği bir popülasyon farmakokinetiği analizine göre, hafif böbrek yetmezliği (CLCR = 60 ml/dk) olan hastalardaki total klirensin orta düzeyde azalması ve maruziyette %25'lik bir artışa neden olması beklenmektedir.

Karaciğer yetmezliği

Kladribin eliminasyonunda karaciğer fonksiyonunun rolü ihmal edilebilir olarak değerlendirilir.

Farmakokinetik etkileşimler

MS hastalarında yapılan bir etkileşim çalışması, 10 mg oral kladribinin biyoyararlanımının pantoprazol ile birlikte uygulandığında değişmediğini göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan modellerinde yapılan kladribinin klinik dışı güvenlilik, farmakolojik ve toksikolojik değerlendirmesinde kladribinin farmakolojik mekanizmasından predikte edilenler dışında anlamlı bir bulgu ortaya çıkmamıştır**.** Farelerde ve maymunlarda 1 yıllık süreye kadar parenteral yollardan (intravenöz ve subkütan) uygulanan tekrarlı doz toksikoloji çalışmalarında tanımlanan primer hedef organlar lenfoid ve hematopoietik sistemdi. Kladribinin subkütan yoldan maymunlara daha uzun süreli (14 siklüs) uygulanmasından sonraki diğer hedef organlar böbrekler (renal tübüler epitelin karyomegalisi), adrenal bezler (korteks atrofisi ve azalmış vakuolizasyon), gastrointestinal sistem (mukoza atrofisi) ve testislerdi. Böbrekler üzerindeki etkiler farelerde de görüldü.

Mutajenisite

Kladribin, DNA ipliklerine bağlanır ve DNA sentezi ve onarımını inhibe eder. Kladribin, bakterilerde veya memeli hücrelerde gen mutasyonunu indüklememiştir ancak beklenen klinik Cmaks'ın 17 kat üzerindeki bir konsantrasyonda *in vitro* memeli hücrelerde kromozom hasarına neden olacak şekilde klastojenikti. Farelerdeki *in vivo* klastojenisite, test edilen en düşük doz olan 10 mg/kg'de tespit edildi.

Karsinojenisite

Kladribinin karsinojenik potansiyeli, farelerde subkütan uygulamanın yapıldığı uzun süreli 22 aylık bir çalışmada ve transgenik farelerde oral uygulamanın yapıldığı kısa süreli 26 haftalık çalışmada değerlendirilmiştir.

- Farelerdeki uzun dönemli karsinojenisite çalışmasında kullanılan en yüksek doz, fare mikronükleus çalışmasında genotoksik olduğu görülen 10 mg/kg'dı. (maksimum günlük doz olan 20 mg kladribin alan hastalarda EAA'da beklenen insan maruziyetinin yaklaşık 16 katına eşdeğer). Farelerde lenfoproliferatif bozuklukların ya da diğer tümör tiplerinin (çoğunlukla adenom olan Harderian bezi tümörleri dışında) insidansında artış görülmemiştir. Harderian bezi tümörleri, insanlarda karşılaştırılabilir anatomik yapı olmadığı için klinik düzeyde önemli olarak değerlendirilmez.

- Tg rasH2 farelerdeki kısa süreli karsinojenisite çalışmalarında, 30 mg/kg/gün dozuna (maksimum günlük doz olan 20 mg kladribin alan hastalarda EAA'da beklenen insan maruziyetinin yaklaşık 25 katına eşdeğer) kadar test edilen hiçbir dozda lenfoproliferatif bozuklukların veya diğer tümör tiplerinin insidansında kladribin ilişkili artış görülmemiştir.

Kladribin aynı zamanda subkütan yoldan uygulama yapılan 1 yıllık maymun çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada lenfoproliferatif bozuklukların insidansında artış görülmemiştir ve tümör görülmemiştir.

Kladribinin genotoksisite potansiyeli olsa da fare ve maymunlardaki uzun dönemli veriler, insanlarda geçerli artmış karsinojenisite riskine ilişkin herhangi bir kanıt göstermemiştir.

Üreme toksisitesi

Yavrunun dişi fertilitesi, üreme fonksiyonu ya da genel performansı üzerinde bir etki gösterilmemiş olsa da kladribinin, gebe farelere uygulandığında embriyoletal olduğu gösterilmiştir ve bileşik, fare (aynı zamanda yalnızca erkeklerin tedavisini takiben) ve tavşanlarda teratojenik bulunmuştur. Gözlenen embriyoletal ve teratojenik etkiler, kladribinin farmakolojik mekanizmaları ile uyumludur. Erkek fare fertilite çalışmasında, humerus ve/veya femurun distal uzantılarının bir kısmında agenezi olan malformasyonlu fetüsler görülmüştür. Bu çalışmada etkilenen fare fetüslerinin insidansı, bu fare suşundaki spontan ameli ve fokomeli insidansıyla aynı aralıkta olmuştur. Ancak kladribin genotoksisitesi düşünüldüğünde farklılaşan sperm hücrelerinin potansiyel genetik değişimiyle ilişkili erkek aracılı etkiler dışlanamaz.

Kladribin erkek farelerin fertilitesini etkilememiştir, ancak gözlenen testiküler etkiler, testiküler ağırlıkta azalma ve motil olmayan sperm sayısında artış olmuştur. Maymunlarda testiküler dejenerasyon ve hızlı progresif motilitesi olan spermatozoonlarda reversibl azalma da görülmüştür. Histolojik olarak testiküler dejenerasyon yalnızca 1 yıllık subkütan toksisite çalışmasında bir erkek maymunda görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropilbetadeks (2-hidroksipropil-B-siklodekstrin)
Sorbitol
Magnezyum stearat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden korumak için orijinal ambalajında muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli dış karton içine konulmuş karton cüzdan içinde bulunan yönelimli poliamid (OPA)/alüminyum (Al)/polivinil klorür (PVC) - alüminyum (Al) blister.
1, 4, 5, 6, 7 veya 8 tablet içeren ambalaj büyüklükleri mevcuttur.
Tüm ambalaj büyüklükleri satışa sunulmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne" uygun olarak imha edilmelidir.

Sitotoksik ve sitotoksik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları TEHLİKELİ ATIKTIR ve bu atıkların yönetimi 02/04/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic. A.Ş.
Atatürk Mh. Ertuğrul Gazi Sk.
Metropol İstanbul Sit. C2 Apt. No: 2A/20,
Ataşehir/İstanbul
Tel: 0216 578 66 00
Faks: 0216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

2019/398

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.08.2019
Ruhsat yenileme tarihi: 09.01.2025

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ