

MAVENCLAD

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MAVENCLAD 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg cladribine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 64 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 8,5 mm, met aan één zijde als inscriptie de aanduiding "C" en aan de andere zijde "10".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MAVENCLAD is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve *relapsing* multiple sclerose (MS), zoals gedefinieerd door klinische of beeldvormingskenmerken (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts met ervaring in de behandeling van MS.

Dosering

De aanbevolen cumulatieve dosis is 3,5 mg/kg lichaamsgewicht over een periode van 2 jaar, toegediend als 1 behandelingskuur van 1,75 mg/kg per jaar. Elke behandelingskuur bestaat uit 2 behandelingsweken: één week aan het begin van de eerste maand en één week aan het begin van de tweede maand van het respectieve behandelingsjaar. Indien het medisch gezien noodzakelijk is (bijvoorbeeld voor herstel van de lymfocyten), kan de behandelingskuur in jaar 2 maximaal 6 maanden worden uitgesteld. Elke behandelingsweek bestaat uit 4 of 5 dagen waarop een patiënt, afhankelijk van het lichaamsgewicht, 10 mg of 20 mg (één of twee tabletten) krijgt als een enkele dagelijkse dosis. Voor details, zie tabellen 1 en 2 hieronder.

Na voltooiing van de 2 behandelingskuren is er geen verdere behandeling met cladribine nodig in jaar 3 en 4 (zie rubriek 5.1). Er is geen onderzoek verricht naar het opnieuw starten van de therapie na jaar 4.

Criteria voor het starten en voortzetten van de behandeling

Aantal lymfocyten moet

- normaal zijn voordat met de behandeling wordt gestart in jaar 1,
- minstens 800 cellen/mm³ zijn voordat wordt gestart met de behandeling in jaar 2.

Indien nodig, kan de behandelingskuur in jaar 2 maximaal 6 maanden worden uitgesteld zodat de lymfocyten zich kunnen herstellen. Indien dit herstel langer dan 6 maanden duurt, mag de patiënt geen cladribinetabletten meer krijgen.

Distributie van de dosis

De distributie van de totale dosis over de behandeling van 2 jaar is vermeld in tabel 1. Voor sommige gewichtscategorieën kan het aantal tabletten van de ene behandelingsweek tot de volgende variëren. Het gebruik van oraal cladribine bij patiënten lichter dan 40 kg is niet onderzocht.

Tabel 1 Dosis van cladribine per behandelingsweek volgens gewicht van de patiënt in elk jaar van behandeling

Gewichtscategorie	Dosis in mg (aantal tabletten) per behandelingsweek	
	Behandelingsweek 1	Behandelingsweek 2
kg		
40 tot < 50	40 mg (4 tabletten)	40 mg (4 tabletten)
50 tot < 60	50 mg (5 tabletten)	50 mg (5 tabletten)
60 tot < 70	60 mg (6 tabletten)	60 mg (6 tabletten)
70 tot < 80	70 mg (7 tabletten)	70 mg (7 tabletten)
80 tot < 90	80 mg (8 tabletten)	70 mg (7 tabletten)
90 tot < 100	90 mg (9 tabletten)	80 mg (8 tabletten)
100 tot < 110	100 mg (10 tabletten)	90 mg (9 tabletten)
110 en zwaarder	100 mg (10 tabletten)	100 mg (10 tabletten)

In tabel 2 is weergegeven hoe het totale aantal tabletten per behandelingsweek is verdeeld over de afzonderlijke dagen. Aanbevolen wordt dat de dagelijkse doses van cladribine elke dag met tussenperiodes van 24 uur op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen tijdens elke behandelingsweek. Als een dagelijkse dosis bestaat uit twee tabletten, moeten beide tabletten samen worden ingenomen als een enkele dosis.

Tabel 2 Aantal tabletten per weekdag

Totaal aantal tabletten per week	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 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

Een vergeten dosis moet zodra men dit merkt worden ingenomen op dezelfde dag volgens het behandelingsschema.

Een vergeten dosis mag niet samen met de volgende geplande dosis worden ingenomen op de volgende dag. In het geval van een vergeten dosis, moet de patiënt de vergeten dosis op de volgende dag innemen en het aantal dagen van die behandelingsweek uitbreiden. Als twee opeenvolgende doses worden vergeten, geldt dezelfde regel en wordt het aantal dagen in de behandelingsweek met twee dagen verlengd.

Gelijktijdig gebruik van andere orale geneesmiddelen

Het wordt aanbevolen een periode van ten minste 3 uur aan te houden tussen de inname van een ander oraal geneesmiddel en de inname van MAVENCLAD, tijdens het beperkte aantal dagen waarop cladribine wordt ingenomen (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 60-89 ml/min) wordt een aanpassing van de dosis niet nodig geacht (zie rubriek 5.2).

De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis zijn niet vastgesteld. Daarom is cladribine gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Een aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis, omdat het belang van de leverfunctie voor de eliminatie van cladribine verwaarloosbaar wordt geacht (zie rubriek 5.2).

Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, wordt het gebruik van cladribine niet aanbevolen bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 6).

Ouderen

Voorzichtigheid is geboden wanneer cladribine wordt gebruikt bij oudere patiënten, waarbij rekening moet worden gehouden met de mogelijke hogere frequentie van een verminderde lever- of nierfunctie, gelijktijdige ziekten en andere medicinale behandelingen.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van MAVENCLAD bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

MAVENCLAD is bedoeld voor oraal gebruik. De tabletten moeten met water worden ingenomen en doorgeslikt, zonder erop te kauwen. De tabletten hoeven niet met voedsel te worden ingenomen.

Omdat de tabletten niet omhuld zijn, moeten ze na verwijdering uit de blisterverpakking onmiddellijk worden doorgeslikt. Ze mogen niet op een oppervlak worden gelegd of voor een langere tijd worden vastgehouden dan nodig is voor het toedienen. Als een tablet op een oppervlak heeft gelegen of als een tablet gebroken of in stukjes uit de blisterverpakking wordt gehaald, moet het betreffende oppervlak grondig worden gereinigd.

De handen van de patiënt moeten bij het aanraken van de tabletten droog zijn en achteraf goed worden gewassen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

Actieve chronische infectie (tuberculose of hepatitis).

Starten van een behandeling met cladribine bij immuungecompromiteerde patiënten, waaronder patiënten die op dit moment immunosuppressieve of myelosuppressieve behandeling ondergaan (zie rubriek 4.5).

Actieve maligniteit.

Matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min) (zie rubriek 5.2).

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologische monitoring

Het werkingsmechanisme van cladribine is nauw verbonden aan een verlaging van het aantal lymfocyten. Het effect op het aantal lymfocyten is dosisafhankelijk. Afname van het aantal neutrofielen, aantal rode bloedcellen, hematocriet, hemoglobine of het aantal bloedplaatjes ten opzichte van de uitgangswaarden is ook waargenomen in klinische onderzoeken, hoewel deze parameters doorgaans binnen het bereik van normaalwaarden blijven.

Bijkomende hematologische bijwerkingen kunnen worden verwacht wanneer cladribine vóór of gelijktijdig wordt toegediend met andere stoffen die het hematologische profiel beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Het aantal lymfocyten moet worden bepaald

- voordat met de behandeling wordt gestart in jaar 1,
- voordat met de behandeling wordt gestart in jaar 2,
- 2 en 6 maanden nadat met de behandeling is gestart in elk behandelingsjaar. Als het aantal lymfocyten lager ligt dan 500 cellen/mm³, dan dient het actief te worden opgevolgd ter controle tot de waarden opnieuw stijgen.

Voor beslissingen over de behandeling op basis van het aantal lymfocyten van de patiënt, zie rubriek 4.2 en subrubriek 'Infecties' hieronder.

Infecties

Cladribine kan het afweersysteem van het lichaam verzwakken en mogelijk de kans op infecties vergroten. Ernstige, hevige en opportunistische infecties - waaronder voorvallen met fatale afloop - zijn waargenomen bij behandeling met MAVENCLAD. HIV-infectie, actieve tuberculose en actieve hepatitis moeten worden uitgesloten voordat wordt gestart met cladribine (zie rubriek 4.3).

Latente infecties kunnen worden geactiveerd, met inbegrip van tuberculose of hepatitis. Daarom moet screening op latente infecties, met name tuberculose en hepatitis B en C, vóór start van de therapie in jaar 1 en jaar 2 plaatsvinden. Het starten van de behandeling met MAVENCLAD moet worden uitgesteld totdat de infectie afdoende is behandeld.

Uitstel van het starten van de behandeling met cladribine moet ook worden overwogen bij patiënten met een acute infectie totdat de infectie volledig onder controle is.

Bijzondere aandacht wordt aanbevolen voor patiënten die geen voorgeschiedenis hebben van blootstelling aan het varicellazostervirus. Vaccinatie van antilichaam-negatieve patiënten wordt aanbevolen voordat therapie met cladribine wordt gestart. Het starten van de behandeling met MAVENCLAD moet 4 tot 6 weken worden uitgesteld opdat de vaccinatie volledig effect kan hebben.

De incidentie van herpes zoster was toegenomen bij patiënten die werden behandeld met cladribine. Indien het aantal lymfocyten onder 200 cellen/mm³ daalt, moet profylaxe tegen herpes in overeenstemming met de lokale standaardpraktijk worden overwogen zolang er sprake is van lymfopenie van graad 4 (zie rubriek 4.8).

Patiënten van wie het aantal lymfocyten lager ligt dan 500 cellen/mm³, dienen actief te worden opgevolgd ter controle op klachten en verschijnselen duidend op infecties, met name herpes zoster. Als er dergelijke klachten en verschijnselen optreden, dient op klinische indicatie met een behandeling tegen infecties te worden gestart. Onderbreking of uitstel van MAVENCLAD kan worden overwogen tot de infectie is verdwenen.

Na parenterale toediening van Cladribine bij patiënten die met een ander behandelingsschema werden behandeld voor haarcelleukemie zijn gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) gemeld.

Hoewel geen enkel geval van PML is gemeld met cladribinetabletten, dient een baseline MRI (*magnetic resonance imaging*) te worden uitgevoerd voordat de behandeling met cladribinetabletten wordt gestart (gewoonlijk binnen de 3 maanden).

Maligniteiten

In klinische onderzoeken zijn gevallen van maligniteiten frequenter waargenomen bij patiënten die met cladribine werden behandeld dan bij patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.8).

MAVENCLAD is gecontra-indiceerd bij MS-patiënten met actieve maligniteiten (zie rubriek 4.3). De voordelen en risico's dienen op individuele basis te worden beoordeeld voordat de behandeling wordt gestart bij patiënten met voorafgaande maligniteit. Patiënten die met cladribine worden behandeld, moeten geadviseerd worden om de standaardscreeningsrichtlijnen voor kanker te volgen.

Leverfunctie

Leverbeschadiging, waaronder ernstige gevallen, is soms gemeld bij patiënten die met MAVENCLAD werden behandeld. Voordat met MAVENCLAD wordt gestart, moet een uitgebreide anamnese van de patiënt met betrekking tot eerdere episodes van leverbeschadiging met andere geneesmiddelen of onderliggende leveraandoeningen worden afgenomen. Bij patiënten moeten de serumwaarden van aminotransferase, alkalische fosfatase en totaal bilirubine worden beoordeeld voordat de behandeling wordt gestart in zowel jaar 1 als jaar 2. Tijdens de behandeling moeten leverenzym- en bilirubinewaarden worden gemonitord op basis van klinische tekenen en symptomen.

Als een patiënt klinische tekenen, onverklaarde verhogingen van leverenzymwaarden of symptomen die duiden op leverdysfunctie (bijvoorbeeld onverklaarde misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexie, of geelzucht en/of donkere urine) ontwikkelt, moeten onmiddellijk de serumwaarden van transaminasen en totaal bilirubine worden bepaald. De behandeling met MAVENCLAD moet zo nodig worden onderbroken of stopgezet.

Anticonceptie

Voordat de behandeling wordt gestart in zowel jaar 1 als jaar 2 moeten vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die een kind kunnen verwekken advies krijgen over de kans op een ernstig risico voor de foetus en de noodzaak van effectieve anticonceptie (zie rubriek 4.6).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschap voorkomen door effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met cladribine en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.5).

Mannelijke patiënten moeten voorzorgsmaatregelen nemen om te voorkomen dat hun vrouwelijke partner zwanger wordt tijdens behandeling met cladribine en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

Bloedtransfusies

Bij patiënten die bloedtransfusies moeten ondergaan, wordt aanbevolen om cellulaire bloedcomponenten vóór toediening te bestralen, om transfusie-gerelateerde 'graft versus host'-reacties te voorkomen. Overleg met een hematoloog wordt aanbevolen.

Overschakelen naar en van behandeling met cladribine

Bij patiënten die eerder zijn behandeld met immunomodulerende of immunosuppressieve geneesmiddelen moet rekening worden gehouden met de werkingswijze en de duur van het effect van het andere geneesmiddel voordat de behandeling wordt gestart. Er moet eveneens met een mogelijk additief effect op het immuunsysteem rekening worden gehouden, wanneer dergelijke geneesmiddelen worden gebruikt na behandeling (zie rubriek 4.5).

Wanneer wordt overgeschakeld van een ander MS-geneesmiddel, moet een baseline MRI worden uitgevoerd (zie subrubriek 'Infecties' hierboven).

Leverfunctiestoornis

Het gebruik van cladribine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 6) (zie rubriek 4.2).

Sorbitol

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dit geneesmiddel bevat hydroxypropylbetadex, dat mogelijk beschikbaar is voor complexvorming met andere geneesmiddelen, hetgeen mogelijk leidt tot een toename van de biologische beschikbaarheid van een dergelijk product (met name met slecht oplosbare geneesmiddelen). Daarom wordt aanbevolen om een periode van ten minste 3 uur aan te houden tussen de inname van een ander oraal geneesmiddel en de inname van MAVENCLAD tijdens het beperkt aantal dagen waarop cladribine wordt ingenomen.

Immunosuppressieve geneesmiddelen

Starten met behandeling van cladribine is gecontra-indiceerd bij immuungecompromiteerde patiënten, waaronder patiënten die momenteel immunosuppressieve of myelosuppressieve behandeling ondergaan met bijvoorbeeld methotrexaat, cyclofosfamide, ciclosporine of azathioprine, of chronisch gebruik van corticosteroiden, vanwege een risico van additieve effecten op het immuunsysteem (zie rubriek 4.3).

Acute kortdurende behandeling met systemische corticosteroiden mag tijdens de behandeling met cladribine worden toegediend.

Andere ziektemodificerende geneesmiddelen

Het gebruik van cladribine met interferon bèta resulteert in een verhoogd risico op lymfopenie. De veiligheid en werkzaamheid van cladribine in combinatie met andere ziektemodificerende behandelingen voor MS zijn niet vastgesteld. Gelijktijdige behandeling wordt niet aanbevolen.

Hematotoxische geneesmiddelen

Vanwege de door cladribine geïnduceerde afname van het aantal lymfocyten kunnen additieve hematologische bijwerkingen worden verwacht wanneer cladribine vóór of gelijktijdig wordt toegediend met andere stoffen die het hematologische profiel beïnvloeden (bijvoorbeeld carbamazepine). Zorgvuldige monitoring van bloedwaarden wordt in zulke gevallen aangeraden.

Levende of verzwakt levende vaccins

Behandeling mag niet worden gestart binnen 4 tot 6 weken na vaccinatie met levende of verzwakte levende vaccins vanwege een risico op actieve infectie door het vaccin. Vaccinatie met levende of verzwakte levende vaccins moet worden vermeden tijdens en na de behandeling met cladribine, zolang de aantallen witte bloedcellen van de patiënt niet binnen het bereik van de normaalwaarden vallen.

Sterke remmers van de transporteiwitten ENT1, CNT3 en BCRP

Op het niveau van absorptie van cladribine blijkt de enige denkbare klinisch relevante interactieroute het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP of ABCG2) te zijn. Remming van BCRP in het maag-darmstelsel kan leiden tot toename van de orale biologische beschikbaarheid en systemische blootstelling van cladribine. Tot de bekende BCRP-remmers, die *in vivo* de farmacokinetiek van BCRP-substraten met 20% kunnen wijzigen, hoort eltrombopag.

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat cladribine een substraat is van de equilibratieve nucleoside (ENT1)- en concentratieve nucleoside (CNT3)-transporteiwitten. Daardoor is het in theorie mogelijk dat de biologische beschikbaarheid, intracellulaire distributie en renale eliminatie van cladribine verandert door sterke remmers van de ENT1- en CNT3-transporteiwitten, zoals dilazep, nifedipine, nimodipine, cilostazol, sulindac of reserpine. Netto-effecten met betrekking tot mogelijke veranderingen in blootstelling van cladribine zijn echter moeilijk te voorspellen.

Hoewel de klinische betekenis van dergelijke interacties niet bekend is, wordt aanbevolen om sterke ENT1-, CNT3- of BCRP-remmers niet gelijktijdig toe te dienen tijdens de 4 tot 5 dagen durende behandeling met cladribine. Als dit onvermijdelijk is, dient als alternatief de keuze van geneesmiddelen met geen of minimale remmende invloed op de transporteiwitten ENT1, CNT3 of BCRP te worden overwogen. Als dit niet mogelijk is, wordt aangeraden om de dosis van de geneesmiddelen met deze stoffen te verlagen tot de minimale noodzakelijke dosis, de tijdstippen van toediening van elkaar te scheiden en de patiënt zorgvuldig te monitoren.

Sterke inductoren van de transporteiwitten BCRP en P-gp

De effecten van sterke inductoren van de efflux-transporteiwitten BCRP en P-glycoproteïne (P-gp) op de biologische beschikbaarheid en dispositie van cladribine zijn niet formeel onderzocht. Een mogelijke afname van blootstelling aan cladribine moet in overweging worden genomen indien sterke inductoren van de transporteiwitten BCRP (bijvoorbeeld corticosteroiden) of P-gp (bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid) gelijktijdig worden toegediend.

Hormonale anticonceptie

Gelijktijdige toediening van cladribine met orale hormonale anticonceptiemiddelen (ethinyloestradiol en levonorgestrel) duidde niet op een klinisch relevante farmacokinetische interactie met cladribine. Daarom wordt niet verwacht dat de werkzaamheid van hormonale anticonceptiemiddelen vermindert door het gelijktijdige gebruik van cladribine (zie rubriek 4.6).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Voordat de behandeling wordt gestart in zowel jaar 1 als jaar 2 moeten vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die een kind kunnen verwekken advies krijgen over de kans op een ernstig risico voor de foetus en de noodzaak van effectieve anticonceptie.

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de MAVENCLAD-behandeling wordt gestart in jaar 1 en jaar 2, en worden voorkomen door effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens behandeling met cladribine en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis. Vrouwen die zwanger worden tijdens behandeling met MAVENCLAD moeten de behandeling staken.

Aangezien cladribine invloed heeft op DNA-synthese kunnen bij mensen bijwerkingen op gametogenese worden verwacht (zie rubriek 5.3). Daarom moeten mannelijke patiënten voorzorgsmaatregelen nemen om te voorkomen dat hun partner zwanger wordt tijdens behandeling met cladribine en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Afgaande op ervaring met mensen met andere stoffen die DNA-synthese remmen, kan cladribine aangeboren misvormingen veroorzaken wanneer het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

MAVENCLAD is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Beperkte gegevens van casussen duiden erop dat cladribine in de moedermelk wordt uitgescheiden. De hoeveelheid is nog niet voldoende bepaald. Vanwege het potentieel van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens behandeling met MAVENCLAD en gedurende 1 week na de laatste dosis (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Bij muizen waren er geen effecten op de vruchtbaarheid of de voortplantingsfunctie van nakomelingen. Bij muizen en apen werden echter wel effecten op de testikels waargenomen (zie rubriek 5.3).

Aangezien cladribine invloed heeft op DNA-synthese kunnen bij mensen bijwerkingen op gametogenese worden verwacht. Mannelijke patiënten moeten daarom voorzorgsmaatregelen nemen om te voorkomen dat hun partner zwanger wordt tijdens behandeling met cladribine en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis (zie hierboven).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

MAVENCLAD heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meeste klinisch relevante bijwerkingen zijn lymfopenie (25,6%) en herpes zoster (3,0%). De incidentie van herpes zoster was hoger tijdens de periode van lymfopenie van graad 3 of 4 (< 500 tot 200 cellen/mm³ of < 200 cellen/mm³) vergeleken met de periode dat de patiënten geen lymfopenie van graad 3 of 4 hadden (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in onderstaande lijst zijn vermeld, zijn afkomstig van samengevoegde gegevens uit klinische onderzoeken naar MS waarbij oraal cladribine werd gebruikt als monotherapie bij een cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg. De veiligheidsdatabank van deze onderzoeken omvat 923 patiënten. Bijwerkingen die zijn vastgesteld tijdens postmarketingbewaking, worden aangeduid met een asterisk [*].

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte frequentieterminologie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Orale herpes, dermatomale herpes zoster.
Zeer zelden: Tuberculose (zie rubriek 4.4).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Lymfopenie.
Vaak: Afname van het aantal neutrofielen.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Overgevoeligheid*, waaronder pruritus, urticaria, rash en zeldzame gevallen van angio-oedeem.

Lever- en galaandoeningen

Soms: Leverbeschadiging*.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Huiduitslag, alopecia.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lymfopenie

In klinische onderzoeken ontwikkelde 20% tot 25% van de patiënten, behandeld met een cumulatieve dosis van cladribine 3,5 mg/kg over een periode van 2 jaar als monotherapie, een voorbijgaande lymfopenie van graad 3 of 4. Lymfopenie van graad 4 werd waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten. Het grootste percentage patiënten met lymfopenie van graad 3 of 4 werd waargenomen 2 maanden na de eerste dosis van cladribine in elk jaar (4,0% en 11,3% van de patiënten met lymfopenie van graad 3 in jaar 1 en jaar 2, 0% en 0,4% van de patiënten met lymfopenie van graad 4 in jaar 1 en jaar 2). De verwachting is dat de meeste patiënten binnen 9 maanden herstellen tot hetzij normale aantallen lymfocyten of lymfopenie van graad 1.

Om het risico op ernstige lymfopenie te verkleinen, moet het aantal lymfocyten worden bepaald vóór, tijdens en na behandeling met cladribine (zie rubriek 4.4) en moeten strenge criteria voor het starten en voortzetten van behandeling met cladribine worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Maligniteiten

In klinische onderzoeken en langdurige follow-up van patiënten behandeld met een cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg oraal cladribine, werden gevallen van maligniteiten frequenter vastgesteld bij patiënten behandeld met cladribine (10 gevallen op 3.414 patiëntjaren [0,29 gevallen per 100 patiëntjaren]) dan bij patiënten die placebo kregen (3 gevallen op 2.022 patiëntjaren [0,15 gevallen per 100 patiëntjaren]) (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheid

In klinische onderzoeken met patiënten behandeld met een cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg oraal cladribine, werden gevallen van overgevoeligheid frequenter vastgesteld bij patiënten behandeld met cladribine (11,8%) dan bij patiënten die placebo kregen (8,4%). Gevallen van ernstige overgevoeligheid werden vastgesteld bij 0,3% van de patiënten behandeld met cladribine en bij geen van de patiënten die placebo kregen. Gevallen van overgevoeligheid leidden tot stoppen van de behandeling bij 0,4% van de patiënten behandeld met cladribine en bij 0,3% van de patiënten die placebo kregen.

Leverbeschadiging

Tijdens de ervaring in de postmarketingperiode werden soms voorvallen gemeld van leverbeschadiging, waaronder ernstige gevallen en gevallen die leidden tot stopzetting van de behandeling, waarbij sprake was van een temporeel verband met MAVENCLAD. Verhogingen van serumwaarden van transaminasen van voorbijgaande aard waren doorgaans groter dan 5 maal de bovenlimiet van normaal (*upper limit of normal*, ULN). Er zijn geïsoleerde gevallen waargenomen van verhogingen van serumwaarden van transaminasen van voorbijgaande aard tot 40 maal de ULN en/of symptomatische hepatitis met voorbijgaande verhoging van bilirubine en geelzucht. De tijd tot aanvang varieerde, waarbij de meeste gevallen optraden binnen 8 weken na de eerste behandelingskuur (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering van oraal cladribine. Van lymfopenie is bekend dat het dosisafhankelijk is (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Bijzonder strikte monitoring van de bloedwaarden is aan te bevelen bij patiënten met een overdosering van cladribine.

Er is geen specifiek antidotum bekend tegen een overdosering van cladribine. Behandeling bestaat uit nauwlettende observatie en initiatie van passende ondersteunende maatregelen. Stoppen met MAVENCLAD moet mogelijk overwogen worden. Vanwege de snelle en uitgebreide intracellulaire distributie en distributie in weefsel is het onwaarschijnlijk dat hemodialyse in aanzienlijke mate cladribine elimineert.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA40

Werkingsmechanisme

Cladribine is een nucleoside-analoog van deoxyadenosine. Een chloor-substitutie in de purinering beschermt cladribine tegen degradatie door adenosine-deaminase, waardoor de intracellulaire verblijfstijd van de pro-drug cladribine toeneemt. Daaropvolgende fosforylering van cladribine tot zijn actieve trifosfaatvorm, 2-chloor-deoxyadenosine-trifosfaat (Cd-ATP), wordt voornamelijk efficiënt verkregen in lymfocyten, vanwege hun wezenlijke hoge deoxycytidine-kinase (DCK)- en relatief lage 5'-nucleotidase (5'-NTase)-gehalten. Een hoge verhouding van DCK tot 5'-NTase is gunstig voor de accumulatie van Cd-ATP, waardoor lymfocyten uitermate gevoelig zijn voor celdood. Als gevolg van een lagere verhouding van DCK tot 5'-NTase worden andere uit het beenmerg afkomstige cellen minder getroffen dan lymfocyten. DCK is het snelheidsbeperkende enzym voor omzetting van de pro-drug cladribine tot zijn actieve trifosfaatvorm, hetgeen leidt tot selectieve depletie van delende en niet-delende T- en B-cellen.

Het primaire apoptose-inducerende werkingsmechanisme van Cd-ATP heeft directe en indirecte werkingen op DNA-synthese en de mitochondriale functie. In delende cellen interfereert Cd-ATP met de DNA-synthese door remming van ribonucleotide-reductase en concurreert het met deoxyadenosine-trifosfaat voor opname in DNA door DNA-polymerasen. In rustende cellen veroorzaakt cladribine enkelstrengs breuken in het DNA, snelle consumptie van nicotinamide-adenine-dinucleotide, ATP-depletie en celdood. Er zijn aanwijzingen dat cladribine ook directe caspase-afhankelijke en -onafhankelijke apoptose kan veroorzaken via het vrijkomen van cytochroom c en apoptose-inducerende factor in het cytosol van niet-delende cellen.

De pathologie van MS houdt een complexe keten van voorvallen in waarbij verschillende immuunceltypen, waaronder auto-reactieve T- en B-cellen, een belangrijke rol spelen. Het mechanisme waarmee cladribine zijn therapeutische effecten uitoefent bij MS is niet volledig duidelijk, maar vermoed wordt dat zijn belangrijkste effect op B- en T-lymfocyten bestaat uit onderbreking van de cascade van immuunvoorvallen die centraal staan bij MS.

Variaties in de expressieniveaus van DCK en 5'-NTasen tussen immuuncelsubtypes kunnen verschillen in immuuncel-gevoeligheid voor cladribine verklaren. Vanwege deze expressieniveaus worden cellen van het specifieke immuunsysteem minder getroffen dan cellen van het adaptieve immuunsysteem.

Farmacodynamische effecten

Het is aangetoond dat cladribine een langdurige werking heeft door zich preferentieel te richten op lymfocyten en de auto-immuunprocessen die betrokken zijn bij de pathofysiologie van MS.

In verschillende onderzoeken werd het grootste percentage patiënten met lymfopenie graad 3 of 4 (< 500 tot 200 cellen/ mm^3 of < 200 cellen/ mm^3) gezien 2 maanden na de eerste dosis van cladribine in elk jaar, wat duidt op een tijdsinterval tussen plasmaconcentraties van cladribine en het maximale hematologische effect.

In verschillende klinische onderzoeken tonen gegevens met de voorgestelde cumulatieve dosis van $3,5$ mg/kg lichaamsgewicht, een geleidelijke verbetering in het mediane aantal lymfocyten tot opnieuw het normale bereik in week 84 na de eerste dosis van cladribine (ongeveer 30 weken na de laatste dosis van cladribine). Bij meer dan 75% van de patiënten viel het aantal lymfocyten opnieuw binnen het normale bereik tegen week 144 na de eerste dosis (ongeveer 90 weken na de laatste dosis van cladribine).

Behandeling met oraal cladribine leidt tot snelle dalingen in circulerende CD4⁺- en CD8⁺-T-cellen. CD8⁺-T-cellen vertonen een minder uitgesproken daling en een sneller herstel dan CD4⁺-T-cellen, wat leidt tot een tijdelijke daling van de verhouding van CD4 tot CD8. Cladribine vermindert CD19⁺-B-cellen en CD16⁺/CD56⁺ natuurlijke killercellen, die ook sneller herstellen dan CD4⁺-T-cellen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

'Relapsing remitting' MS

De werkzaamheid en veiligheid van oraal cladribine zijn onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoek (CLARITY) bij 1.326 patiënten met *relapsing remitting* MS (RRMS). De doelstellingen van het onderzoek waren evaluatie van de werkzaamheid van cladribine *versus* placebo voor vermindering van het geannualiseerd relapspercentage (*annualised relapse rate* - ARR) (primaire eindpunt), afremmen van progressie van invaliditeit en vermindering van actieve laesies zoals gemeten met MRI.

Patiënten kregen gedurende de onderzoeksperiode van 96 weken (2 jaar) óf placebo (n = 437), óf cladribine bij een cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg (n = 433) óf 5,25 mg/kg lichaamsgewicht (n = 456) in 2 behandelingskuren. Patiënten gerandomiseerd naar de cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg kregen een eerste behandelingskuur in week 1 en 5 van het eerste jaar en een tweede behandelingskuur in week 1 en 5 van het tweede jaar. Patiënten gerandomiseerd naar de cumulatieve dosis van 5,25 mg/kg kregen een bijkomende behandeling in week 9 en 13 van het eerste jaar. De meerderheid van de patiënten in de behandelingsgroep met placebo (87,0%) en met cladribine 3,5 mg/kg (91,9%) en 5,25 mg/kg (89,0%) voltooidde de volledige 96 weken van het onderzoek.

Patiënten moesten minstens 1 relaps hebben gehad in de voorafgaande 12 maanden. In de totale onderzoeks populatie was de mediane leeftijd 39 jaar (bereik 18 tot 65 jaar) en was de verhouding vrouwen:mannen ongeveer 2:1. De gemiddelde duur van MS voorafgaand aan inclusie in het onderzoek bedroeg 8,7 jaar en de mediane uitgangswaarde van de neurologische invaliditeit op basis van de EDSS-score (score op de *Expanded Disability Status Scale* van Kurtzke) bedroeg voor alle behandelingsgroepen samen 3,0 (bereik 0 tot 6,0). Meer dan twee derde van de onderzoekspatiënten was niet eerder behandeld met ziektemodificerende geneesmiddelen (*disease-modifying drugs* - DMD's) voor MS. De overige patiënten waren vooraf behandeld met hetzij interferon bèta-1a, interferon bèta-1b, glatirameer-acetaat of natalizumab.

Patiënten met RRMS die 3,5 mg/kg cladribine kregen, vertoonden statistisch significante verbeteringen voor het geannualiseerd relapspercentage (ARR), het percentage patiënten dat gedurende 96 weken vrij bleef van relapsen, het percentage patiënten dat gedurende 96 weken vrij bleef van aanhoudende invaliditeit en de tijd tot 3 maanden EDSS-progressie, vergeleken met patiënten die placebo kregen (zie tabel 3).

Tabel 3 Klinische resultaten in het CLARITY-onderzoek (96 weken)

Parameter	Placebo (n = 437)	Cumulatieve dosis cladribine	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Geannualiseerd relapsepercentage (95%-BI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Relatieve vermindering ARR (cladribine versus placebo)		57,6%	54,5%
Percentage patiënten dat gedurende 96 weken vrij bleef van relapsen	60,9%	79,7%	78,9%
Tijd tot 3 maanden EDSS-progressie 10 ^{de} percentiel (maanden)	10,8	13,6	13,6
Hazardratio (95%-BI)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 vergeleken met placebo

Bovendien was de behandelingsgroep met 3,5 mg/kg cladribine statistisch significant superieur aan placebo wat betreft het aantal en de relatieve vermindering van T1-Gd+-laesies, actieve T2-laesies en gecombineerde unieke laesies, zoals aangetoond in MRI's van de hersenen gedurende de hele onderzoeksperiode van 96 weken. Patiënten die cladribine gebruikten, hadden vergeleken met de placebogroep een relatieve vermindering van 86% van het gemiddelde aantal T1-Gd+-laesies (het aangepaste gemiddelde aantal voor de groepen van cladribine 3,5 mg/kg en placebo bedroeg respectievelijk 0,12 en 0,91) en van 73% van het gemiddelde aantal actieve T2-laesies (het aangepaste gemiddelde aantal voor de groepen van cladribine 3,5 mg/kg en placebo bedroeg respectievelijk 0,38 en 1,43) en van 74% van het gemiddelde aantal gecombineerde unieke laesies per patiënt per scan (het aangepaste gemiddelde aantal voor de groepen van cladribine 3,5 mg/kg en placebo bedroeg respectievelijk 0,43 en 1,72) (p < 0,001 voor alle 3 MRI-resultaten).

Een *post-hoc* analyse van bevestigde EDSS-progressie over 6 maanden leidde tot een vermindering met 47% voor het risico op invaliditeitsprogressie voor cladribine 3,5 mg/kg vergeleken met placebo (*hazardratio* = 0,53; 95%-BI [0,36; 0,79], p < 0,05); in de placebogroep werd het 10^{de} percentiel bereikt na 245 dagen en werd het helemaal niet bereikt tijdens de onderzoeksperiode in de groep van cladribine 3,5 mg/kg.

Zoals hierboven in tabel 3 wordt weergegeven, voegden hogere cumulatieve doses geen enkel klinisch betekenisvol voordeel toe, maar gingen ze gepaard met een hogere incidentie van lymfopenie van \geq graad 3 (44,9% in de groep van 5,25 mg/kg versus 25,6% in de groep van 3,5 mg/kg).

Patiënten die het CLARITY-onderzoek hadden voltooid, konden opgenomen worden in het CLARITY Extension onderzoek. In dit vervolgonderzoek kregen 806 patiënten gedurende een onderzoeksperiode van 96 weken hetzij placebo of een cumulatieve dosis van cladribine 3,5 mg/kg (in een schema dat vergelijkbaar was met het schema dat in CLARITY werd gebruikt). De primaire doelstelling van dit onderzoek was veiligheid, terwijl de eindpunten voor werkzaamheid verkennend waren.

De omvang van het effect voor vermindering van de frequentie van relapsen en het vertragen van invaliditeitsprogressie bij patiënten die de dosis van 3,5 mg/kg kregen over een periode van 2 jaar werden aangehouden in jaar 3 en 4 (zie rubriek 4.2).

Werkzaamheid bij patiënten met hoge ziekteactiviteit

Post-hoc subgroepanalyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd bij patiënten met hoge ziekteactiviteit die werden behandeld met oraal cladribine bij de aanbevolen cumulatieve dosis van 3,5 mg/kg. Deze omvatten

- patiënten met 1 relaps in het voorafgaande jaar en ten minste 1 T1-Gd+-laesie of 9 of meer T2-laesies tijdens therapie met andere DMD's,
- patiënten met 2 of meer relapsen in het voorafgaande jaar, al dan niet tijdens behandeling met DMD.

In de analyses van de CLARITY-gegevens werd een consistent behandelingseffect op relapsen waargenomen met het geannualiseerd relapspercentage, variërend van 0,16 tot 0,18 in de groepen met cladribine en van 0,47 tot 0,50 in de placebogroep ($p < 0,0001$). In vergelijking met de totale populatie werd een groter effect waargenomen op de tijd tot 6 maanden aanhoudende invaliditeit waarbij cladribine leidde tot een daling van het risico op invaliditeitsprogressie met 82% (*hazardratio* = 0,18; 95%-BI [0,07; 0,47]). Voor placebo werd het 10^{de} percentiel voor progressie van invaliditeit bereikt tussen 16 en 23 weken, terwijl het voor de groepen met cladribine niet werd bereikt tijdens het gehele onderzoek.

Secundaire progressieve MS met relapsen

In een ondersteunend onderzoek bij patiënten behandeld met cladribine als aanvullende behandeling van interferon bèta *versus* placebo + interferon bèta werd ook een beperkt aantal patiënten met secundaire progressieve MS (26 patiënten) opgenomen. Bij deze patiënten resulteerde behandeling met cladribine 3,5 mg/kg in een daling van het geannualiseerd relapspercentage vergeleken met placebo (0,03 *versus* 0,30; risicoverhouding: 0,11; $p < 0,05$). Er was geen verschil in geannualiseerd relapspercentage tussen patiënten met RRMS en patiënten met secundaire progressieve MS met relapsen. In geen enkele van de subgroepen kon een effect op progressie van invaliditeit kon worden aangetoond.

Patiënten met secundaire progressieve MS werden uitgesloten van het CLARITY- onderzoek. Een *post-hoc* analyse van een gemengde cohort bestaande uit CLARITY- en ONWARD-patiënten, gedefinieerd volgens de EDSS-basisscore van $\geq 3,5$ als gelijkgesteld aan secundaire progressieve MS, gaf een vergelijkbare daling in geannualiseerd relapspercentage in vergelijking met patiënten met een EDSS-score lager dan 3.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met MAVENCLAD in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipale sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cladribine is een prodrug dat intracellulair gefosforyleerd moet worden om biologisch actief te worden. De farmacokinetiek van cladribine is onderzocht na orale en intraveneuze toediening bij MS-patiënten, bij patiënten met maligniteiten en in *in-vitro*-systemen.

Absorptie

Na orale toediening wordt cladribine snel geabsorbeerd. Toediening van 10 mg cladribine resulteerde in een gemiddelde C_{max} voor cladribine van 22 tot 29 ng/ml en een overeenkomstige gemiddelde AUC van 80 tot 101 ng•h/ml (rekenkundig gemiddelde uit meerdere onderzoeken).

Wanneer oraal cladribine op een lege maag werd toegediend, bedroeg de mediane T_{max} 0,5 uur (bereik 0,5 tot 1,5 uur). Wanneer cladribine werd toegediend met een vetrijke maaltijd was de absorptie ervan vertraagd (mediane T_{max} 1,5 uur, bereik 1 tot 3 uur) en de C_{max} met 29% verlaagd (op basis van het geometrisch gemiddelde), terwijl de AUC niet was veranderd. De biologische beschikbaarheid van 10 mg oraal cladribine was ongeveer 40%.

Distributie

Het distributievolume is groot, wat duidt op uitgebreide distributie in weefsel en intracellulaire opname. In onderzoeken is een gemiddeld distributievolume van cladribine binnen het bereik van 480 tot 490 l aangetoond. De plasma-eiwitbinding van cladribine bedraagt 20% en is onafhankelijk van de plasmaconcentratie.

Het transport van cladribine door biologische membranen wordt door diverse transporteiwitten gefaciliteerd, waaronder ENT1, CNT3 en BCRP.

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat efflux van cladribine slechts in geringe mate gerelateerd is met P-gp. Klinisch relevante interacties met remmers van P-gp worden niet verwacht. De mogelijke gevolgen van P-gp-inductie op de biologische beschikbaarheid van cladribine zijn niet formeel onderzocht.

Uit *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat door transporteiwitten gemedieerde opname van cladribine in hepatocyten bij mensen verwaarloosbaar is.

Cladribine bezit het potentieel de bloed-hersenbarrière te passeren. Een klein onderzoek bij kankerpatiënten heeft een concentratieverhouding van cerebrospinaal vloeistof/plasma van ongeveer 0,25 aangetoond.

Cladribine en/of zijn gefosforyleerde metabolieten worden aanzienlijk geaccumuleerd en vastgehouden in lymfocyten bij mensen. *In vitro* bleken de verhoudingen van intra- *versus* extracellulaire accumulatie al 1 uur na blootstelling aan cladribine ongeveer 30 tot 40 te bedragen.

Biotransformatie

De metabolisering van cladribine is bestudeerd bij MS-patiënten na toediening van een enkele tablet van 10 mg en na intraveneuze toediening van een enkele dosis van 3 mg. Na zowel orale als intraveneuze toediening was de oorspronkelijke verbinding cladribine de belangrijkste component die aanwezig was in plasma en urine. De metaboliet 2-chlooradenine was zowel in plasma als in urine een minder belangrijke metaboliet; het nam na orale toediening bijvoorbeeld slechts $\leq 3\%$ van de blootstelling van het oorspronkelijke geneesmiddel in plasma voor zijn rekening. Van andere metabolieten werden in plasma en urine slechts sporen gevonden.

In *in-vitro*-leversystemen werd verwaarloosbare metabolisering van cladribine waargenomen (ten minste 90% was onveranderd cladribine).

Cladribine is geen relevant substraat voor cytochroom-P450-enzymen en vertoont geen significant potentieel als remmer van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4. Het is niet te verwachten dat remming of genetische polymorfismen van deze enzymen (bijvoorbeeld CYP2D6, CYP2C9 of CYP2C19) tot klinisch significante effecten op de farmacokinetiek of blootstelling van cladribine leiden. Cladribine heeft geen klinisch betekenisvol inducerend effect op CYP1A2-, CYP2B6- en CYP3A4-enzymen.

Na het binnendringen in de doelcellen wordt cladribine door DCK gefosforyleerd tot cladribine-monofosfaat (Cd-AMP) (en in de mitochondriën ook door deoxyguanosine-kinase). Cd-AMP wordt verder gefosforyleerd tot cladribine-difosfaat (Cd-ADP) en cladribine-trifosfaat (Cd-ATP). De

defosforylering en deactivering van Cd-AMP wordt gekatalyseerd door cytoplasmatisch 5'-NTase. In een onderzoek naar de intracellulaire farmacokinetiek van Cd-AMP en Cd-ATP bij patiënten met chronische myeloïde leukemie waren de concentraties Cd-ATP ongeveer half zo hoog als die van Cd-AMP.

De intracellulaire halfwaardetijd van Cd-AMP bedroeg 15 uur. De intracellulaire halfwaardetijd van Cd-ATP bedroeg 10 uur.

Eliminatie

Op basis van samengevoegde gegevens van meerdere farmacokinetische populatieonderzoeken bedroegen de mediane waarden voor eliminatie 22,2 l/h voor renale klaring en 23,4 l/h voor niet-renale klaring. De renale klaring was hoger dan de glomerulaire filtratiesnelheid, wat wijst op actieve renale tubulaire uitscheiding van cladribine.

Het niet-renale deel van de eliminatie van cladribine (ongeveer 50%) bestaat uit verwaarloosbare hepatische metabolisatie en uit uitgebreide intracellulaire distributie en insluiting van de actieve cladribinevorm (Cd-ATP) in het beoogde intracellulaire compartiment (d.w.z. in de lymfocyten), waarna intracellulair Cd-ATP wordt geëlimineerd volgens de levenscyclus en eliminatieroutes van deze cellen.

De geschatte terminale halfwaardetijd voor een kenmerkende patiënt uit de farmacokinetische populatie-analyse, bedraagt ongeveer 1 dag. Dit leidt echter niet tot enige accumulatie van het geneesmiddel na eenmaaldaagse dosering, omdat deze halfwaardetijd slechts een klein deel uitmaakt van de AUC-waarde.

Dosis- en tijdsafhankelijkheid

Na orale toediening van cladribine van 3 tot 20 mg stegen de C_{max} en AUC evenredig met de dosis, wat erop wijst dat de absorptie van een orale dosis tot maximaal 20 mg niet wordt belemmerd door snelheids- of capaciteitsgelimiteerde processen.

Er is geen significante accumulatie van de plasmaconcentratie van cladribine waargenomen na herhaalde dosering. Er zijn geen aanwijzingen dat de farmacokinetiek van cladribine zou kunnen veranderen op een tijdsafhankelijke wijze na herhaalde dosering.

Speciale populaties

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek van cladribine te onderzoeken bij oudere of pediatrie MS-patiënten, of bij proefpersonen met nier- of leverfunctiestoornissen.

Een kinetische populatie-analyse heeft geen enkel effect aangetoond van de leeftijd (bereik 18 tot 65 jaar) of het geslacht op de farmacokinetiek van cladribine.

Nierfunctiestoornis

Het is aangetoond dat de renale klaring van cladribine afhankelijk is van de creatinineklaring. Op basis van een farmacokinetische populatie-analyse met patiënten met een normale nierfunctie en met een lichte nierfunctiestoornis, wordt verwacht dat de totale klaring bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis ($CL_{CR} = 60$ ml/min) matig afneemt, hetgeen leidt tot een stijging van de blootstelling met 25%.

Leverfunctiestoornis

De rol van de leverfunctie voor de eliminatie van cladribine wordt verwaarloosbaar geacht.

Farmacokinetische interacties

Een onderzoek bij MS-patiënten naar interacties heeft aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van 10 mg oraal cladribine niet veranderde wanneer deze gelijktijdig met pantoprazol werd toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit de niet-klinische farmacologische en toxicologische veiligheidsevaluatie van cladribine bij diermodellen, die relevant zijn voor de veiligheidsevaluatie van cladribine, zijn geen andere significante bevindingen voortgekomen dan die worden voorspeld door het farmacologische mechanisme van cladribine. De belangrijkste doelorganen die zijn vastgesteld in de toxicologische onderzoeken naar herhaalde dosering via parenterale toedieningswegen (intraveneus of subcutaan) met een duur van maximaal 1 jaar bij muizen en apen waren het lymfestelsel en het hemopoëtische systeem. Andere doelorganen na langere toediening (14 cycli) van cladribine aan apen via subcutane toedieningsweg waren de nieren (karyomegalie van het renale tubulaire epitheel), bijniere(n) (atrofie van de cortex en verminderde vacuolisatie), maag-darmstelsel (atrofie van de mucosa) en testikels. Effecten op de nieren werden ook waargenomen bij muizen.

Mutageniciteit

Cladribine wordt opgenomen in DNA-strengen en remt de synthese en reparatie van DNA. Cladribine induceert geen genmutatie in bacteriën of cellen van zoogdieren, maar het was clastogeen en veroorzaakte daardoor chromosomale schade aan cellen van zoogdieren *in vitro* bij een concentratie, die 17 maal boven de verwachte klinische C_{max} lag. *In-vivo*-clastogeniteit bij muizen werd vastgesteld bij 10 mg/kg; dit was de laagste dosis die werd getest.

Carcinogeniteit

Het carcinogene potentieel van cladribine werd geëvalueerd in een langdurig 22 maanden durend onderzoek via subcutane toediening bij muizen en in een kortstondig 26 weken durend onderzoek via orale route bij transgene muizen.

- In het langdurige carcinogeniteitsonderzoek bij muizen bedroeg de hoogste gebruikte dosis 10 mg/kg, die genotoxisch bleek te zijn in het micronucleusonderzoek bij muizen (equivalent aan ongeveer de 16-voudige verwachte blootstelling van AUC bij patiënten die de dagelijkse maximumdosis van 20 mg cladribine innemen). Er werd bij muizen geen verhoogde incidentie gezien van lymfoproliferatieve aandoeningen of andere tumortypes (met uitzondering van tumoren van de klier van Harder, voornamelijk adenomen). Tumoren van de klier van Harder worden niet als klinisch relevant beschouwd, aangezien mensen geen vergelijkbare anatomische structuren hebben.
- In het kortstondige carcinogeniteitsonderzoek bij Tg-rasH2-muizen werd bij doses getest tot maximaal 30 mg/kg per dag geen cladribine-gerelateerde verhoging van de incidentie waargenomen van lymfoproliferatieve aandoeningen of andere tumortypes (equivalent aan ongeveer een 25-voud van AUC van de verwachte blootstelling bij mensen, waarbij patiënten de dagelijkse maximumdosis van 20 mg cladribine innemen)

Cladribine werd ook beoordeeld in een 1-jarig onderzoek bij apen met de subcutane toedieningsweg. In dit onderzoek werden geen verhoogde incidentie van lymfoproliferatieve aandoeningen en geen tumoren waargenomen.

Hoewel cladribine een genotoxisch potentieel kan hebben, leverden langetermijngegevens bij muizen en apen geen bewijs voor een relevant verhoogd risico op carcinogeniteit bij mensen.

Reproductietoxiciteit

Terwijl er geen effecten zijn waargenomen op de vruchtbaarheid van vrouwen, de voortplantingsfunctie of het algemene functioneren van nakomelingen, is aangetoond dat cladribine embryoletaal is wanneer het aan drachtige muizen wordt toegediend en teratogeen is bij muizen (ook na behandeling van alleen de mannetjesmuizen) en konijnen. De waargenomen embryoletale en teratogene effecten zijn consistent met de farmacologische mechanismen van cladribine. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannetjesmuizen werden misvormde foetussen met agenesie van delen van distale uiteinden van de humerus en/of de femur waargenomen. De incidentie van getroffen foetussen van muizen in dit onderzoek lag in hetzelfde bereik van de spontane incidentie van amelie en focomelie bij deze muizenstam. Rekening houdend met de genotoxiciteit van cladribine kunnen door man-gemedieerde effecten met betrekking tot potentiële genetische wijziging van differentiërende spermacellen, echter niet worden uitgesloten.

Cladribine tastte de vruchtbaarheid van mannetjesmuizen niet aan, maar effecten met betrekking tot de testikels die zijn waargenomen, waren een lager gewicht van de testikels en verhoogde aantallen niet-beweeglijke spermatozoïden. Degeneratie van testikels en reversibele afname van spermatozoïden met snelle progressieve beweeglijkheid zijn ook bij apen waargenomen. Histologisch gezien, werd degeneratie van testikels slechts bij één mannetjesaap waargenomen in een 1 jaar durend subcutaan toxiciteitsonderzoek.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex (2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine)
Sorbitol
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van georiënteerd polyamide (OPA)/aluminium (Al)/polyvinylchloride (PVC) – aluminium (Al) verzegeld in een kartonnen mapje en vastgezet in een moeilijk door kinderen te openen omdoos.
Verpakkingsgrootten van 1, 4, 5, 6, 7 of 8 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2017
Datum van laatste verlenging: 25 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau
<https://www.ema.europa.eu>.