

MAVENCLAD

! M R F

Merck

Tablett 10 mg

(vit, rund, bikonvex, 8,5 mm, märkt "C" och "10")

Selektivt immunsuppressivt medel

Aktiv substans:

Kladribin

ATC-kod:

L04AA40

Läkemedel från Merck omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 11/2023.

Indikationer

MAVENCLAD är avsett för behandling av vuxna patienter med högaktiv skovvis multipel skleros (MS) som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Infektion med humant immunbristvirus (hiv).

Aktiv kronisk infektion (tuberkulos eller hepatit).

Insättning av behandling med kladribin hos patienter med försvagat immunförsvar, inklusive patienter som står på immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling (se avsnitt Interaktioner).

Aktiv malignitet.

Måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) (se avsnitt Farmakokinetik).

Graviditet och amning (se avsnitt Graviditet).

Dosering

Behandling får endast inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av MS.

Dosering

Rekommenderad kumulativ dos är 3,5 mg/kg kroppsvikt under 2 år, administrerat som en behandlingskur på 1,75 mg/kg per år. Varje behandlingskur består av två behandlingsveckor, en i början av den första månaden och en i början av den andra månaden för respektive behandlingsår. Vid medicinskt behov (t.ex. för återhämtning av antalet lymfocyter) kan behandlingskuren år 2 senareläggas med upp till 6 månader. Varje behandlingsvecka

består av 4 eller 5 dagar under vilka en patient får 10 mg eller 20 mg (en eller två tabletter) som en daglig engångsdos, beroende på kroppsvikt. Se tabell 1 och 2 nedan för ytterligare information.

När de två behandlingskurerna har avslutats behövs ingen ytterligare kladribinbehandling år 3 och 4 (se avsnitt Farmakodynamik). Återinsättning av behandling efter år 4 har inte studerats.

Kriterier för att initiera och fortsätta behandling

Antalet lymfocyter ska vara

- inom normalvärdet innan behandling initieras år 1.
- minst 800 celler/mm³ innan behandling initieras år 2.

Vid behov kan behandlingskuren år 2 senareläggas med upp till 6 månader för att tillåta återhämtning av antalet lymfocyter. Om återhämtningen tar mer än 6 månader ska patienten inte erhålla ytterligare behandling med kladribintabletter.

Dosfördelning

Tabell 1 anger fördelningen av den totala dosen under 2 års behandling. För vissa viktintervall kan antalet tabletter variera från en behandlingsvecka till nästa. Användning av oralt kladribin hos patienter som väger mindre än 40 kg har inte undersökts.

Tabell 1 Dos kladribin per behandlingsvecka efter patientvikt under varje behandlingsår

Viktintervall	Dos i mg (antal tabletter) per behandlingsvecka
---------------	---

Kg	Behandlingsvecka 1	Behandlingsvecka 2
40 till < 50	40 mg (4 tabletter)	40 mg (4 tabletter)
50 till < 60	50 mg (5 tabletter)	50 mg (5 tabletter)
60 till < 70	60 mg (6 tabletter)	60 mg (6 tabletter)
70 till < 80	70 mg (7 tabletter)	70 mg (7 tabletter)
80 till < 90	80 mg (8 tabletter)	70 mg (7 tabletter)
90 till < 100	90 mg (9 tabletter)	80 mg (8 tabletter)
100 till < 110	100 mg (10 tabletter)	90 mg (9 tabletter)
110 och högre	100 mg (10 tabletter)	100 mg (10 tabletter)

Tabell 2 visar hur det totala antalet tabletter per behandlingsvecka är fördelade över enskilda dagarna. Den dagliga dosen av kladribin bör tas med 24 timmars mellanrum vid ungefär samma tidpunkt varje dag i varje behandlingsvecka. Om en daglig dos består av två tabletter ska båda tabletterna tas tillsammans som en enda engångsdos.

Tabell 2 Antal tabletter per veckodag

Totalt antal tabletter per vecka	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

En missad dos ska tas enligt behandlingsschemat samma dag så snart patienten kommer ihåg den.

En missad dos under en dag får inte tas tillsammans med nästa planerade dos följande dag. I händelse av en missad dos måste patienten ta den missade dosen följande dag och utöka antalet dagar i den behandlingsveckan. Om två följande doser missas, gäller samma regel och antalet dagar i behandlingsveckan förlängs med två dagar.

Samtidig behandling med andra orala läkemedel

Det rekommenderade tidsintervallet mellan administrering av andra orala läkemedel och MAVENCLAD bör vara minst 3 timmar under det begränsade antalet dagar som kladribin administreras (se avsnitt Interaktioner).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika studier på patienter med nedsatt njurfunktion har genomförts.

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 60 till 89 ml/min) anses inte dosjustering vara nödvändig (se avsnitt Farmakokinetik).

Säkerhet och effekt hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion har inte fastställts. Därför är kladribin kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt Kontraindikationer).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har genomförts på patienter med nedsatt leverfunktion.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion eftersom leverfunktionen anses ha marginell betydelse för elimineringen av kladribin (se avsnitt Farmakokinetik).

I avsaknad av data rekommenderas användning av kladribin inte till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng > 6).

Äldre

Försiktighet bör iakttas hos äldre patienter som behandlas med kladribin, med hänsyn till en potentiellt högre incidens av nedsatt lever- eller njurfunktion, samtidiga sjukdomar och andra medicinska behandlingar.

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för MAVENCLAD för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

MAVENCLAD är avsett för oral användning. Tabletterna måste tas tillsammans med vatten, och sväljs utan att tuggas. Tabletterna kan tas oberoende av födointag.

Eftersom tablettarna är odragerade måste de sväljas omedelbart efter att de har tagits ut ur blisterförpackningen och får inte lämnas oskyddade på ytor eller handhas under längre tid än vad som är nödvändigt för dosering. Om en tablett lämnas på en yta, eller om en trasig eller fragmenterad tablett släpps från blisterförpackningen, måste området rengöras noggrant.

Patientens händer måste vara torra vid hanteringen av tablettarna och tvättas noggrant efteråt.

Varningar och försiktighet

Hematologisk övervakning

Kladribins verkningsmekanism är nära kopplad med en minskning av lymfocytantalet. Effekten på lymfocytantalet är dosberoende. Minskning av antal neutrofiler, antal röda blodkroppar, hematokrit, hemoglobin eller trombocytantal jämfört med utgångsvärden har också observerats i kliniska studier, även om dessa parametrar vanligtvis förblir inom normalgränserna.

Additiva hematologiska biverkningar kan förväntas om kladribin administreras före eller samtidigt med andra substanser som påverkar den hematologiska profilen (se avsnitt Interaktioner).

Antalet lymfocyter måste fastställas

- innan behandling påbörjas år 1
- innan behandling påbörjas år 2

- två och sex månader efter behandlingsstart för varje behandlingsår. Om antalet lymfocyter understiger 500 celler/mm³, ska det aktivt övervakas tills värdena stiger igen.

För beslut av behandling baserade på patientens lymfocytantal, se avsnitt Dosering och underrubriken "Infektioner" nedan.

Infektioner

Kladribin kan försämra kroppens immunförsvar och öka risken för infektioner. Hiv-infektion, aktiv tuberkulos och aktiv hepatit måste uteslutas innan behandling med kladribin påbörjas (se avsnitt Kontraindikationer).

Latenta infektioner kan aktiveras, däribland tuberkulos och hepatit. Därför måste screening för latenta infektioner, särskilt tuberkulos och hepatit B och C, genomföras innan behandling påbörjas år 1 och år 2. Insättning av MAVENCLAD ska senareläggas tills dess att infektionen har behandlats på ett adekvat sätt.

En senarelagd insättning av kladribin ska även övervägas hos patienter med akut infektion tills dess att infektionen är fullständigt kontrollerad.

Särskild uppmärksamhet rekommenderas för patienter som inte har exponerats för varicella zoster-virus. Vaccination av antikroppsnegativa patienter rekommenderas innan behandling med kladribin påbörjas. Insättning av behandling med MAVENCLAD ska skjutas upp med 4 till 6 veckor tills vaccinationen har fått full effekt.

Incidensen av herpes zoster ökade hos dessa patienter på kladribin. Om lymfocytantalet sjunker under 200 celler/mm³ ska anti-herpesprofylax enligt gällande lokal standardpraxis övervägas under tiden som lymfopeni grad 4 består (se avsnitt Biverkningar).

Patienter med ett lymfocytantal under 500 celler/mm³ ska aktivt övervakas med avseende på tecken och symtom som tyder på infektioner, i synnerhet herpes zoster. Om sådana tecken och symtom uppträder ska antiinfektiv behandling påbörjas om det är kliniskt indicerat. Avbrytande eller senareläggning av behandling med MAVENCLAD kan övervägas tills att infektionen har läkt ut ordentligt.

Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats för parenteralt kladribin hos patienter som behandlas för hårcellsleukemi med en annan behandlingsregim.

Även om inga fall av PML har rapporterats med kladribintabletter, bör en undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRI) göras innan behandling med kladribintabletter påbörjas (vanligen inom tre månader).

Maligniteter

I kliniska studier har fall av maligniteter observerats oftare hos patienter som behandlas med kladribin än hos patienter som fått placebo (se avsnitt Biverkningar).

MAVENCLAD är kontraindicerat till MS-patienter med aktiva maligniteter (se avsnitt Kontraindikationer). En individuell nytta-riskbedömning ska göras hos patienter med tidigare

malignitet innan behandling påbörjas. Patienter som behandlas med kladribin ska rådask att följa riktlinjerna för standardiserad cancerscreening.

Leverfunktion

Leverkada, inklusive allvarliga fall, har rapporterats som mindre vanligt hos patienter som behandlas med MAVENCLAD.

Innan behandling med MAVENCLAD initieras ska en omfattande anamnes avseende tidigare episoder av leverkada i samband med andra läkemedel eller underliggande leversjukdom tas.

Patienternas serumnivåer av transaminaser (ALAT, ASAT), alkaliskt fosfatas och totalt bilirubin ska bedömas innan behandling påbörjas år 1 och år 2. Under behandling ska kontroller av leverenzymmer och bilirubin utföras baserat på kliniska tecken och symtom.

Om en patient utvecklar kliniska tecken, oförklarad förhöjning av leverenzymmer eller symtom som tyder på leverdysfunktion (t.ex. oförklarad illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi eller gulsot och/eller mörk urin), ska serumtransaminaser och totalt bilirubin omedelbart kontrolleras. Behandlingen med MAVENCLAD ska avbrytas tillfälligt eller sättas ut permanent, beroende på vad som är lämpligt.

Preventivmedel

Innan behandling påbörjas, både år 1 och år 2, ska fertila kvinnor och män få rådgivning om den möjliga allvarliga risken för fostret och behovet av en effektiv preventivmetod (se avsnitt Graviditet).

Fertila kvinnor måste förhindra graviditet genom att använda en effektiv preventivmetod under behandling med kladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen (se avsnitt Interaktioner).

Manliga patienter måste vidta åtgärder för att förhindra graviditet hos sin kvinnliga partner under behandling med kladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen.

Blodtransfusioner

Hos patienter som behöver blodtransfusion rekommenderas bestrålning av cellulära blodkomponenter före administrering för att förhindra transfusionsrelaterad transplantat-mot-värd-reaktion. Konsultation med hematolog rekommenderas.

Byte till och från kladribinbehandling

Hos patienter som tidigare behandlats med immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel ska det andra läkemedlets verkningsmekanism och effektduration övervägas innan behandling påbörjas. En potentiellt additiv effekt på immunsystemet ska också övervägas när denna typ av läkemedel används efter behandling (se avsnitt Interaktioner).

Vid byte från ett annat MS-läkemedel ska en MRI-undersökning göras innan behandlingen påbörjas (se underrubriken "Infektioner" ovan).

Nedsatt leverfunktion

Användning av kladribin rekommenderas inte till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng > 6) (se avsnitt Dosering).

Sorbitol

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Interaktioner

Detta läkemedel innehåller hydroxipropylbetadex, som kan vara tillgängligt för komplexbindning med andra läkemedel, och eventuellt leda till en ökad biotillgänglighet för en sådan produkt (särskilt läkemedel med låg löslighet). Därför bör tidsintervallet mellan administrering av andra orala läkemedel och administrering av MAVENCLAD vara minst 3 timmar under det begränsade antalet dagar som kladribin administreras.

Immunosuppressiva läkemedel

Insättning av kladribinbehandling är kontraindicerad hos patienter med sänkt immunförsvar, inklusive patienter som står på immunsuppressiv eller myelosuppressiv behandling med t.ex. metotrexat, cyklofosamid, ciklosporin eller azatioprin, eller kronisk användning av kortikosteroider på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet (se avsnitt Kontraindikationer).

Akut korttidsbehandling med systemiska kortikosteroider kan administreras under kladribinbehandling.

Andra sjukdomsmodifierande läkemedel

Användning av kladribin tillsammans med interferon beta leder till ökad risk för lymfopeni. Säkerhet och effekt för kladribin i kombination med andra sjukdomsmodifierande läkemedel mot MS har inte fastställts. Samtidig behandling rekommenderas inte.

Hematotoxiska läkemedel

På grund av den kladribininducerade reduktionen av lymfocytantalet kan additiva hematologiska biverkningar förväntas om kladribin administreras före eller samtidigt med andra substanser som påverkar den hematologiska profilen (t.ex. karbamazepin). Noggrann övervakning av hematologiska parametrar rekommenderas i dessa fall.

Levande eller levande försvagade vacciner

Behandling ska inte påbörjas inom 4 till 6 veckor efter vaccination med levande eller levande försvagade vacciner på grund av risken för aktiv vaccininfektion. Vaccination med levande eller levande försvagade vacciner ska undvikas under och efter kladribinbehandling så länge som patientens leukocytantal inte ligger inom normalgränserna.

Potenta hämmare av transportproteinerna ENT1, CNT3 och BCRP

När det gäller absorption av kladribin verkar den enda möjliga interaktionsvägen av klinisk relevans vara det bröstcancerresistenta proteinet (BCRP eller ABCG2). Hämning av BCRP i magtarmkanalen kan öka kladribins orala biotillgänglighet och systemiska exponering. Kända BCRP-hämmare, som kan förändra farmakokinetiken för BCRP-substrat med 20 % *in vivo*, inkluderar eltrombopag.

In vitro-studier tyder på att kladribin är ett substrat för transportproteinerna ekvibrativ nukleosidtransportör (ENT1) och koncentrativ nukleosidtransportör (CNT3). Därmed kan potenta hämmare av ENT1 och CNT3 såsom dilazep, nifedipin, nimodipin, cilostazol, sulindak eller reserpin teoretiskt förändra kladribins biotillgänglighet, intracellulära distribution och renala eliminering. Nettoeffekterna med avseende på potentiella förändringar i kladribinexponering är dock svåra att förutsäga.

Även om den kliniska relevansen av sådana interaktioner är okänd rekommenderas att samtidig administrering av potenta hämmare av ENT1, CNT3 eller BCRP undviks under de 4-5 dagar som behandling med kladribin pågår. Om detta inte är möjligt bör val av alternativa samtidiga läkemedel utan, eller med minimal, hämning av transportproteinerna ENT1, CNT3 eller BCRP övervägas. Om detta inte är möjligt rekommenderas dosreduktion till lägsta rekommenderade dos av läkemedel innehållande dessa substanser, att tidpunkten för administrering separeras och noggrann patientövervakning.

Potenta inducerare av BCRP och P-gp

Effekterna på potenta inducerare av effluxtransportörerna BCRP och P-glukoprotein (P-gp) på kladribins biotillgänglighet och disposition har inte specifikt studerats. En möjlig minskning av exponeringen med kladribin ska övervägas vid samtidig behandling med potenta inducerare av BCRP (t.ex. kortikosteroider) eller P-gp (t.ex. rifampicin, johannesört).

Hormonella preventivmedel

Samtidig administrering av kladribin och orala hormonella preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel) visade ingen kliniskt relevant farmakokinetisk interaktion med kladribin. Samtidig användning av kladribin förväntas därför inte minska effekten av hormonella preventivmedel (se avsnitt Graviditet).

Graviditet

Preventivmedel för män och kvinnor

Innan behandling påbörjas, både år 1 och år 2, ska fertila kvinnor och män få rådgivning om den möjliga allvarliga risken för fostret och nödvändigheten av en effektiv preventivmetod.

Hos fertila kvinnor måste graviditet uteslutas innan behandling med MAVENCLAD påbörjas år 1 och år 2, och förhindras genom användning av en effektiv preventivmetod under behandling med kladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen. Kvinnor som blir gravida under behandling med MAVENCLAD bör avbryta behandlingen.

Eftersom kladribin påverkar DNA-syntesen kan negativa effekter på human gametogenes inte uteslutas (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Därför måste manliga patienter vidta åtgärder för att förhindra graviditet hos sin partner under tiden de behandlas med kladribin och i minst 6 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Baserat på erfarenhet hos människa med andra substanser som hämmar DNA-syntesen, kan kladribin orsaka medfödda missbildningar om det ges under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

MAVENCLAD är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt Kontraindikationer).

Amning

Det är okänt om kladribin utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn är amning kontraindicerad under behandling med MAVENCLAD och i 1 vecka efter den sista dosen (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertilitet

Hos möss sågs inga effekter på fertilitet eller reproduktiv funktion hos avkomman. Testikeleffekter observerades dock hos möss och apor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Eftersom kladribin påverkar DNA-syntesen kan negativa effekter på könscellsalstring hos människa inte uteslutas. Därför måste manliga patienter vidta åtgärder för att förhindra graviditet hos sin

partner under kladribinbehandlingen och i minst 6 månader efter den sista dosen (se ovan).

Trafik

MAVENCLAD har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest kliniskt relevanta biverkningarna är lymfopeni (25,6 %) och herpes zoster (3,0 %). Incidensen av herpes zoster var högre under perioden med lymfopeni av grad 3 eller 4 (< 500 till 200 celler/ mm^3 eller < 200 celler/ mm^3) jämfört med tiden då patienter inte hade lymfopeni av grad 3 eller 4 (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lista över biverkningar i tabellform

De biverkningar som beskrivs i nedanstående lista är hämtade från poolade data från kliniska studier på MS-patienter i vilka oralt kladribin användes som monoterapi med en kumulativ dos på 3,5 mg/kg. Säkerhetsdatabasen från dessa studier omfattar 923 patienter. Biverkningar som identifierats vid övervakning efter marknadsföring indikeras med en asterisk (*).

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket

sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer

Vanliga: Oral herpes, dermatomal herpes zoster.

Mycket sällsynta: Tuberkulos (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Lymfopeni.

Vanliga: Minskat antal neutrofiler.

Immunsystemet

Vanliga: Överkänslighet*, inklusive pruritus, urtikaria, utslag och sällsynta fall av angioödem.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Leverskada*.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Utslag, alopeci.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lymfopeni

I kliniska studier utvecklade 20 till 25 % av patienterna som behandlades med en kumulativ dos av kladribin 3,5 mg/kg under 2 år som monoterapi övergående lymfopeni av grad 3 eller 4.

Lymfopeni av grad 4 sågs hos mindre än 1 % av patienterna. Den största andelen patienter med lymfopeni av grad 3 eller 4 sågs för

båda åren 2 månader efter den första dosen kladribin (4,0 % respektive 11,3 % av patienterna med lymfopeni av grad 3 år 1 och år 2; 0 % respektive 0,4 % av patienterna med lymfopeni av grad 4 år 1 och år 2). Hos flertalet patienter förväntas lymfopenin antingen normaliseras eller återgå till grad 1 inom 9 månader. För att minska risken för svår lymfopeni måste lymfocytantal bestämmas före, under och efter kladribinbehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet) och strikta kriterier för att påbörja och fortsätta kladribinbehandling måste tillämpas (se avsnitt Dosering).

Maligniteter

I kliniska studier och vid långsiktig uppföljning av patienter som behandlas med en kumulativ dos på 3,5 mg/kg peroralt kladribin har fall av maligniteter observerats oftare hos kladribinbehandlade patienter (10 fall på 3 414 patientår [0,29 fall per 100 patientår]) jämfört med patienter som fick placebo (3 fall på 2 022 patientår [0,15 fall per 100 patientår]) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Överkänslighet

I kliniska studier av patienter behandlade med en kumulativ dos på 3,5 mg/kg peroralt kladribin observerades överkänslighetsreaktioner oftare hos kladribinbehandlade patienter (11,8 %) jämfört med patienter som fick placebo (8,4 %). Allvarliga överkänslighetsreaktioner observerades hos 0,3 % av de kladribinbehandlade patienterna och hos inga patienter som fick placebo. Överkänslighetshändelserna ledde till utsättning av behandling hos 0,4 % av de kladribinbehandlade och hos 0,3 % av patienterna som fick placebo.

Leverskada

Efter marknadsföring har mindre vanliga fall av leverskada, inklusive allvarliga fall och fall som lett till utsättning av behandling, rapporterats ha tidsmässigt samband med MAVENCLAD. Övergående förhöjningar av serumtransaminaser var vanligtvis större än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN). Enstaka fall av övergående förhöjningar av serumtransaminaser upp till 40 gånger ULN och/eller symtomatisk hepatit med övergående förhöjning av bilirubin och gulsot har observerats.

Tid till debut varierade och de flesta fall inträffade inom 8 veckor efter den första behandlingskuren (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering av oralt kladribin. Det är känt att lymfopeni är dosberoende (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Särskilt noggrann övervakning av hematologiska parametrar rekommenderas hos patienter som har exponerats för en överdos av kladribin.

Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering av kladribin. Behandlingen består av noggrann observation och insättning av lämpliga stödjande åtgärder. Utsättning av MAVENCLAD kan behöva övervägas. På grund av snabb och omfattande intracellulär distribution och vävnadsdistribution elimineras troligen inte kladribin i någon betydande utsträckning genom hemodialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Kladribin är en nukleosidanalogue till deoxiadenosin. En klorsubstitution i purinringen skyddar kladribin från nedbrytning av adenosindeaminas, vilket förlänger den intracellulära tiden för kladribin som prodrug. Efterföljande fosforylering av kladribin till dess aktiva trifosfatform, 2-klordeoxiadenosintrifosfat (Cd-ATP), uppnås särskilt effektivt i lymfocyter på grund av deras höga nivåer av deoxycytidinkinas (DCK) och relativt låga nivåer av 5'-nukleotidas (5'-NTas). En hög DCK:5'-NTas-kvot främjar ackumulering av Cd-ATP, vilket gör lymfocyter särskilt känsliga för celldöd. Till följd av en lägre DCK:5'-NTas-kvot påverkas andra celler som härrör från benmärg i mindre utsträckning än lymfocyter. DCK är det hastighetsbestämmande enzymet för omvandling av kladribin som prodrug till den aktiva trifosfatformen vilket leder till selektiv uttömning av delande och icke-delande T- och B-celler.

Den primära apoptosinducerande verkningsmekanismen för Cd-ATP påverkar DNA-syntesen och mitokondriefunktion direkt och

indirekt. I delande celler stör Cd-ATP DNA-syntesen genom att hämma ribonukleotidreduktas, och konkurrerar med deoxiadenosintrifosfat om att införlivas i DNA via DNA-polymeraser. I vilande celler orsakar kladribin enkelsträngade DNA-brott, snabb förbrukning av nikotinamidadenindinukleotid, ATP-uttömning och celldöd. Det finns belägg för att kladribin även kan orsaka direkt kaspasberoende och -oberoende apoptos via frisättning av cytokrom C och apoptosinducerande faktor till cytosolen i icke-delande celler.

MS-patologin omfattar en komplex kedja av händelser i vilken olika typer av immunceller, inklusive autoreaktiva T- och B-celler, spelar en avgörande roll. Den mekanism varigenom kladribin utövar sin terapeutiska effekt vid MS är inte helt klarlagd men den dominerande effekten på B- och T-lymfocyter antas avbryta kaskaden av immunhändelser som är centrala vid MS.

Variationer i uttrycksnivåerna av DCK och 5'-NTaser mellan undergrupper av immunceller kan förklara skillnader i immuncellers kladribinkänslighet. På grund av dessa uttrycksnivåer påverkas celler från det naturliga immunsystemet i mindre utsträckning jämfört med celler från det adaptiva immunsystemet.

Farmakodynamisk effekt

Kladribin har visats ha långvariga effekter genom att företrädesvis målsöka lymfocyter och autoimmuna processer som är involverade i patofysiologin vid MS.

I kliniska studier noterades den största andelen patienter med lymfopeni av grad 3 eller 4 (< 500 till 200 celler/ mm^3 eller < 200

celler/mm³) 2 månader efter den första dosen kladribin under respektive år, vilket tyder på en tidsförskjutning mellan kladribinkoncentrationerna i plasma och den maximala hematologiska effekten.

I kliniska studier med den föreslagna kumulativa dosen på 3,5 mg/kg kroppsvikt visade data en gradvis förbättring i medianantalet lymfocyter med återgång till normala värden vecka 84 från den första dosen kladribin (ungefär 30 veckor efter den sista dosen kladribin). Antalet lymfocyter hade återgått till normala värden hos över 75 % av patienterna vid vecka 144 från den första dosen kladribin (ungefär 90 veckor efter den sista dosen kladribin).

Behandling med oralt kladribin leder till snabb minskning av cirkulerande CD4-positiva och CD8-positiva T-celler. En mindre uttalad minskning och en snabbare återhämtning ses för CD8-positiva T-celler jämfört med CD4-positiva T-celler, vilket medför en tillfälligt sänkt CD4-CD8-kvot. Kladribin minskar antalet CD19-positiva B-celler och CD16-positiva/CD56-positiva naturliga mördarceller, som också återhämtar sig snabbare än CD4-positiva T-celler.

Klinisk effekt och säkerhet

Skovvis förlöpande MS

Effekt och säkerhet för oralt kladribin utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie (CLARITY) på 1 326 patienter med skovvis förlöpande MS. Studiens syften var att utvärdera effekten av kladribin jämfört med placebo vad avser minskning av den årlig skovfrekvensen (*annualised*

relapse rate, ARR) (primärt resultatmått), förlängning av tiden till progression av funktionsnedsättning och minskning av aktiva lesioner mätt med MRI.

Patienterna fick antingen placebo (n = 437) eller en kumulativ dos kladribin på 3,5 mg/kg (n = 433) eller 5,25 mg/kg kroppsvikt (n = 456) i 2 behandlingskuror under studieperioden på 96 veckor (2 år). Patienter som randomiserats till den kumulativa dosen på 3,5 mg/kg fick en första behandlingskur vecka 1 och vecka 5 under det första året och en andra behandlingskur vecka 1 och vecka 5 under det andra året. Patienter som randomiserats till den kumulativa dosen på 5,25 mg/kg fick ytterligare behandling vecka 9 och vecka 13 under det första året. Majoriteten av patienterna i behandlingsgrupperna med placebo (87,0 %), kladribin 3,5 mg/kg (91,9 %) och kladribin 5,25 mg/kg (89,0 %) fullföljde studiens alla 96 veckor.

Ett krav var att patienterna skulle ha haft minst 1 skov under de föregående 12 månaderna. I den totala studiepopulationen var medianåldern 39 år (spridning 18 till 65 år) och fördelningen mellan kvinnor och män var ungefär 2:1. Medeldurationen av MS före studierekrytering var 8,7 år och medianvärdet för neurologisk funktionsnedsättning, baserat på poäng enligt Kurtzkes funktionsskala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), var i alla behandlingsgrupper 3,0 (spridning 0 till 6,0) vid studiestart. Över två tredjedelar av studiepatienterna var behandlingsnaiva med avseende på sjukdomsmodifierande läkemedel (*disease-modifying drugs*, DMD) mot MS. Resterande patienter hade tidigare behandlats med antingen interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatirameracetat eller natalizumab.

Patienter med skovvis förlöpande MS som fick kladribin 3,5 mg/kg uppvisade statistiskt signifikanta förbättringar vad gäller årlig skovfrekvens, andel patienter som var skovfria under 96 veckor, andel patienter utan funktionsnedsättning under 96 veckor och tid till 3 månaders EDSS-progression jämfört med patienter som fick placebo (se tabell 3).

Tabell 3 Kliniska resultat i CLARITY-studien (96 veckor)

Parameter	Placebo (n = 437)	Kladribin, kumulativ dos	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Årlig skovfrekvens (95 % KI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Relativ minskning (kladribin jämfört med placebo)		57,6 %	54,5 %
Andel patienter som var skovfria under 96 veckor	60,9 %	79,7 %	78,9 %
Tid till 3 månaders EDSS-progression 10:e percentilen (månader)	10,8	13,6	13,6
Risikkvot (95 % KI)		0,67 (0,48; 0,93)	0,69 (0,49; 0,96)

		p = 0,018	p = 0,026
--	--	-----------	-----------

* p < 0,001 jämfört med placebo

Dessutom var behandlingsgruppen med kladribin 3,5 mg/kg statistiskt signifikant överlägsen placebo med avseende på antal och relativ minskning av T1-viktade Gd+ lesioner, aktiva T2-lesioner och kombinerade unika lesioner som visades vid hjärn-MRI under studiens alla 96 veckor. Patienterna som behandlades med kladribin hade jämfört med behandlingsgruppen med placebo 86 % relativ minskning i det genomsnittliga antalet T1-viktade Gd+ lesioner (justerat genomsnitt för gruppen som fick kladribin 3,5 mg/kg och placebo var 0,12 respektive 0,91), 73 % relativ minskning i det genomsnittliga antalet aktiva T2-lesioner (justerat genomsnitt för gruppen som fick kladribin 3,5 mg/kg och placebo var 0,38 respektive 1,43) samt 74 % relativ minskning i det genomsnittliga antalet kombinerade unika lesioner per patient och MRI-undersökning (justerat genomsnitt för gruppen som fick kladribin 3,5 mg/kg och placebo var 0,43 respektive 1,72) (p < 0,001 i alla tre MRI-resultaten).

Post hoc-analys av tid till 6 månaders bekräftad EDSS-progression resulterade i en 47 % reduktion av risken för progression av funktionsnedsättning i gruppen som fick kladribin 3,5 mg/kg jämfört med placebo (riskkvot = 0,53, 95 % KI [0,36, 0,79], p < 0,05); den 10:e percentilen uppnåddes efter 245 dagar i placebogruppen och uppnåddes inte alls under studieperioden i gruppen som fick kladribin 3,5 mg/kg.

Som framgår av tabell 3 ovan gav en högre kumulativ dos inte någon ytterligare kliniskt betydelsefull fördel men var förenad med en högre incidens av lymfopeni $\geq$ grad 3 (44,9 % i gruppen som fick 5,25 mg/kg jämfört med 25,6 % i gruppen som fick 3,5 mg/kg).

Patienter som fullbordat CLARITY-studien hade möjlighet att inkluderas i CLARITY Extension studien. I denna förlängningsstudie fick 806 patienter antingen placebo eller en kumulativ dos kladribin på 3,5 mg/kg (med en behandlingsregim snarlik den som användes i CLARITY) under en 96 veckors studieperiod. Det primära syftet med studien var att fastställa säkerhet, medan resultatmått för effekt var explorativa.

Effekten vad avser minskad skovfrekvens och förlängd tid till progression av funktionsnedsättning kvarstod år 3 och 4 hos patienter som fick dosen 3,5 mg/kg under 2 år (se avsnitt Dosering).

Effekt hos patienter med hög sjukdomsaktivitet

Post hoc-subanalys avseende effekt har genomförts i undergrupper av patienter med hög sjukdomsaktivitet som behandlats med oralt kladribin i den rekommenderade kumulativa dosen på 3,5 mg/kg. Dessa inkluderade

- patienter med 1 skov under det föregående året och minst 1 T1 Gd+ lesion eller 9 eller fler T2-lesioner, under pågående behandling med andra sjukdomsmodifierande läkemedel (DMD)
- patienter med två eller fler skov under det föregående året, med eller utan pågående DMD-behandling.

I analyserna av CLARITY-data observerades en konsekvent behandlingseffekt på skov med en årlig skovfrekvens på 0,16-0,18 i kladribingruppen och 0,47-0,50 i placebogruppen ($p < 0,0001$). Jämfört med den totala populationen sågs en större effekt på tid till 6 månaders oförändrad funktionsnedsättning, där kladribin minskade risken för sjukdomsprogress med 82 % (riskkvot = 0,18, 95 % KI [0,07, 0,47]). För placebo uppnåddes den 10:e percentilen för progression av funktionsnedsättning efter 16-23 veckor, medan den inte uppnåddes under hela studien för kladribingruppen.

Sekundär progressiv MS med skov

En understödjande studie hos patienter behandlade med kladribin som ett tillägg till interferon beta jämfört med placebo + interferon beta omfattade även ett antal patienter med sekundär progressiv MS (26 patienter). Hos dessa patienter resulterade behandling med kladribin 3,5 mg/kg i en sänkning av den årliga skovfrekvensen jämfört med placebo (0,03 jämfört med 0,30; riskkvot: 0,11; $p < 0,05$). Det förelåg ingen skillnad i årlig skovfrekvens mellan patienter med skovvis förlöpande MS och patienter med sekundär progressiv MS med skov. En effekt på för progression av funktionsnedsättning kunde inte visas i endera subgruppen.

Patienter med sekundär progressiv MS exkluderades i CLARITY-studien. En post hoc-analys av en blandad kohort inkluderande CLARITY- och ONWARD-patienter, definierad av en EDSS-poäng på $\geq 3,5$ som ett substitutvärde för sekundär progressiv MS, visade en liknande minskning i annualiserad skovfrekvens jämfört med patienter med en EDSS-poäng under 3.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för MAVENCLAD för alla grupper av den pediatrika populationen för multipel skleros (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Kladribin är en prodrug som måste fosforyleras intracellulärt för att bli biologiskt aktivt. Kladribins farmakokinetik studerades efter oral och intravenös administrering hos MS-patienter och patienter med maligniteter, samt i *in vitro*-system.

Absorption

Efter oral administrering absorberas kladribin snabbt.

Administrering av 10 mg kladribin resulterade i en genomsnittlig C_{max} av kladribin i området 22 till 29 ng/ml och motsvarande genomsnittlig AUC i området 80 till 101 ng×timme/ml (aritmetiska medelvärden från olika studier).

När oralt kladribin gavs i fastande tillstånd var medianvärdet för T_{max} 0,5 timme (spridning 0,5 till 1,5 timme). Vid administrering tillsammans med en fettrik måltid fördröjdes absorptionen av kladribin (medianvärdet för T_{max} var 1,5 timme, spridning 1 till 3 timmar) och C_{max} reducerades med 29 % (baserat på geometriskt medelvärde), medan AUC var oförändrad. Biotillgängligheten för 10 mg oralt kladribin var ungefär 40 %.

Distribution

Distributionsvolymen är stor, vilket tyder på en omfattande vävnadsdistribution och intracellulärt upptag. Studier har visat en genomsnittlig distributionsvolym för kladribin i området 480 till 490 liter. Plasmaproteinbindningen av kladribin är 20 % och oberoende av plasmakoncentration.

Distribution av kladribin genom biologiska membran främjas av olika transportproteiner, inklusive ENT1, CNT3 och BCRP.

In vitro-studier tyder på att kladribinutflödet endast i ytterst liten utsträckning är relaterat till P-gp. Kliniskt relevanta interaktioner med hämmare av P-gp förväntas inte. De potentiella följderna av P-gp-induktion på kladribins biotillgänglighet har inte specifikt studerats.

In vitro-studier har visat försumbart transportörmedierat upptag av kladribin i humana leverceller.

Kladribin har potential att penetrera blodhjärnbarriären. En liten studie av cancerpatienter har visat en kvot mellan koncentrationen i cerebrospinalvätska och plasma på ungefär 0,25.

Kladribin och/eller dess fosforylerade metaboliter ackumuleras i hög grad och återfinns i humana lymfocyter. *In vitro* befanns kvoten mellan intra- och extracellulär ackumulation vara 30 till 40 redan en timme efter kladribinexponering.

Metabolism

Kladribins metabolism studerades hos MS-patienter efter administrering av en enda oral tablett à 10 mg och en enda

intravenös dos på 3 mg. Efter såväl oral som intravenös administrering var modersubstansen kladribin den huvudsakliga substansen i plasma och urin. Metaboliten 2-kloradenin var en mindre metabolit i såväl plasma som urin, och svarar exempelvis bara för ≤ 3 % av modersubstansens exponering i plasma efter oral administrering. Endast spår av andra metaboliter kunde upptäckas i plasma och i urin.

I hepatiska *in vitro*-system observerades att kladribin metaboliseras i försumbar utsträckning (minst 90 % var oförändrat kladribin).

Kladribin är inte ett relevant substrat för cytokrom P450-enzymerna och uppvisar ingen signifikant potential att verka som hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4. Hämning av ett av dessa enzymer eller genetiska polymorfismer (t.ex. CYP2D6, CYP2C9 eller CYP2C19) förväntas inte resultera i kliniskt signifikanta effekter på kladribins farmakokinetik eller exponering. Kladribin har ingen kliniskt betydelsefull inducerande effekt på enzymerna CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

Efter upptag i målceller fosforyleras kladribin till kladribinmonofosfat (Cd-AMP) av DCK (och även av deoxiguanosinkinasa i mitokondrierna). Cd-AMP fosforyleras ytterligare till kladribindifosfat (Cd-ADP) och kladribintrifosfat (Cd-ATP). Defosforyleringen och deaktiveringen av Cd-AMP katalyseras av cytoplasmiskt 5'-NTas. I en studie av den intracellulära farmakokinetiken för Cd-AMP och Cd-ATP hos patienter med kronisk myelogen leukemi var nivåerna av Cd-ATP ungefär hälften av Cd-AMP-nivåerna.

Intracellulär halveringstid för Cd-AMP var 15 timmar. Intracellulär halveringstid för Cd-ATP var 10 timmar.

Eliminering

Baserat på poolade populationsfarmakokinetiska data från olika studier var medianvärdena för eliminering 22,2 liter/timme för renalt clearance och 23,4 liter/timme för icke-renalt clearance. Renalt clearance överskred den glomerulära filtreringshastigheten, vilket indikerar aktiv renal tubulär sekretion av kladribin.

Den icke-renala delen av kladribins eliminering (ungefär 50 %) består av försumbar levermetabolism och av omfattande intracellulär distribution och infångning av den aktiva formen av kladribin (Cd-ATP) i intracellulärt målkompartiment (dvs. lymfocyterna), samt efterföljande eliminering av intracellulärt Cd-ATP i enlighet med dessa cellers livscykel och elimineringsvägar.

Den uppskattade terminala halveringstiden för en typisk patient från den farmakokinetiska populationsanalysen är ungefär en dag. Detta resulterar dock inte i någon läkemedelsackumulering efter dosering en gång dagligen eftersom denna halveringstid endast svarar för en liten andel av AUC.

Dos- och tidsberoende

Efter oral administrering av kladribin i dosområdet 3 till 20 mg ökar $C_{\max}$ och AUC på ett dosproportionellt sätt, vilket tyder på att absorptionen inte påverkas av hastighets- eller kapacitetsbegränsade processer upp till en oral dos på 20 mg.

Ingen signifikant ackumulering av plasmakoncentrationen av kladribin observerades efter upprepade dosering. Det finns ingen indikation på någon förändring i kladribins farmakokinetik på ett tidsberoende sätt efter upprepade administrering.

Särskilda populationer

Inga studier har genomförts för att utvärdera kladribins farmakokinetik hos äldre eller hos pediatrika MS-patienter, eller hos personer med nedsatt njur- eller leverfunktion.

En populationskinetisk analys visade inte någon effekt av ålder (i området 18 till 65 år) eller kön på kladribins farmakokinetik.

Nedsatt njurfunktion

Kladribins renala clearance visades vara beroende av kreatininclearance. Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys som omfattade patienter med normal njurfunktion och med lätt nedsatt njurfunktion, förväntas en måttlig minskning av totalt clearance hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ($CL_{CR} = 60 \text{ ml/min}$) som resulterar i en ökning av exponeringen med 25 %.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionens roll för elimineringen av kladribin anses vara försumbar.

Farmakokinetiska interaktioner

En interaktionsstudie på MS-patienter visade att biotillgängligheten för 10 mg oralt kladribin inte förändrades när den administrerades tillsammans med pantoprazol.

Prekliniska uppgifter

Toxikologisk utvärdering avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet för kladribin i djurmodeller relevanta för säkerhetsbedömning av kladribin gav inga betydelsefulla fynd utöver de som förväntats utifrån kladribins farmakologiska mekanism. De primära målorganen som identifierades i allmäntoxicitetsstudier med parenteral administrering (intravenöst eller subkutant) med upp till 1 års duration hos möss och apor var det lymfatiska systemet och det hematopoetiska systemet. Andra målorgan efter längre administrering (14 cykler) av kladribin till apor givet subkutant var njurarna (karyomegali i njurtubuliepitel), binjurarna (binjurebarkatrofi och minskad vakuolbildning), magtarmkanalen (slemhinneatrofi) och testiklarna. Effekter på njurarna sågs även hos möss.

Mutagenicitet

Kladribin inkorporeras i DNA-strängar och hämmar syntesen och reparationen av DNA. Kladribin inducerade inte genmutation i bakterier eller däggdjursceller, men var klastogent och orsakade kromosomskador i däggdjursceller *in vitro* vid en koncentration som var 17 gånger högre än förväntad klinisk C_{max} . Klastogenitet *in vivo* hos möss påvisades vid 10 mg/kg vilket var den lägsta dos som testades.

Karcinogenicitet

Kladribins karcinogena potential utvärderades i en 22-månaders långtidsstudie med subkutan administrering hos möss och i en 26-veckors korttidsstudie med oral administrering till transgena möss.

- I långtidskarcinogenicitetsstudien hos möss var den högsta dos som användes 10 mg/kg, vilken konstaterades vara gentoxisk i musmikrokärnstudien (motsvarande ungefär 16 gånger högre än förväntad human exponering mätt med AUC hos patienter som tar den högsta dygnsdosen 20 mg kladribin). Ingen ökad incidens av lymfoproliferativa sjukdomar eller andra typer av tumörer (förutom tumörer i Harders körtel, framför allt adenom) sågs hos möss. Tumörer i Harders körtel anses sakna klinisk relevans eftersom människor inte har jämförbara anatomiska strukturer.
- I korttidskarcinogenicitetsstudien på Tg rasH2-möss sågs ingen kladribinrelaterad ökning i incidensen av lymfoproliferativa sjukdomar eller andra typer av tumörer vid någon testad dos upp till 30 mg/kg per dag (motsvarande ungefär 25 gånger högre än förväntad human exponering mätt med AUC hos patienter som tar den högsta dygnsdosen 20 mg kladribin).

Kladribin utvärderades också i en 1-årsstudie på apor med subkutan tillförsel. Ingen ökad incidens av lymfoproliferativa sjukdomar och inga tumörer sågs i denna studie.

Även om kladribin kan ha en gentoxisk potential har långsiktiga data från möss och apor inte gett några belägg för en relevant förhöjd karcinogenicitetsrisk hos människa.

Reproduktionstoxikologiska effekter

Även om det inte förekom några effekter på honornas fertilitet, reproduktiv funktion eller avkommans allmänna prestationsförmåga, visades kladribin vara embryoletalt när det administrerades till dräktiga möss och substansen var teratogen hos möss (även efter behandling av enbart hanen) och kaniner. De observerade embryoletala och teratogena effekterna överensstämmer med kladribins farmakologiska mekanismer. I en fertilitetsstudie på hanmöss sågs missbildade foster med agenes i distala delar av humerus och/eller femur. Incidensen av påverkade musfoster i denna studie var av samma omfattning som spontana fall av ameli och fokomeli i denna musstam. Med hänsyn till kladribins potentiellt gentoxiska effekt på spermatozoer kan effekter på embryot, medierade via hanen dock inte uteslutas.

Kladribin påverkade inte fertiliteten hos hanmöss, men observerade testikeleffekter var reducerade testikelvikter och ökat antal orörliga spermier. Testikeldegeneration och reversibel minskning av spermatozoer med snabb framåtriktad rörlighet sågs även hos apa. Histologiskt sågs testikeldegeneration endast hos en hanapa i en 1-års toxicitetsstudie med subkutan administrering.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje tablett innehåller 10 mg kladribin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 64 mg sorbitol.

Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylbetadex (2-hydroxipropyl- β -cyklodextrin)

Sorbitol

Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Kladribin

Miljörisk: Användning av kladribin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att kladribin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Kladribin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.000004439 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0.0324 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA). No metabolism has been assumed in the PEC calculation and it has been assumed that 100% is excreted as the active parent molecule.

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of Cladribine is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit of $0.01 \mu\text{g/L}$.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies:

- *Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):*

EC_{50} 72 h (Growth Rate) = 1.1 mg/L (guideline OECD 201)

(Reference II)

$NOEC$ 72 h = 0.056 mg/L (guideline OECD 201) (Reference II)

- *Crustacean (Daphnia magna):*

Acute toxicity

EC_{50} 48 h (Immobilisation) = 233 mg/L (guideline FDA TAD 4.08)

(Reference III)

Chronic toxicity

No test results are available.

- *Fish (Lepomis macrochirus):*

Acute toxicity

LC₅₀ 96 h (Mortality) = 225 mg/L (guideline FDA TAD 4.11)

(Reference IV)

Chronic toxicity

No test results are available.

- *Other ecotoxicity data:*

Microorganisms in activated sludge

EC₅₀ 3 hours (Inhibition) > 1000 mg/L (OECD 209) (Reference V)

PNEC = 1.1 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest L(E)C₅₀/1000, where 1000 is the assessment factor used. EC₅₀ for algae (1.1 mg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.000004439 / 1.1 = 0.000004035, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of kladribin has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

No test results are available.

Abiotic degradation

No test results are available.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Kow = 0.0595 at pH 7 (guideline OECD 107) (Reference VI)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Kow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

No data available.

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- II. Study report: Cladribine – Acute toxicity to the freshwater green alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*. Springborn Smithers Laboratories, Wareham, USA (2007)
- III. Federal Drug Agency Center for Drug Evaluation and Research. 1996. Retrospective review of ecotoxicity data submitted in environmental assessments. Docket 96N-0057. Rockville, MD, USA.
- IV. Study report: The acute toxicity of 2-CdA in the bluegill sunfish *Lepomis macrochirus*. Janssen Biotech N.V. Olen, Belgium (1992)
- V. Study report: Cladribine – Activated Sludge Respiration Inhibition. Springborn Smithers Laboratories, Wareham, USA (2007)

VI. Study report: Cladribine - Partition Coefficient (n-octanol / water): Shake Flask Method. DR. U. NOACK-LABORATORIEN, Sarstedt, Germany (2009)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett.

Vita, runda, bikonvexa tabletter med 8,5 mm diameter, märkta med "C" på den ena sidan och "10" på den andra sidan.

Förpackningsinformation

Tablett 10 mg vit, rund, bikonvex, 8,5 mm, märkt "C" och "10"

1 styck blister, 23595:37, F

4 styck blister, 93191:20, F

6 styck blister, 139136:80, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Tablett 10 mg

