

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MAVENCLAD 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Cladribin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 64 mg Sorbitol (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten, Durchmesser 8,5 mm, mit Prägung „C“ auf einer Seite und „10“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Beginn und die Überwachung der Therapie darf nur durch einen in der Behandlung der MS erfahrenen Arzt vorgenommen werden.

Dosierung

Die empfohlene kumulative Dosis beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über 2 Jahre, angewendet als 1 Behandlungsphase von 1,75 mg/kg pro Jahr. Jede Behandlungsphase besteht aus 2 Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Monats des jeweiligen Behandlungsjahres. Die Behandlungsphase in Jahr 2 kann bei medizinischer Notwendigkeit (z. B. damit sich die Lymphozytenzahl erholen kann) um bis zu 6 Monate verschoben werden. Jede Behandlungswoche besteht aus 4 oder 5 Tagen, an denen ein Patient abhängig vom Körpergewicht 10 mg oder 20 mg (eine oder zwei Tabletten) als tägliche Einmaldosis erhält. Weitere Angaben sind in den nachstehenden Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Nach Abschluss der zwei Behandlungsphasen ist keine weitere Behandlung mit Cladribin in den Jahren 3 und 4 erforderlich (siehe Abschnitt 5.1). Eine Wiederaufnahme der Therapie nach dem 4. Jahr wurde nicht untersucht.

Voraussetzungen für den Beginn und das Fortführen der Therapie

Die Lymphozytenzahl muss

- vor Behandlungsbeginn in Jahr 1 im Normalbereich liegen,
- vor Behandlungsbeginn in Jahr 2 mindestens 800 Zellen/mm³ betragen.

Die Behandlungsphase in Jahr 2 kann bei Bedarf um bis zu 6 Monate verschoben werden, damit sich die Lymphozytenzahl erholen kann. Dauert diese Erholung länger als 6 Monate, sollte der Patient keine Cladribin-Tabletten mehr erhalten.

Verteilung der Dosis

Tabelle 1 zeigt die Verteilung der Gesamtdosis über die 2 Behandlungsjahre. Bei bestimmten Gewichtsbereichen kann die Anzahl der Tabletten in den einzelnen Behandlungswochen variieren. Die Anwendung von oralem Cladribin bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg wurde nicht untersucht.

Tabelle 1 Cladribin-Dosis je Behandlungswoche pro Behandlungsjahr in Abhängigkeit vom Patientengewicht

Gewichtsbereich kg	Dosis in mg (Anzahl von Tabletten) je Behandlungswoche	
	Behandlungswoche 1	Behandlungswoche 2
40 bis < 50	40 mg (4 Tabletten)	40 mg (4 Tabletten)
50 bis < 60	50 mg (5 Tabletten)	50 mg (5 Tabletten)
60 bis < 70	60 mg (6 Tabletten)	60 mg (6 Tabletten)
70 bis < 80	70 mg (7 Tabletten)	70 mg (7 Tabletten)
80 bis < 90	80 mg (8 Tabletten)	70 mg (7 Tabletten)
90 bis < 100	90 mg (9 Tabletten)	80 mg (8 Tabletten)
100 bis < 110	100 mg (10 Tabletten)	90 mg (9 Tabletten)
110 und darüber	100 mg (10 Tabletten)	100 mg (10 Tabletten)

Tabelle 2 zeigt, wie sich die Gesamtzahl der Tabletten je Behandlungswoche über die einzelnen Tage verteilt. Es wird empfohlen, die täglichen Cladribin-Dosen in jeder Behandlungswoche in einem zeitlichen Abstand von 24 Stunden etwa zur gleichen Tageszeit einzunehmen. Besteht die Tagesdosis aus zwei Tabletten, sind beide Tabletten zusammen als Einzeldosis einzunehmen.

Tabelle 2 Anzahl von Tabletten pro Wochentag

Gesamtzahl von Tabletten pro Woche	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 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

Eine vergessene Dosis muss, sobald dies bemerkt wird, am selben Tag gemäß Behandlungsplan eingenommen werden.

Eine vergessene Dosis darf nicht zusammen mit der nächsten geplanten Dosis am folgenden Tag eingenommen werden. Wurde eine Dosis vergessen, muss der Patient die ausgelassene Dosis am darauffolgenden Tag einnehmen und die Anzahl der Tage dieser Behandlungswoche entsprechend verlängern. Für den Fall, dass zwei aufeinander folgende Dosen vergessen werden, gilt dieselbe Regel, und die Anzahl an Tagen in der Behandlungswoche wird um zwei Tage verlängert.

Gleichzeitige Einnahme anderer oraler Arzneimittel

Es wird empfohlen, an den wenigen Tagen, an denen Cladribin eingenommen wird, einen zeitlichen Abstand von mindestens 3 Stunden zwischen der Einnahme eines anderen oralen Arzneimittels und von MAVENCLAD einzuhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine spezifischen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60 bis 89 ml/min) wird eine Dosisanpassung nicht als erforderlich angesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist nicht erwiesen. Cladribin darf daher bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Bedeutung der Leberfunktion bei der Elimination von Cladribin als vernachlässigbar anzusehen ist (siehe Abschnitt 5.2).

Angesichts fehlender Daten wird die Anwendung von Cladribin bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score >6) nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei der Anwendung von Cladribin bei älteren Patienten wird Vorsicht empfohlen. Es ist dabei das potenziell häufigere Auftreten einer eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion, von Begleiterkrankungen und anderen medizinischen Behandlungen zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MAVENCLAD bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

MAVENCLAD ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten müssen mit Wasser eingenommen und unzerkaut geschluckt werden. Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Da die Tabletten keinen Filmüberzug haben, müssen sie nach der Entnahme aus der Blisterpackung sofort geschluckt werden. Sie dürfen nicht mit Oberflächen in Berührung kommen oder länger in der Hand gehalten werden als für die Einnahme erforderlich ist. Falls eine Tablette auf einer Oberfläche abgelegt wurde oder bei der Entnahme aus der Blisterpackung zerbrochen oder zerteilt wurde, muss der betroffene Bereich gründlich gereinigt werden.

Bei der Handhabung der Tabletten müssen die Hände des Patienten trocken sein und danach gründlich gewaschen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV).

Aktive chronische Infektion (Tuberkulose oder Hepatitis).

Beginn einer Behandlung mit Cladribin bei immungeschwächten Patienten, einschließlich Patienten, die derzeit eine immunsuppressive oder myelosuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Aktive maligne Erkrankungen.

Mittelschwere oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Überwachung

Der Wirkmechanismus von Cladribin steht in direktem Zusammenhang mit einer Verminderung der Lymphozytenzahl. Die Wirkung auf die Lymphozytenzahl ist dosisabhängig. In klinischen Studien wurde auch eine Verminderung der Neutrophilenzahl, der Erythrozytenzahl, des Hämatokrits, des Hämoglobins oder der Thrombozytenzahl im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet, jedoch bleiben diese Parameter gewöhnlich innerhalb des Normalbereichs.

Additive hämatologische Nebenwirkungen sind möglicherweise zu erwarten, wenn Cladribin vor oder gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen angewendet wird, die das hämatologische Profil beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Lymphozytenzahl muss bestimmt werden

- vor Behandlungsbeginn in Jahr 1,
- vor Behandlungsbeginn in Jahr 2,
- 2 und 6 Monate nach Behandlungsbeginn in jedem Behandlungsjahr. Falls die Lymphozytenzahl weniger als 500 Zellen/mm³ beträgt, sollte sie aktiv überwacht werden, bis die Werte wieder ansteigen.

Zu Behandlungsentscheidungen, die auf der Lymphozytenzahl des Patienten basieren, siehe Abschnitt 4.2 und im folgenden Unterabschnitt „Infektionen“.

Infektionen

Cladribin kann die körpereigene Immunabwehr schwächen und möglicherweise die Wahrscheinlichkeit für Infektionen erhöhen. Während der Behandlung mit MAVENCLAD wurden schwerwiegende, schwere und opportunistische Infektionen beobachtet – einschließlich tödlich verlaufender Ereignisse. Vor Einleitung einer Cladribin-Therapie sind eine HIV-Infektion, eine aktive Tuberkulose und eine aktive Hepatitis auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Latente Infektionen, einschließlich Tuberkulose oder Hepatitis, können aktiviert werden. Daher muss vor Therapiebeginn in Jahr 1 und Jahr 2 ein Screening auf latente Infektionen, vor allem auf Tuberkulose und Hepatitis B und C, erfolgen. Der Beginn der Behandlung mit MAVENCLAD sollte verschoben werden, bis die Infektion angemessen behandelt wurde.

Auch bei Patienten mit einer akuten Infektion sollte solange mit dem Beginn der Behandlung mit Cladribin gewartet werden, bis die Infektion erfolgreich behandelt worden ist.

Bei Patienten ohne anamnestisch bekannte Exposition gegenüber dem Varicella-Zoster-Virus ist besondere Vorsicht geboten. Vor Beginn der Cladribin-Therapie wird eine Impfung von Antikörper-negativen Patienten empfohlen. Der Behandlungsbeginn mit MAVENCLAD sollte um 4 bis 6 Wochen verschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann.

Bei Patienten unter Cladribin war die Inzidenz von Herpes Zoster erhöht. Sinkt die Lymphozytenzahl unter 200 Zellen/mm³, ist während der Grad 4 Lymphopenie eine Herpesprophylaxe gemäß der lokalen Standardpraxis in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Lymphozytenzahlen unter 500 Zellen/mm³ sind hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Infektionen, insbesondere Herpes Zoster, aktiv zu überwachen. Falls diese auftreten, ist eine antiinfektiöse Therapie, wie klinisch angezeigt, einzuleiten. Eine Unterbrechung oder Verschiebung der Gabe von MAVENCLAD ist in Betracht zu ziehen, bis die Infektion vollständig ausgeheilt ist.

Nach parenteraler Gabe von Cladribin bei Patienten, die aufgrund einer Haarzellleukämie ein anderes Behandlungsregime erhielten, wurden Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) berichtet.

Auch wenn keine Fälle einer PML unter Cladribin-Tabletten berichtet wurden, sollte vor Beginn der Behandlung mit Cladribin-Tabletten eine Eingangsuntersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen (üblicherweise innerhalb von 3 Monaten).

Maligne Erkrankungen

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit Cladribin behandelt wurden, häufiger maligne Erkrankungen beobachtet als bei Patienten, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von MAVENCLAD bei MS-Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor Beginn der Behandlung sollte bei Patienten, bei denen schon einmal maligne Erkrankungen aufgetreten sind, eine individuelle Nutzen-Risiko-Beurteilung erfolgen. Patienten, die mit Cladribin behandelt werden, sollten angewiesen werden, die Standardleitlinien für Krebsvorsorgeuntersuchungen zu beachten.

Leberfunktion

Gelegentlich gab es bei Patienten, die mit MAVENCLAD behandelt wurden, Berichte über eine Leberschädigung (auch schwerwiegende Fälle).

Vor Einleitung der Behandlung mit MAVENCLAD sollte die Krankengeschichte der Patienten eingehend auf frühere Episoden einer Leberschädigung durch andere Arzneimittel oder bestehende Lebererkrankungen geprüft werden. Vor Beginn der Therapie in Jahr 1 und Jahr 2 sind bei den Patienten die Serumkonzentrationen der Aminotransferase, der alkalischen Phosphatase und des Gesamtbilirubins zu bestimmen. Während der Behandlung sind Leberenzym- und Bilirubinwerte nach Maßgabe der klinischen Anzeichen und Symptome zu überwachen.

Falls ein Patient klinische Anzeichen, unerklärliche Erhöhungen der Leberenzyme oder Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen (z. B. unerklärliche Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Fatigue, Anorexie oder Ikterus und/oder dunkler Urin), entwickelt, sind die Serumtransaminasen und das Gesamtbilirubin umgehend zu bestimmen. Gegebenenfalls muss die Behandlung mit MAVENCLAD unterbrochen oder abgesetzt werden.

Verhütung

Vor Behandlungsbeginn sowohl in Jahr 1 als auch in Jahr 2 sollten Frauen im gebärfähigen Alter sowie Männer, die zeugungsfähig sind, über die Möglichkeit eines schwerwiegenden Risikos für den Fötus und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode informiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cladribin und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern (siehe Abschnitt 4.5).

Männliche Patienten müssen während der Behandlung mit Cladribin sowie für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Vorgehungen treffen, damit bei ihrer Partnerin keine Schwangerschaft eintritt.

Bluttransfusionen

Bei Patienten, die Bluttransfusionen benötigen, wird empfohlen, vor der Transfusion die zellulären Blutbestandteile zu bestrahlen, um eine transfusionsbedingte *Graft-versus-Host-Disease* zu verhindern. Es ist angeraten, einen Hämatologen hinzuzuziehen.

Umstellung auf Cladribin sowie von Cladribin auf andere Arzneimittel

Bei Patienten, die bereits zuvor mit immunmodulierenden oder immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden, sollten vor Beginn der Behandlung der Wirkmechanismus und die Wirkungsdauer des anderen Arzneimittels berücksichtigt werden. Die Möglichkeit einer additiven Wirkung auf das Immunsystem ist ebenfalls zu berücksichtigen, wenn solche Arzneimittel nach einer Behandlung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Umstellung von einem anderen MS-Arzneimittel sollte eine Eingangsuntersuchung mittels MRT erfolgen (siehe vorheriger Unterabschnitt „Infektionen“).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Cladribin bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score >6) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Sorbitol

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dieses Arzneimittel enthält Hydroxypropylbetadex, das möglicherweise mit anderen Arzneimitteln eine Komplexbildung eingehen und daher zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel führen kann (insbesondere Arzneimittel mit geringer Löslichkeit). Daher wird empfohlen, an den wenigen Tagen, an denen Cladribin angewendet wird, einen zeitlichen Abstand von mindestens 3 Stunden zwischen der Einnahme eines anderen oralen Arzneimittels und von MAVENCLAD einzuhalten.

Immunsuppressive Arzneimittel

Aufgrund des Risikos additiver Wirkungen auf das Immunsystem ist der Beginn einer Behandlung mit Cladribin bei immungeschwächten Patienten kontraindiziert, einschließlich Patienten, die derzeit eine immunsuppressive oder myelosuppressive Therapie mit Wirkstoffen wie Methotrexat, Cyclophosphamid, Ciclosporin oder Azathioprin erhalten, sowie bei Patienten unter chronischer Behandlung mit Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.3).

Eine akute Kurzzeitbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden ist während der Behandlung mit Cladribin möglich.

Andere krankheitsmodifizierende Arzneimittel

Die Anwendung von Cladribin zusammen mit Interferon beta führt zu einem erhöhten Risiko einer Lymphopenie. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cladribin in Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden MS-Therapien ist nicht erwiesen. Eine gleichzeitige Behandlung wird nicht empfohlen.

Hämatotoxische Arzneimittel

Wegen der Cladribin-induzierten Verminderung der Lymphozytenzahl ist mit additiven hämatologischen Nebenwirkungen zu rechnen, wenn Cladribin vor oder gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen angewendet wird, die das hämatologische Profil beeinflussen (z. B. Carbamazepin). In solchen Fällen wird eine sorgfältige Kontrolle der hämatologischen Parameter empfohlen.

Lebendimpfstoffe und abgeschwächte Lebendimpfstoffe

Eine Behandlung sollte wegen des Risikos einer aktiven Impfinfektion frühestens 4 bis 6 Wochen nach einer Impfung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen begonnen werden. Während und nach der Behandlung mit Cladribin sollte eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen vermieden werden, solange die Anzahl der weißen Blutkörperchen nicht im Normalbereich liegt.

Starke Inhibitoren von ENT1-, CNT3- und BCRP-Transportern

Hinsichtlich der Resorption von Cladribin scheint die einzig denkbare, klinisch relevante Wechselwirkungsmöglichkeit über das Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP oder ABCG2) zu bestehen. Die Hemmung von BCRP im Gastrointestinaltrakt erhöht möglicherweise die orale Bioverfügbarkeit von Cladribin und die systemische Exposition. Zu den bekannten BCRP-Inhibitoren, die die Pharmakokinetik von BCRP-Substraten *in vivo* um 20% verändern, gehört unter anderem Eltrombopag.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Cladribin ein Substrat der equilibrativen Nukleosid(ENT1)- und konzentrativen Nukleosid(CNT3)-Transporterproteine ist. Daher können die Bioverfügbarkeit, intrazelluläre Verteilung und renale Elimination von Cladribin theoretisch durch starke Inhibitoren von ENT1- und CNT3-Transportern wie Dilazep, Nifedipin, Nimodipin, Cilostazol, Sulindac oder Reserpin verändert werden. Die tatsächlichen Wirkungen im Hinblick auf mögliche Veränderungen bei der Cladribinexposition sind allerdings schwer vorhersagbar.

Obwohl die klinische Relevanz solcher Wechselwirkungen nicht bekannt ist, wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung starker ENT1-, CNT3- oder BCRP-Inhibitoren während der 4- bis 5-tägigen Behandlung mit Cladribin zu vermeiden. Ist dies nicht möglich, sollten alternative Arzneimittel, die keine bzw. nur minimale Hemmwirkung auf die ENT1-, CNT3- oder BCRP-Transporter haben, in Betracht gezogen werden. Ist dies nicht möglich, wird bei Arzneimitteln, die oben genannte Wirkstoffe enthalten, die Reduzierung der Dosis auf die geringste erforderliche Dosis, sowie ein zeitlicher Abstand zwischen den Einnahmen und eine sorgfältige Überwachung der Patienten empfohlen.

Starke Induktoren von BCRP- und P-gp-Transportern

Die Wirkungen von starken Induktoren der Effluxtransporter BCRP und P-Glykoprotein (P-gp) auf die Bioverfügbarkeit und Verteilung von Cladribin wurden nicht formal untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung starker Induktoren der BCRP-Transporter (z. B. Kortikosteroide) oder P-gp-Transporter (z. B. Rifampicin, Johanniskraut) ist eine mögliche Verringerung der Cladribinexposition in Betracht zu ziehen.

Hormonelle Kontrazeptiva

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Cladribin mit oralen hormonellen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Cladribin beobachtet. Daher ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Cladribin die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva vermindert (siehe Abschnitt 4.6).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Männern und Frauen

Vor Behandlungsbeginn sowohl in Jahr 1 als auch in Jahr 2 sollten Frauen im gebärfähigen Alter sowie Männer, die zeugungsfähig sind, über die Möglichkeit eines schwerwiegenden Risikos für den Fötus und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode informiert werden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Behandlungsbeginn mit MAVENCLAD in Jahr 1 und Jahr 2 eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Eine Schwangerschaft muss zudem während der Behandlung mit Cladribin und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis durch Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode verhindert werden. Frauen, die während der Therapie mit MAVENCLAD schwanger werden, sollten die Behandlung beenden.

Da Cladribin in die DNA-Synthese eingreift, sind unerwünschte Wirkungen auf die Gametogenese beim Menschen zu erwarten (siehe Abschnitt 5.3). Daher müssen männliche Patienten während der Behandlung mit Cladribin sowie für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Vorkehrungen treffen, damit bei ihrer Partnerin keine Schwangerschaft eintritt.

Schwangerschaft

Aufgrund von Erfahrungen am Menschen mit anderen die DNA-Synthese hemmenden Substanzen ist davon auszugehen, dass Cladribin angeborene Fehlbildungen verursachen kann, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

MAVENCLAD ist bei Schwangeren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Begrenzte Daten aus Fallberichten haben gezeigt, dass Cladribin in die Muttermilch übergeht. Der Umfang ist bisher noch nicht vollständig bekannt. Im Hinblick auf das Potenzial schwerwiegender unerwünschter Wirkungen bei gestillten Kindern ist während der Behandlung mit MAVENCLAD und für 1 Woche nach der letzten Dosis das Stillen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Bei Mäusen zeigten sich keine Effekte auf die Fertilität oder Reproduktionsfunktion bei den Nachkommen. Allerdings wurden Effekte auf Testes von Mäusen und Affen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Da Cladribin die DNA-Synthese beeinflusst, sind unerwünschte Wirkungen auf die Gametogenese beim Menschen zu erwarten. Daher müssen männliche Patienten während der Behandlung mit Cladribin sowie für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Vorkehrungen treffen, damit bei ihrer Partnerin keine Schwangerschaft eintritt (siehe oben).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

MAVENCLAD hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die klinisch relevantesten Nebenwirkungen sind Lymphopenie (25,6 %) und Herpes Zoster (3,0 %). Die Inzidenz von Herpes Zoster war während einer Lymphopenie Grad 3 oder 4 (<500 bis 200 Zellen/mm^3 oder $<200 \text{ Zellen/mm}^3$) höher als in dem Zeitraum, in dem die Patienten keine Lymphopenie Grad 3 oder 4 aufwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der folgenden Auflistung beschriebenen Nebenwirkungen beruhen auf gepoolten Daten aus klinischen MS-Studien, in denen orales Cladribin als Monotherapie in einer kumulativen Dosis von $3,5 \text{ mg/kg}$ angewendet wurde. Die Nebenwirkungsdatenbank dieser Studien umfasst 923 Patienten. Nebenwirkungen, die im Rahmen der Anwendungsbeobachtung festgestellt wurden, sind mit einem Stern [*] gekennzeichnet.

Den nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben liegen die folgenden Definitionen zugrunde: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $<1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), sehr selten ($<1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Oraler Herpes, dermatomaler Herpes Zoster.
Sehr selten: Tuberkulose (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Lymphopenie.
Häufig: Verminderung der Neutrophilenzahl.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeit* einschließlich Pruritus, Urtikaria, Ausschlag und in seltenen Fällen Angioödem.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberschädigung*.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag, Alopezie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lymphopenie

In klinischen Studien entwickelten 20% bis 25% der Patienten, die über 2 Jahre mit einer kumulativen Cladribin-Dosis von 3,5 mg/kg als Monotherapie behandelt wurden, eine vorübergehende Lymphopenie Grad 3 oder 4. Eine Lymphopenie vom Grad 4 war bei weniger als 1% der Patienten zu beobachten. Bei den meisten Patienten mit einer Lymphopenie Grad 3 oder 4 trat diese zwei Monate nach der ersten Cladribin-Dosis im jeweiligen Jahr auf (4,0% bzw. 11,3% bei Patienten mit Lymphopenie vom Grad 3 in Jahr 1 bzw. 2 sowie 0% bzw. 0,4% bei Patienten mit Lymphopenie vom Grad 4 in Jahr 1 bzw. 2). Es wird erwartet, dass sich die Lymphozytenwerte bei den meisten Patienten innerhalb von 9 Monaten entweder wieder normalisieren oder auf eine Lymphopenie Grad 1 zurückgehen.

Um das Risiko für eine schwere Lymphopenie zu reduzieren, müssen die Lymphozytenzahlen vor, während und nach der Behandlung mit Cladribin bestimmt (siehe Abschnitt 4.4) und strikte Kriterien zur Einleitung und Fortführung der Behandlung mit Cladribin eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Maligne Erkrankungen

In klinischen Studien und bei der langfristigen Nachbeobachtung von Patienten, die eine kumulative orale Dosis von 3,5 mg/kg Cladribin erhalten hatten, wurden bei mit Cladribin behandelten Patienten häufiger maligne Erkrankungen beobachtet (10 Ereignisse in 3.414 Patientenjahren [0,29 Ereignisse auf 100 Patientenjahre]) als bei Patienten, die Placebo erhielten (3 Ereignisse in 2.022 Patientenjahren [0,15 Ereignisse auf 100 Patientenjahre]) (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeit

In klinischen Studien an Patienten, die eine kumulative orale Dosis von 3,5 mg/kg Cladribin erhalten hatten, wurden bei mit Cladribin behandelten Patienten häufiger Ereignisse einer Überempfindlichkeit beobachtet als bei Patienten, die Placebo erhielten (11,8 % versus 8,4 %). Schwere Überempfindlichkeitsereignisse wurden bei 0,3 % der mit Cladribin behandelten Patienten und keinem der Patienten, die Placebo erhielten, beobachtet. Bei 0,4 % der mit Cladribin behandelten Patienten und 0,3 % der Patienten, die Placebo erhielten, führten Überempfindlichkeitsereignisse zu einem Behandlungsabbruch.

Leberschädigung

Nach der Markteinführung wurde im zeitlichen Zusammenhang mit MAVENCLAD über gelegentliche Ereignisse einer Leberschädigung, einschließlich schwerwiegender Fälle und Fälle, die zum Absetzen der Behandlung führten, berichtet.

In der Regel betrug die vorübergehenden Erhöhungen der Serumtransaminasen mehr als das 5-Fache der oberen Normgrenze (ONG). In Einzelfällen wurden vorübergehende Erhöhungen der Serumtransaminasen auf bis das 40-Fache der ONG und/oder symptomatische Hepatitis mit vorübergehender Erhöhung von Bilirubin und Ikterus beobachtet.

Der Zeitpunkt bis zum Auftreten variierte, wobei die meisten Fälle innerhalb von 8 Wochen nach der ersten Behandlungsphase auftraten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit einer Überdosierung von oralem Cladribin vor. Lymphopenie ist bekanntermaßen dosisabhängig (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei Patienten, die eine Überdosis von Cladribin eingenommen haben, wird eine besonders engmaschige Kontrolle der hämatologischen Parameter empfohlen.

Für den Fall einer Überdosierung von Cladribin ist kein spezifisches Antidot bekannt. Die Behandlung besteht aus einer sorgfältigen Beobachtung sowie in der Einleitung geeigneter unterstützender Maßnahmen. Das Absetzen von MAVENCLAD ist in Erwägung zu ziehen. Aufgrund der raschen und umfangreichen Verteilung sowohl intrazellulär als auch im Gewebe ist es unwahrscheinlich, dass Cladribin in großem Umfang durch Hämodialyse eliminiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva,
ATC-Code: L04AA40

Wirkmechanismus

Cladribin ist ein Nukleosid-Analogon des Desoxyadenosins. Eine Substitution durch ein Chloratom im Purinring schützt Cladribin vor dem Abbau durch die Adenosindesaminase, dadurch ist Cladribin als Prodrug intrazellulär länger verfügbar. Anschließend erfolgt die Phosphorylierung von Cladribin zum aktiven Triphosphat, 2-Chlordesoxyadenosin-5'-triphosphat (Cd-ATP), vornehmlich in den Lymphozyten, da diese im Vergleich zu anderen Zelltypen hohe Spiegel an Desoxycytidinkinase (DCK) und verhältnismäßig geringe Spiegel an 5'-Nukleotidase (5'-NTase) aufweisen. Ein hoher Anteil von DCK im Vergleich zu 5'-NTase fördert die Anreicherung von Cd-ATP, was Lymphozyten besonders anfällig für Zelltod macht. Aufgrund des geringeren DCK/5'-NTase-Verhältnisses sind andere aus dem Knochenmark stammende Zellen weniger betroffen als die Lymphozyten. Die Umwandlungsrate des Prodrugs Cladribin in sein aktives Triphosphat wird durch das Enzym DCK bestimmt, dadurch kommt es zu einer selektiven Reduktion von sich teilenden und nicht teilenden T- und B-Zellen.

Der primäre Apoptose-induzierende Wirkmechanismus von Cd-ATP hat direkte und indirekte Auswirkungen auf die DNA-Synthese und die Mitochondrienfunktion. In sich teilenden Zellen greift Cd-ATP in die DNA-Synthese ein, indem es die Ribonukleotidreduktase hemmt und mit Desoxyadenosin-Triphosphat um den Einbau in die DNA durch DNA-Polymerasen konkurriert. In ruhenden Zellen führt Cladribin zu DNA-Einzelstrangbrüchen, raschem Verbrauch von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotiden, ATP-Mangel und Zelltod. Es liegen Hinweise vor, dass Cladribin auch direkt zu Caspase-abhängigen und -unabhängigen Apoptose führen kann, indem Cytochrom C und Apoptose-induzierender Faktor in das Zytosol von sich nicht teilenden Zellen ausgeschüttet werden.

Die Pathologie der MS beruht auf einer komplexen Abfolge von Ereignissen, bei denen verschiedene Immunzellen einschließlich autoreaktiver T- und B-Zellen eine Schlüsselrolle spielen. Der Mechanismus, durch den Cladribin seine therapeutischen Wirkungen bei MS entfaltet, ist nicht vollständig aufgeklärt, doch wird vermutet, dass durch seine vorwiegende Wirkung auf B- und T-Lymphozyten die Kaskade von Immunereignissen, die eine zentrale Rolle bei MS spielen, unterbrochen wird.

Unterschiede in der Expression von DCK und 5'-NTasen in den Immunzell-Subtypen erklären möglicherweise die unterschiedliche Empfindlichkeit der Immunzellen gegenüber Cladribin. Aufgrund dieser unterschiedlichen Expression sind Zellen des angeborenen Immunsystems weniger betroffen als Zellen des adaptiven Immunsystems.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde gezeigt, dass Cladribin eine lang anhaltende Wirkung bevorzugt auf Lymphozyten sowie auf die an der Pathophysiologie der MS beteiligten Autoimmunprozesse ausübt.

In allen Studien war der Anteil an Patienten mit Lymphopenie Grad 3 oder 4 (<500 bis 200 Zellen/mm^3 oder $<200 \text{ Zellen/mm}^3$) in jedem Jahr zwei Monate nach der ersten Cladribin-Dosis am höchsten. Dies weist auf eine zeitliche Verzögerung zwischen den Plasmakonzentrationen von Cladribin und der maximalen hämatologischen Wirkung hin.

In allen klinischen Studien zeigte sich bei der vorgeschlagenen kumulativen Dosis von $3,5 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht ab der 84. Woche nach der ersten Cladribin-Dosis eine stetige Verbesserung der medianen Lymphozytenzahlen zu Normalwerten hin (ungefähr 30 Wochen nach der letzten Cladribin-Dosis). Die Lymphozytenzahlen erreichten bei mehr als 75% der Patienten bis Woche 144 ab der ersten Cladribin-Dosis wieder Normalwerte (ungefähr 90 Wochen nach der letzten Cladribin-Dosis).

Die Behandlung mit oralem Cladribin führt zu einer raschen Verringerung der zirkulierenden CD4+ und CD8+ T-Zellen. Die Reduktion der Anzahl an CD8+ T-Zellen ist weniger stark ausgeprägt und ihre Zahl normalisiert sich schneller als die Anzahl der CD4+ T-Zellen, was zu einer vorübergehend geringeren CD4/CD8 Ratio führt. Cladribin verringert die Zahl von CD19+ B-Zellen und natürlichen Killerzellen (CD16+/CD56+), deren Anzahl sich ebenfalls schneller normalisiert als die der CD4+ T-Zellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Schubförmig-remittierende MS

Die Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Cladribin wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (CLARITY) an 1.326 Patienten mit schubförmig-remittierender MS beurteilt. Studienziele waren die Beurteilung der Wirksamkeit von Cladribin im Vergleich zu Placebo hinsichtlich Verringerung der jährlichen Schubrate (ARR, *annualised relapse rate*) (primärer Endpunkt), Verlangsamung der Behinderungsprogression und Verringerung der gemessenen aktiven Läsionen im MRT.

Die Patienten erhielten während der 96-wöchigen (2-jährigen) Studienphase in 2 Behandlungsphasen entweder Placebo ($n = 437$) oder eine kumulative Cladribin-Dosis von $3,5 \text{ mg/kg}$ ($n = 433$) bzw. $5,25 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht ($n = 456$). Patienten, die für die kumulative Dosis von $3,5 \text{ mg/kg}$ randomisiert worden waren, erhielten eine erste Behandlungsphase in Woche 1 und 5 des ersten Jahres und eine zweite Behandlungsphase in Woche 1 und 5 des zweiten Jahres. Patienten, die für die kumulative Dosis von $5,25 \text{ mg/kg}$ randomisiert worden waren, wurden im ersten Jahr zusätzlich in Woche 9 und 13 behandelt. Die Mehrheit der Patienten in der Placebogruppe (87,0%) und in den Behandlungsgruppen mit $3,5 \text{ mg/kg}$ (91,9%) bzw. $5,25 \text{ mg/kg}$ (89,0%) Cladribin beendeten die gesamten 96 Studienwochen.

Die Patienten mussten in den vorausgegangenen 12 Monaten mindestens 1 Schub aufweisen. In der gesamten Studienpopulation lag das mediane Alter bei 39 Jahren (Bereich 18 bis 65), und das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug ungefähr 2:1. Die mittlere Dauer der MS vor Einschluss in die Studie lag bei 8,7 Jahren. Die mittels erweiterter Kurtzke-Skala gemessene neurologische Behinderung (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) betrug bei Studienbeginn in allen Behandlungsgruppen im Median 3,0 (Bereich 0 bis 6,0). Mehr als zwei Drittel der Patienten hatten zu Studienbeginn noch keine Behandlung mit verlaufsmodifizierenden MS-Arzneimitteln (*disease-modifying drugs*, DMD) erhalten. Die übrigen Patienten waren zuvor schon entweder mit Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat oder Natalizumab behandelt worden.

Bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS, die 3,5 mg/kg Cladribin erhielten, zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen hinsichtlich der jährliche Schubrate, beim Anteil von schubfreien Patienten über 96 Wochen, beim Anteil an Patienten ohne anhaltende Behinderungsprogression über 96 Wochen sowie bei der Zeit bis zur 3 Monate anhaltenden EDSS-Progression im Vergleich zu Patienten unter Placebo (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Klinische Ergebnisse in der CLARITY-Studie (96 Wochen)

Parameter	Placebo (n = 437)	Kumulative Cladribin-Dosis	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Jährliche Schubrate (95% KI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Relative Verringerung (Cladribin vs. Placebo)		57,6%	54,5%
Anteil von schubfreien Patienten über 96 Wochen	60,9%	79,7%	78,9%
Zeit bis zur 3 Monate anhaltenden EDSS-Progression, 10. Perzentile (Monate)	10,8	13,6	13,6
Hazard Ratio (95% KI)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 gegenüber Placebo

Darüber hinaus hat sich die Behandlungsgruppe mit Cladribin 3,5 mg/kg gegenüber Placebo hinsichtlich Anzahl und relativer Reduktion von T1-Gd+-Läsionen, aktiver T2-Läsionen sowie kombinierter Einzelläsionen als statistisch signifikant überlegen gezeigt, nachweisbar durch MRT des Gehirns über die gesamten 96 Studienwochen. Patienten unter Cladribin hatten gegenüber der Placebogruppe eine relative Reduktion der mittleren Anzahl von T1-Gd+-Läsionen um 86% (angepasste Mittelwerte für die Gruppen unter 3,5 mg/kg Cladribin bzw. Placebo betrugen 0,12 bzw. 0,91), eine relative Reduktion der mittleren Anzahl von aktiven T2-Läsionen um 73% (angepasste Mittelwerte für die Gruppen unter 3,5 mg/kg Cladribin bzw. Placebo betrugen 0,38 bzw. 1,43) sowie eine relative Reduktion der mittleren Anzahl von kombinierten Einzelläsionen um 74% je Patient und Scan (angepasste Mittelwerte für die Gruppen unter 3,5 mg/kg Cladribin bzw. Placebo betrugen 0,43 bzw. 1,72) (p < 0,001 für alle 3 MRT-Befunde).

Eine Post-Hoc-Analyse der Zeitspanne bis zur 6 Monate anhaltenden, bestätigten EDSS-Progression ergab eine Reduktion des Risikos für eine Behinderungsprogression um 47% unter 3,5 mg/kg Cladribin im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio = 0,53; 95%-KI [0,36; 0,79]; p < 0,05). In der Placebogruppe wurde das 10. Perzentil nach 245 Tagen erreicht, während es in der Gruppe unter 3,5 mg/kg Cladribin innerhalb des Studienzeitraums nicht erreicht wurde.

Wie oben in Tabelle 3 gezeigt, führten höhere kumulative Dosen zu keinem weiteren klinisch relevanten Nutzen, waren aber mit einem vermehrten Auftreten von Lymphopenie Grad ≥ 3 (44,9% in der Gruppe unter 5,25 mg/kg vs. 25,6% in der Gruppe unter 3,5 mg/kg) assoziiert.

Patienten, die die CLARITY-Studie abgeschlossen hatten, konnten an der CLARITY-Verlängerungsstudie teilnehmen. Im Rahmen dieser Verlängerungsstudie erhielten 806 Patienten innerhalb der 96-wöchigen Studienphase entweder Placebo oder eine kumulative Cladribin-Dosis von 3,5 mg/kg (das Behandlungsregime war mit dem der CLARITY-Studie vergleichbar). Das primäre Studienziel war die Sicherheit, während die Wirksamkeitsendpunkte explorativ waren.

Das Ausmaß der Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Schubhäufigkeit und Verzögerung der Behinderungsprogression bei Patienten, die über 2 Jahre eine Dosis von 3,5 mg/kg erhielten, blieb in den Jahren 3 und 4 erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Wirksamkeit bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität

Post-hoc-Subgruppen-Analysen zur Wirksamkeit wurden bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität durchgeführt, die mit oralem Cladribin in der empfohlenen kumulativen Dosis von 3,5 mg/kg behandelt wurden. Darunter waren

- Patienten mit einem Schub im vorausgegangenen Jahr und mindestens einer T1-Gd+-Läsion bzw. 9 oder mehr T2-Läsionen während der Behandlung mit anderen DMDs,
- Patienten mit 2 Schüben oder mehr im vorausgegangenen Jahr, unabhängig davon, ob sie mit einer DMD behandelt wurden oder nicht.

Bei der Analyse der CLARITY-Daten wurde ein gleichbleibender Effekt der Behandlung bezüglich Schüben beobachtet, mit einer jährlichen Schubrate im Bereich von 0,16 bis 0,18 in der Cladribin-Gruppe und von 0,47 bis 0,50 in der Placebogruppe ($p < 0,0001$). Verglichen mit der Gesamtbevölkerung wurde ein größerer Effekt hinsichtlich der Zeitspanne bis zur über 6 Monate anhaltenden Behinderung beobachtet, wobei Cladribin das Risiko für eine Behinderungsprogression um 82% verringerte (Hazard Ratio = 0,18; 95%-KI [0,07; 0,47]). In der Placebogruppe wurde das 10. Perzentil für eine Behinderungsprogression zwischen der 16. und 23. Woche erreicht, während es in den Cladribin-Gruppen innerhalb des gesamten Studienzeitraums nicht erreicht wurde.

Sekundär progrediente MS mit Schüben

Eine unterstützende Studie an Patienten, die mit Cladribin zusätzlich zu Interferon beta im Vergleich zu Placebo + Interferon beta behandelt wurden, schloss auch eine geringe Anzahl von Patienten mit sekundär progredienter MS (26 Patienten) ein. Bei diesen Patienten führte die Behandlung mit Cladribin 3,5 mg/kg zu einer Verringerung der jährlichen Schubrate gegenüber Placebo (0,03 im Vergleich zu 0,30, Risikoverhältnis: 0,11, $p < 0,05$). Zwischen Patienten mit schubförmig-remittierender MS und Patienten mit sekundär progredienter MS mit Schüben gab es keinen Unterschied hinsichtlich der jährlichen Schubrate. In keiner Subgruppe konnte ein Effekt bezüglich der Behinderungsprogression nachgewiesen werden.

In der CLARITY-Studie waren Patienten mit sekundär progredienter MS ausgeschlossen. Eine Post-Hoc-Analyse einer gemischten Kohorte aus Patienten der Studien CLARITY und ONWARD, definiert durch einen EDSS-Score bei Studienbeginn von $\geq 3,5$, der stellvertretend für eine sekundär progrediente MS steht, ergab eine ähnliche Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zu Patienten mit einem EDSS-Score unter 3.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für MAVENCLAD eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multipler Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cladribin ist ein Prodrug und muss intrazellulär phosphoryliert werden, um biologisch aktiv zu werden. Die Pharmakokinetik von Cladribin wurde nach oraler und intravenöser Gabe bei MS-Patienten und Patienten mit malignen Erkrankungen sowie in *In-vitro*-Systemen untersucht.

Resorption

Cladribin wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Die Einnahme von 10 mg Cladribin führte zu einer mittleren $C_{\max}$ von Cladribin in einem Bereich von 22 bis 29 ng/ml und einer entsprechenden mittleren AUC in einem Bereich von 80 bis 101 ng•h/ml (arithmetische Mittelwerte aus verschiedenen Studien).

Wurde orales Cladribin nüchtern eingenommen, betrug die mediane $T_{\max}$ 0,5 h (Bereich 0,5 bis 1,5 h). Bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit war die Resorption von Cladribin verzögert (mediane $T_{\max}$ 1,5 h, Bereich 1 bis 3 h) und die $C_{\max}$ um 29% vermindert (auf Grundlage des geometrischen Mittelwerts), während sich die AUC nicht veränderte. Die Bioverfügbarkeit von 10 mg oralem Cladribin betrug ungefähr 40%.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen ist groß, was auf eine umfangreiche Verteilung im Gewebe und eine intrazelluläre Aufnahme hinweist. Studien zeigten ein mittleres Verteilungsvolumen von Cladribin im Bereich von 480 bis 490 l. Die Plasmaproteinbindung von Cladribin beträgt 20% und ist unabhängig von der Plasmakonzentration.

Die Verteilung von Cladribin durch biologische Membranen erfolgt mit Hilfe verschiedener Transportproteine, einschließlich ENT1, CNT3 und BCRP.

In-vitro-Studien zeigen, dass der Cladribin-Efflux nur in geringem Maße über P-gp erfolgt. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit P-gp-Inhibitoren sind nicht zu erwarten. Die möglichen Auswirkungen einer Induktion von P-gp auf die Bioverfügbarkeit von Cladribin wurden nicht formal untersucht.

In-vitro-Studien zeigten eine vernachlässigbare Transporter-vermittelte Aufnahme von Cladribin durch humane Hepatozyten.

Cladribin hat das Potenzial, die Bluthirnschranke zu überwinden. In einer kleinen Studie an Krebspatienten betrug das Konzentrationsverhältnis von Zerebrospinalflüssigkeit/Plasma ungefähr 0,25.

Cladribin und/oder seine phosphorylierten Metaboliten reichern sich in großem Umfang in humanen Lymphozyten an und verbleiben dort. *In vitro* lagen die Verhältniszahlen von intra- zu extrazellulärer Anreicherung bereits 1 Stunde nach einer Cladribinexposition bei etwa 30 bis 40.

Biotransformation

Der Metabolismus von Cladribin wurde bei MS-Patienten nach Einnahme einer einzelnen 10 mg Tablette sowie nach einer einmaligen intravenösen Gabe von 3 mg untersucht. Sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Anwendung war unverändertes Cladribin der Hauptbestandteil im Plasma und Urin. Der Metabolit 2-Chloradenin war in unbedeutenden Mengen im Plasma und Urin nachweisbar, so betrug er nach oraler Anwendung nur $\leq 3\%$ der Ausgangssubstanz im Plasma. Andere Metaboliten konnten nur in Spuren im Plasma und Urin nachgewiesen werden.

In hepatischen *In-vitro*-Systemen wurde eine vernachlässigbare Metabolisierung von Cladribin beobachtet (mindestens 90% waren unverändertes Cladribin).

Cladribin ist kein relevantes Substrat für Cytochrom P450-Enzyme und zeigt kein signifikantes, inhibitorisches Potential auf CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4. Es wird nicht erwartet, dass eine Hemmung dieser Enzyme oder genetische Polymorphismen (z. B. CYP2D6, CYP2C9 oder CYP2C19) klinisch signifikante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder die Exposition von Cladribin haben. Cladribin hat keine klinisch relevante induktive Wirkung auf die Enzyme CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4.

Nach Eintritt in die Zielzelle wird Cladribin durch DCK (in den Mitochondrien auch durch die Deoxyguanosinkinase) zu Cladribinmonophosphat (Cd-AMP) phosphoryliert. Cd-AMP wird weiter zu Cladribindiphosphat (Cd-ADP) und Cladribintriphosphat (Cd-ATP) phosphoryliert. Die Dephosphorylierung und Deaktivierung von Cd-AMP wird durch die zytoplasmatische 5'-NTase katalysiert. In einer Studie zur intrazellulären Pharmakokinetik von Cd-AMP und Cd-ATP bei

Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie waren die Spiegel von Cd-ATP etwa halb so hoch wie die von Cd-AMP.

Die intrazelluläre Halbwertszeit von Cd-AMP lag bei 15 h. Die intrazelluläre Halbwertszeit von Cd-ATP lag bei 10 h.

Elimination

Basierend auf gepoolten populationspharmakokinetischen Daten verschiedener Studien betragen die medianen Werte für die Elimination 22,2 l/h bei der renalen Clearance und 23,4 l/h bei der nicht-renalen Clearance. Die renale Clearance war größer als die glomeruläre Filtrationsrate, was auf eine aktive renale tubuläre Sekretion von Cladribin hindeutet.

Der nicht-renale Teil der Elimination von Cladribin (ungefähr 50%) besteht aus einer vernachlässigbaren hepatischen Metabolisierung sowie einer umfassenden intrazellulären Verteilung und aus der Aufnahme der aktiven Cladribin-Komponente (Cd-ATP) in das intrazelluläre Ziel-Kompartiment (d. h. in den Lymphozyten) mit nachfolgender Elimination des intrazellulären Cd-ATP entsprechend dem Lebenszyklus und den Eliminationswegen dieser Zellen.

Bei einem typischen Patienten aus der populationspharmakokinetischen Analyse liegt die geschätzte terminale Halbwertszeit bei ungefähr 1 Tag. Dies führt jedoch bei einer einmal täglichen Gabe nicht zu einer Kumulation des Arzneimittels, da diese Halbwertszeit nur für einen kleinen Bereich der AUC gilt.

Dosis- und Zeitabhängigkeit

Nach oraler Anwendung von Cladribin in einem Dosisbereich von 3 bis 20 mg stiegen $C_{\max}$ und AUC dosisproportional an, was vermuten lässt, dass die Resorption bis zu einer oralen Dosis von 20 mg nicht durch geschwindigkeits- oder kapazitätsbegrenzte Prozesse beeinflusst wird.

Nach wiederholter Gabe wurde keine signifikante Erhöhung der Plasmakonzentration von Cladribin beobachtet. Es liegen keine Hinweise vor, dass sich die Pharmakokinetik von Cladribin nach wiederholter Gabe zeitabhängig verändert.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Pharmakokinetik von Cladribin bei älteren oder pädiatrischen MS-Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion durchgeführt.

Eine populationskinetische Analyse zeigte keinen Einfluss des Alters (Bereich 18 bis 65 Jahre) oder des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Cladribin.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurde gezeigt, dass die renale Clearance von Cladribin von der Kreatinin-Clearance abhängt. Aufgrund einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sowie mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion ist anzunehmen, dass die Gesamt-Clearance bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion ($CL_{KR} = 60$ ml/min) mäßig absinkt und dies zu einer Zunahme der Exposition um 25% führt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Rolle der Leberfunktion für die Elimination von Cladribin wird als vernachlässigbar eingeschätzt.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eine Studie zu Wechselwirkungen bei MS-Patienten ergab, dass die Bioverfügbarkeit von 10 mg oralem Cladribin bei gleichzeitiger Gabe von Pantoprazol unverändert war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinische Sicherheitsbeurteilung der pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen von Cladribin in Tiermodellen, die für die Sicherheitsbeurteilung von Cladribin relevant waren, zeigten außer den Befunden, die auf Grundlage des pharmakologischen Wirkmechanismus von Cladribin zu erwarten waren, keine signifikanten Ergebnisse. Als primäre Zielorgane in Studien zur Toxizität bei wiederholter, parenteraler Anwendung (intravenös oder subkutan) bis zu einem Jahr an Mäuse und Affen wurden das lymphatische und hämatopoetische System identifiziert. Weitere Zielorgane nach längerer subkutaner Anwendung (14 Zyklen) von Cladribin bei Affen waren Nieren (Karyomegalie des tubulären Nierenepithels), Nebennieren (Kortexatrophie und verminderte Vakuolisierung), Gastrointestinaltrakt (Schleimhautatrophie) und Hoden. Auswirkungen auf die Nieren wurden auch bei Mäusen festgestellt.

Mutagenität

Cladribin wird in DNA-Stränge eingebaut und hemmt die Synthese und Reparatur der DNA. Cladribin induzierte keine Genmutationen in Bakterien oder Säugerzellen, war jedoch bei einer Konzentration, die das 17-Fache der erwarteten klinischen $C_{\max}$ betrug, klastogen und verursachte Chromosomenschädigungen in Säugerzellen *in vitro*. Eine *In-vivo*-Klastogenität bei Mäusen wurde auch bei der niedrigsten untersuchten Dosis von 10 mg/kg nachgewiesen.

Kanzerogenität

Das kanzerogene Potenzial von Cladribin wurde in einer 22-monatigen Langzeitstudie bei subkutaner Anwendung an Mäusen und einer 26-wöchigen Kurzzeitstudie bei oraler Anwendung an transgenen Mäusen untersucht.

- In der Langzeit-Kanzerogenitätsstudie an Mäusen erwies sich die angewendete Höchstdosis von 10 mg/kg (entspricht ungefähr dem 16-Fachen der erwarteten Exposition beim Menschen [AUC], wenn Patienten die maximale Tagesdosis von 20 mg Cladribin einnehmen) im Maus-Mikronukleustest als genotoxisch. Es wurde kein erhöhtes Auftreten von lymphoproliferativen Erkrankungen oder anderen Tumorarten (außer Tumoren in den Harderschen Drüsen, überwiegend Adenome) bei Mäusen beobachtet. Tumoren in den Harderschen Drüsen werden als nicht klinisch relevant angesehen, da Menschen keine vergleichbaren anatomischen Strukturen aufweisen.
- In der Kurzzeit-Kanzerogenitätsstudie an Tg-rasH2-Mäusen wurde bei allen untersuchten Dosen bis zu einer Höhe von täglich 30 mg/kg kein Cladribin-bedingter Anstieg der Inzidenz von lymphoproliferativen Erkrankungen oder anderen Tumorarten beobachtet (entspricht etwa dem 25-Fachen der erwarteten Exposition beim Menschen [AUC], wenn Patienten die maximale Tagesdosis von 20 mg Cladribin einnehmen).

Cladribin wurde außerdem in einer 1-jährigen Studie an Affen bei subkutaner Anwendung untersucht. In dieser Studie wurden keine erhöhte Inzidenz von lymphoproliferativen Erkrankungen und keine Tumoren beobachtet.

Auch wenn Cladribin möglicherweise ein genotoxisches Potential aufweist, ergaben die Langzeitdaten von Mäusen und Affen keine Hinweise auf einen entsprechenden Anstieg des Kanzerogenitätsrisikos beim Menschen.

Reproduktionstoxizität

Obwohl es keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität, die Reproduktionsfunktion oder die allgemeine Leistungsfähigkeit bei den Nachkommen gab, erwies sich Cladribin jedoch nach Verabreichung an trächtige Mäuse als embryolethal und bei Mäusen (selbst wenn nur männliche Tiere behandelt wurden) und Kaninchen als teratogen. Die beobachteten embryolethalen und teratogenen Wirkungen leiten sich aus den pharmakologischen Wirkmechanismen von Cladribin ab. In einer Fertilitätsstudie an männlichen Mäusen wurden Fehlbildungen an den Föten mit unterentwickelten Bereichen an den distalen Enden von Humerus und/oder Femur beobachtet. Die Inzidenz betroffener Mausföten in dieser Studie entsprach derjenigen, die bei diesem Mausstamm bezüglich des spontanen Auftretens von Amelie und Phokomelie üblich ist. Unter Berücksichtigung der Genotoxizität von Cladribin sind jedoch Effekte im Zusammenhang mit potenziellen genetischen Veränderungen sich differenzierender Spermazellen nicht auszuschließen.

Cladribin hatte keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher Mäuse, jedoch wurden testikuläre Auswirkungen in Form eines verminderten Gewichts der Testikel und einer erhöhten Anzahl nicht-beweglicher Spermien beobachtet. Auch bei Affen wurden eine testikuläre Degeneration und eine reversible Verminderung der Spermatozoen mit rascher progressiver Motilität beobachtet. Eine histologische Degeneration der Testikel wurde in einer 1-jährigen Toxizitätsstudie mit subkutaner Anwendung lediglich bei einem männlichen Affen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex
Sorbitol (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Orientiertes Polyamid (OPA)/Aluminium (Al)/Polyvinylchlorid (PVC) – Aluminium (Al)-Blisterpackung, versiegelt in einem Karton-Etui und fixiert in einem kindergesicherten Umkarton. Packungsgrößen: 1, 4, 5, 6, 7 oder 8 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. August 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.