



## MAVENCLAD® (kladribin), 10 mg, tablete

### Vodič za zdravstvene radnike koji propisuju lek

#### Važne informacije za minimizaciju rizika od neželjenih reakcija

#### **Prijavljivanje neželjenih reakcija**

*Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:*

- *popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs) i slanjem:*
  - *poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija*
  - *telefaksom na (011) 3951 130 ili*
  - *elektronskom poštom na [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)*
- *popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)*

*Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek MAVENCLAD, Merck d.o.o. Beograd, elektronskom poštom na [drug.safety.serbia@merckgroup.com](mailto:drug.safety.serbia@merckgroup.com) ili telefonom na (011) 2175 761.*

## **Sadržaj**

### **Uvod u terapiju lekom MAVENCLAD**

### **Način primene leka**

### **Praćenje tokom lečenja**

- Broj limfocita
- Parametri funkcije jetre
- Teške infekcije
- Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
- Maligne bolesti

### **Prevenција trudnoće**

- Žene
- Muškarci

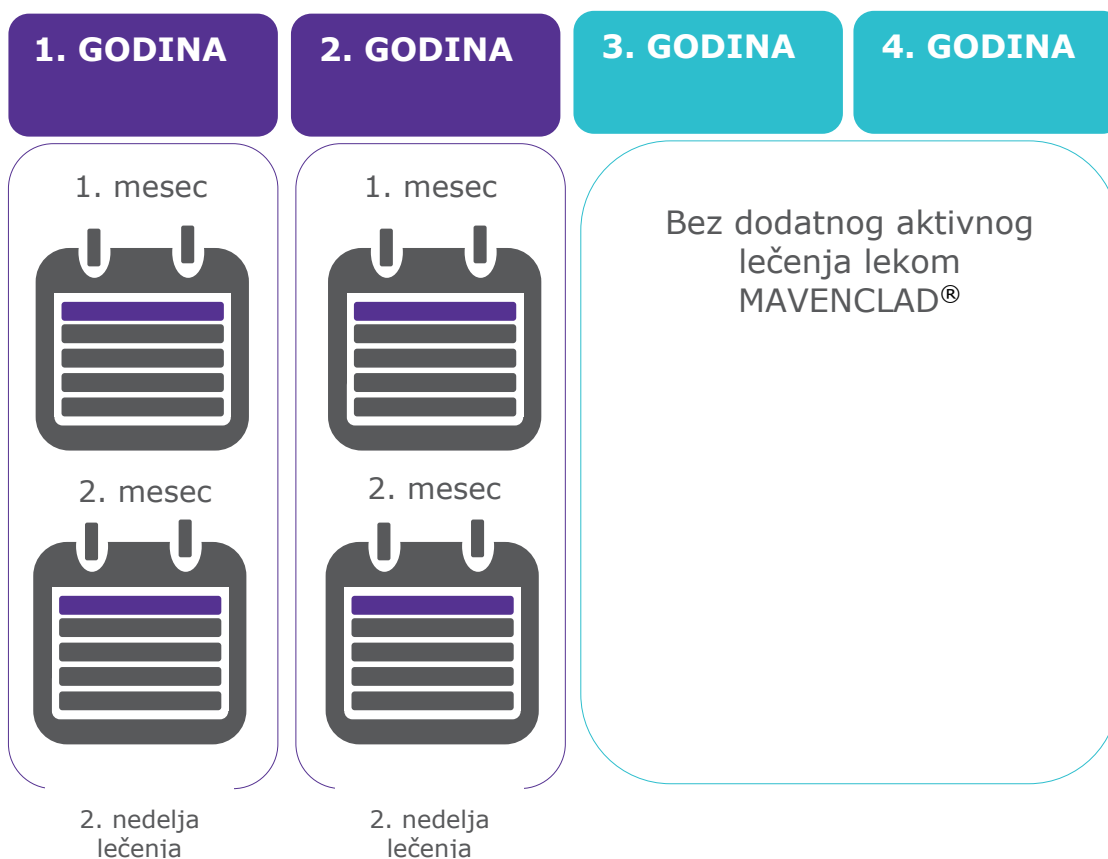
## Uvod u terapiju lekom MAVENCLAD

Ovaj vodič pruža informacije o najvažnijim rizicima povezanim s lekom MAVENCLAD i aktivnostima potrebnim za smanjenje tih rizika. Vodič za pacijente je deo mera minimizacije rizika, a upotreba tog materijala u razgovoru sa pacijentom može omogućiti ranu identifikaciju znakova i simptoma mogućih neželjenih dejstava i njihovo pravovremeno lečenje. Ovaj vodič treba proučiti zajedno sa informacijama navedenim u odobrenom Sažetku karakteristika leka (SmPC) za MAVENCLAD. Posebnu pažnju treba obratiti na informacije u SmPC koje se odnose na praćenje krvne slike i skrining na prisustvo latentnih infekcija pre započinjanja terapije lekom.

## Način primene leka

Lečenje lekom MAVENCLAD sastoji se od dva ciklusa terapije, koji se primenjuju na početku dve uzastopne godine. Svaki ciklus terapije sastoji se od 2 nedelje lečenja, jedne na početku prvog meseca i jedne na početku drugog meseca određene godine. Primenjena doza zavisi od telesne mase individualnog bolesnika (videti Sliku 1).

Slika 1



Nakon završetka 2 ciklusa terapije u dve uzastopne godine, nije potrebna dalja primena leka MAVENCLAD u 3. i 4. godini.

Broj MAVENCLAD tableta izračunava se prema telesnoj masi pacijenta. Tabela u nastavku prikazuje broj MAVENCLAD tableta koje treba uzimati svake nedelje, tokom dve nedelje terapije, u svakoj od dve godine aktivnog lečenja.

Kako bi se izbegle medicinske greške, preporučuje se propisivanje tačnog broja tableta bolesniku, koje će mu/joj biti potrebne za samo jednu nedelju terapije. Imajte na umu da to može zahtevati propisivanje više od jednog pakovanja, u zavisnosti od telesne mase pacijenta, budući da se na tržištu ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja u svim zemljama. Takođe, imajte na umu da je za pacijente s telesnom masom od 80 kg do < 110 kg potreban broj tableta u prvoj i drugoj nedelji terapije različit.

Veličina pakovanja od 1 tablete može se koristiti kako bi se upotpunio potreban broj tableta, ali i da se nadoknadi količina, npr. u slučaju da pacijent izgubi tabletu.

**Tabela 1 Doza leka MAVENCLAD po nedelji terapije prema telesnoj masi pacijenta u svakoj godini lečenja**

Raspon telesne mase	Doza u mg (broj tableta od 10 mg) po nedelji lečenja	
	1. nedelja terapije (prvi mesec)	2. nedelja terapije (drugi mesec)
40 do < 50 kg	40 mg (4 tablete)	40 mg (4 tablete)
50 do < 60 kg	50 mg (5 tableta)	50 mg (5 tableta)
60 do < 70 kg	60 mg (6 tableta)	60 mg (6 tableta)
70 do < 80 kg	70 mg (7 tableta)	70 mg (7 tableta)
80 do < 90 kg	80 mg (8 tableta)	70 mg (7 tableta)
90 do < 100 kg	90 mg (9 tableta)	80 mg (8 tableta)
100 do < 110 kg	100 mg (10 tableta)	90 mg (9 tableta)
110 kg i više	100 mg (10 tableta)	100 mg (10 tableta)

Broj tableta koji treba uzeti svaki dan kako bi se postigla ukupna doza zavisna o telesnoj masi prikazana je u sledećoj tabeli.

**Tabela 2 MAVENCLAD, 10 mg, tablete po danu u nedelji**

Ukupni broj tableta u nedelji	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	5. dan
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

Ako se dnevna doza sastoji od dve tablete, obe se tablete uzimaju zajedno kao pojedinačna doza. Dnevnu dozu treba uzimati u razmacima od 24 sata, u približno isto vreme svakog dana.

## Praćenje tokom lečenja

### Broj limfocita

Mehanizam delovanja leka MAVENCLAD usko je povezan sa smanjenjem broja limfocita. U kliničkim studijama, kada je MAVENCLAD primenjivan u kumulativnoj dozi od 3,5 mg/kg, incidence limfopenije bila je veoma česta ( $\geq 1/10$ ). U ovim studijama, 20% do 25% pacijenata razvilo je prolaznu limfopeniju, gradusa 3 ili 4 ( $< 500$  do  $200$  ćelija/ $\text{mm}^3$  ili  $< 200$  ćelija/ $\text{mm}^3$ ). Limfopenija gradusa 4 je uočena kod manje od 1% pacijenata. Očekuje se da se većina pacijenata oporavi i ima normalan broj limfocita ili eventualno limfopeniju gradusa 1 nakon 9 meseci. Da bi se smanjio rizik od teške limfopenije, broj limfocita se mora odrediti pre započinjanja terapije, u toku terapije, kao i nakon terapije kladribinom.

Broj limfocita se mora odrediti:

- pre započinjanja terapije lekom MAVENCLAD u 1. godini,
- pre započinjanja terapije lekom MAVENCLAD u 2. godini,
- 2 i 6 meseci nakon započinjanja terapije u svakoj godini lečenja. Ukoliko je broj limfocita manji od  $500$  ćelija/ $\text{mm}^3$ , potrebno ga je aktivno pratiti sve dok se vednosti ponovo ne povećaju.

Pre početka lečenja, broj limfocita u bolesnika mora biti u rasponu normalnih vrednosti. Pre početka terapijskog ciklusa u 2. godini, broj limfocita mora biti najmanje  $800$  ćelija/ $\text{mm}^3$ . Ako je potrebno, primena leka MAVENCLAD u 2. godini može se odložiti do 6 meseci kako bi se omogućio oporavak broja limfocita. Ako u tih 6 meseci ne dođe do oporavka, u 2. godini se terapija ne sme primeniti i lečenje lekom MAVENCLAD treba obustaviti.

Ako broj limfocita padne ispod  $200$  ćelija/ $\text{mm}^3$ , razmotrite primenu anti-herpes profilakse kod bolesnika, do povećanja broja limfocita iznad  $200$  ćelija/ $\text{mm}^3$ .

### Parametri funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre, uključujući i slučajeve teškog oštećenja, prijavljeni su kod pacijenata lečenih lekom MAVENCLAD. Pre započinjanja terapije lekom MAVENCLAD, treba uzeti detaljnu anamnezu pacijenta u vezi sa prethodnim epizodama oštećenja funkcije jetre prilikom uzimanja drugih lekova ili postojećim poremećajima jetre.

Potrebno je uraditi sledeće analize pre započinjanja terapije u 1. i 2. godini:

- Serumske aminotransferaze

- Ukupni bilirubin
- Alkalnu fosfatazu

Ukoliko pacijent razvije kliničke znake, uključujući i neobjašnjivo povećanje vrednosti enzima jetre, ili simptome koji ukazuju na hepatičku disfunkciju (kao što je neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, zamor, anoreksija, žutica i/ili taman urin), bez odlaganja uraditi analize serumskih transaminaza i ukupnog bilirubina. Privremeno obustaviti ili trajno prekinuti terapiju lekom MAVENCLAD, u zavisnosti od slučaja.

### Teške infekcije

Kao i drugi lekovi koje utiču na imuni sistem, kladribin može oslabiti imunološku obranu organizma i može povećati verovatnoću razvoja infekcija. Potrebno je razgovarati sa pacijentom o riziku od razvoja infekcija. Pre započinjanja terapije lekom MAVENCLAD, mora se isključiti infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV). Pacijenti sa aktivnim hroničnim infekcijama, kao što su tuberkuloza i hepatitis, ne smeju se lečiti lekom MAVENCLAD. Pre započinjanja terapije lekom MAVENCLAD, kao i u 1. i 2. godini terapije, mora se sprovesti skrining na latentne infekcije, posebno na tuberkulozu, kao i hepatitis B i C. Zapčinjanje terapije lekom MAVENCLAD potrebno je odložiti sve dok se infekcija ne izleči na odgovarajući način i stavi pod potpunu kontrolu.

Pacijente s brojem limfocita manjim od  $500 \text{ } \mu\text{m}^3$  treba aktivno pratiti zbog razvoja infekcija. Kod pacijenata na terapiji lekom MAVENCLAD, moraju se pažljivo pratiti znaci i simptomi koji upućuju na bilo kakvu infekciju, posebno na herpes zoster (povremena neželjena reakcija  $[\geq 1/100 \text{ to } < 1/10]$ ) i oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze (veoma retko  $[< 1/10,000]$ ). Ako se pojave znaci i simptomi koji upućuju na razvoj infekcije, potrebno je uvesti antiinfektivnu terapiju u skladu sa kliničkim indikacijama, uključujući i odgovarajuću antivirusnu terapiju. Može se razmotriti prekid ili odlaganje primene leka MAVENCLAD, do potpunog izlečenja infekcije.

## Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata s multiplom sklerozom na terapiji lekom MAVENCLAD (1976 pacijenata, 8650 pacijent-godina) nije zabeležen nijedan slučaj PML. Slučajevi PML zabeleženi su pri parenteralnoj primeni kladribina, kod pacijenta koji su lečeni zbog leukemije vlasastih ćelija, primenom drugačijeg terapijskog režima.

Pacijente treba obavestiti o potencijalnom riziku od PML pri primeni leka MAVENCLAD i informisati ih o ranim znacima i simptomima koji upućuju na PML.

Pre uvođenja leka MAVENCLAD, potrebno je uraditi početni snimak magnetnom rezonancom (MR) (obično u periodu do 3 meseca pre započinjanja terapije). Tokom sledećih rutinskih snimaka MR, lekari treba da obrate pažnju na lezije koje upućuju na PML.

PML se može pojaviti samo u prisustvu infekcije *John Cunningham* (JC) virusom. Ako se radi test na antitela na JC virus, treba imati na umu da kod bolesnika lečenih lekom MAVENCLAD nije ispitan uticaj limfopenije na tačnost testa. Lekari treba da znaju da negativan rezultat testa na antitela u prisustvu normalnog broja limfocita ne isključuje mogućnost trenutne ili buduće infekcije JC virusom.

## Maligne bolesti

Oboleli od multiple skleroze sa trenutno aktivnim malignim bolestima ne smeju se lečiti lekom MAVENCLAD. U kliničkim ispitivanjima, kod pacijenata koji su primali kladribin zabeleženi su pojedinačni slučajevi maligniteta. Pacijentima treba savetovati da se pridržavaju standardnih smernica za skrining na maligne bolesti nakon lečenja.

## Prevenција trudnoće

Budući da je poznato da MAVENCLAD inhibira sintezu DNK, zbog čega je embrioletalan kod trudnih miševa i teratogen kod miševa i kunića, pacijentkinje i partnerke pacijenata lečenih lekom MAVENCLAD pre započinjanja terapije u 1. i 2. godini, treba upozoriti na moguće ozbiljne rizike za fetus i savetovati o potrebi primene efikasne kontracepcije kako bi se izbegla trudnoća.

Ako ipak dođe do trudnoće u vreme lečenja lekom MAVENCLAD, molimo da to prijavite na [drug.safety.serbia@merckgroup.com](mailto:drug.safety.serbia@merckgroup.com). Postoji mogućnost da Vas kontaktira lokalna odgovorna osoba za farmakovigilancu kompanije Mercku d.o.o. Beograd, kako bi se obezbedilo prikupljanje svih neophodnih dodatnih informacija važnih za praćenje slučaja.

### *Informacije za pacijentkinje*

Obavestite pacijentkinje da je primena leka MAVENCLAD zabranjena kod trudnica zbog rizika od teških oštećenja fetusa. Trudnoću je potrebno isključiti pre započinjanja terapije lekom MAVENCLAD u 1. i 2. godini lečenja. Obavestite pacijentkinje u reproduktivnom dobu, da moraju sprečiti trudnoću primenom efikasne kontraceptivne metode (npr. metoda kod koje je izostanak efikasnosti manji od 1 % godišnje, kada se koristi redovno i pravilno) tokom primene terapije lekom MAVENCLAD i još najmanje 6 meseci nakon poslednje doze leka MAVENCLAD u svakoj godini lečenja. Pacijentkinjama koje zatrudne u tom periodu treba skrenuti pažnju da se što je pre moguće jave lekaru koji im je propisao lek radi konsultacija i savetovanja. Obezbedite da pacijentkinje dobiju odgovarajuće smernice o efikasnim metodama kontracepcije. Pri započinjanju hormonske kontracepcije treba da budu svesne da se potpuna efikasnost ne ostvaruje od samog početka terapije (uputite ih na odgovarajuće informacije o leku).

Trenutno nije poznato da li MAVENCLAD može smanjiti efikasnost hormonskih kontraceptiva sa sistemskim delovanjem. Stoga bi žene koje uzimaju hormonske kontraceptive sa sistemskim delovanjem trebalo dodatno da koriste i mehaničku kontracepciju tokom lečenja kladribinom, kao i najmanje još 4 nedelje nakon poslednje doze u svakoj godini lečenja.

### *Informacije za pacijente*

Obavestite pacijente da putem sperme mogu MAVENCLAD preneti svojim partnerkama i tako uzrokovati oštećenja fetusa. Stoga, potrebno je obezbediti prevenciju trudnoće kod njihovih partnerki tokom primene terapije MAVENCLAD i još najmanje 6 meseci nakon poslednje doze leka, primenom efikasne kontraceptivne metode (npr. metoda kod koje je izostanak efikasnosti manji od 1 % godišnje, kada se koristi redovno i pravilno). Ako partnerke pacijenata zatrudne u tom periodu, potrebno im je skrenuti pažnju da se što je pre moguće jave svom lekaru radi konsultacija i savetovanja.

*Za dodatne kopije Vodiča za zdravstvene radnike koji propisuju lek i Vodiča za pacijente možete se obratiti medicinskom osoblju kompanije Merck na e-mail adresu [merck@merck.rs](mailto:merck@merck.rs) ili telefonom na (011) 2175 761. Vodiči su dostupni i na internet stranici Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs))*