

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

МАВЕНКЛАД 10 mg, таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 10 mg кладрибин (cladribine).

Ексципиенси со познато дејство

Секоја таблета содржи 64 mg сорбитол.

За целосна листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Бела, округла, биконвексна таблета со дијаметар од 8.5 mm, изгравирана со "C" на едната страна и "10" на другата страна.



4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

МАВЕНКЛАД е индициран за лекување на возрасни пациенти со високо активна релапсна мултипла склероза (MS) како што е дефинирана врз основа на клинички испитувања или снимања (види дел 5.1)

4.2 Дозирање и начин на апликација

Терапијата со МАВЕНКЛАД треба да биде иницирана и набљудувана под контрола на лекар кој е искусен во лекување на мултипла склероза.

Дозирање

Препорачаната кумулативна доза на МАВЕНКЛАД е 3.5 mg/kg телесна тежина во текот на 2 години, која се администрира како еден тераписки циклус од 1.75 mg/kg годишно. Секој тераписки циклус се состои од 2 неделни тераписки циклуси, еден на почетокот на првиот месец и еден на почетокот од вториот месец од соодветната тераписка година.

Секој неделен тераписки циклус се состои од 4 или 5 дена во кои пациентот прима 10 mg до 20 mg (1 до 2 таблети), како единечна дневна доза, зависно од телесната тежина. За повеќе детали погледнете ги Табелите 1 и 2, подолу.

По завршувањето на 2 тераписки циклуси, не е потребна понатамошна терапија со кладрибин во годините 3 и 4 (види дел 5.1). Повторно започнување на терапијата по 4 години не е испитано.

Критериуми за започнување и продолжување на терапијата

Бројот на лимфоцити мора да е:

- Нормален пред започнување на третман со МАВЕНКЛАД во првата година.
- Најмалку 800 клетки/ mm^3 пред започнување на третман со МАВЕНКЛАД во втората година

Доколку е потребно, терапискиот курс за втората година може да се одложи до 6 месеци, за да се дозволи опоравување на лимфоцитите. Доколку ова опоравување трае подолго од 6 месеци, пациентот не треба да прима МАВЕНКЛАД повеќе.

Дистрибуција на доза

Дистрибуцијата на тоталната доза во тек на 2 години од терапијата е дадена во Табела 1. За некои рангови на телесна тежина, бројот на таблети може да се разликува од една недела на терапија до друга. Употребата на орален кладрибин кај пациенти кои се со помала телесна тежина од 40 kg не е испитана.

Табела 1. Доза на МАВЕНКЛАД по тераписка недела според телесна тежина на пациентот во секоја тераписка година

Ранг на телесна тежина kg	Доза во mg (број на таблети од 10 mg) по недела на терапија	
	Тераписка недела 1	Тераписка недела 2
40 до <50	40 mg (4 таблети)	40 mg (4 таблети)
50 до <60	50 mg (5 таблети)	50 mg (5 таблети)
60 до <70	60 mg (6 таблети)	60 mg (6 таблети)
70 до <80	70 mg (7 таблети)	70 mg (7 таблети)
80 до <90	80 mg (8 таблети)	70 mg (7 таблети)
90 до <100	90 mg (9 таблети)	80 mg (8 таблети)
100 до <110	100 mg (10 таблети)	90 mg (9 таблети)
110 и повеќе	100 mg (10 таблети)	100 mg (10 таблети)

Во табела 2 се прикажани вкупниот број на таблети по тераписка недела дистрибуирано по поединечни денови. Се препорачува дневните дози на кладрибин во секоја третманска недела да се земаат на интервали од 24 часа, или приближно во исто време секој ден. Доколку дневната доза се состои од две таблети, двете таблети се земаат заедно како една доза.

Табела 2. МАВЕНКЛАД 10 mg таблети по денови во неделата

Вкупен број на таблети по недела	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	Ден 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

Пропуштена доза треба да се земе штом ќе се сетите, истиот ден според распоредот на терапијата.

Пропуштената доза не смее да се зема заедно со следната доза, следниот ден. Во случај на пропуштена доза, пациентот треба да продолжи со дозата планирана за следниот ден и потоа да го зголеми бројот на денови за лекување во таа недела. Доколку се пропуштат два последователни денови, важи истото правило, и бројот на денови во терапевската недела се зголемува за два дена.

Истовремена употреба со други орални лекови

Се препорачува администрацијата на било кој друг орален медицински производ да се одвои од администрацијата на МАВЕНКЛАД за најмалку 3 часа за време на ограничениот број на денови за администрација на кладрибин (види дел 4.5)

Посебни популации

Бубрежни нарушувања

Не се изведени дедигирани студии кај пациенти со бубрежни нарушувања.

Кај пациенти со слаби бубрежни нарушувања (креатинин клиренс 60 до 89 mL/min), не се смета за потребно да се направи прилагодување на дозата (види дел 5.2).

Безбедноста и ефикасноста кај пациенти со умерени до сериозни бубрежни нарушувања не е утврдена. Според тоа МАВЕНКЛАД е контраиндициран кај овие пациенти (види дел 4.3).

Хепатални нарушувања

Не се изведени студии кај пациенти со хепатални нарушувања.

Иако важноста на хепаталните функции за елиминацијата на кладрибинот се смета за занемарлива (види дел 5.2), во одсуство на податоци, употребата на МАВЕНКЛАД не се препорачува кај пациенти со умерени до сериозни хепатални нарушувања (Child-Pugh оценка > 6).

Геријатриска популација

Клиничките студии со орален кладрибин во МС не вклучувале пациенти над 65 годишна возраст, според тоа не е познато дали тие би одговарале поинаку на терапијата од помладите пациенти.

Се препорачува претпазливост кога МАВЕНКЛАД се користи кај постари пациенти, земајќи ја во предвид и потенцијално зголемената фреквенција на намалена хепатална и бубрежна функција, конкомитантни заболувања и други медицински терапии кај оваа популација.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на МАВЕНКЛАД кај пациенти под 18 години старост не е утврдена. Нема достапни податоци.

Метод на администрација

МАВЕНКЛАД е наменет за орална употреба. Таблетите мора да се земаат со вода, и да се проголтаат без џвакање. Таблетите може да се земаат независно од внесот на храна.



Бидејќи таблетите не се обложени, тие мора да се проголтаат веднаш откако ќе се извадат од блистер-пакувањето и не смее да се оставаат изложени на површини или со нив да се ракува подолго време од тоа што е потребно за дозирање. Доколку таблетата се остави на површина, или доколку скршена или фрагментирана таблета се ослободи од блистерот, површината треба темелно да се измие. Рацете на пациентот мора да се суви кога ракува со таблетата, и темелно да се измијат по администрацијата.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или било кој друг ексципиент наведен во делот 6.1.

Инфекција со хуман имунодефицитен вирус (ХИВ).

Активна хронична инфекција (туберкулоза или хепатитис).

Иницијација на терапијата со кладрибин кај имунокомпримирани пациенти, вклучувајќи и пациенти кои во моментот примаат имуносупресивна или миелосупресивна терапија (види дел 4.5).

Активна малигна болест.

Умерено до сериозно бубрежно нарушување (креатинин клиренс $< 60 \text{ mL/min}$) (види дел 5.2).

Бременост и доење (види дел 4.6).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Хематолошко следење

Механизмот на дејство на кладрибин е тесно поврзан со намалување на бројот на лимфоцити. Дејството на бројот на лимфоцити е дозно-зависно. Намалување на неутрофили, црвени крвни клетки, хематокрит, хемоглобин или крвни плочки споредено со базните вредности е исто така забележано во клиничките студии, иако овие параметри вообичаено остануваат во рамките на нормалните граници.

Дополнителни хематолошки несакани реакции може да се очекуваат доколку кладрибин се администрира пред или истовремено со други супстанции кои влијаат на хематолошкиот профил (види дел 4.5).

Мора да се одреди бројот на лимфоцити:

- Пред започнување на терапијата со МАВЕНКЛАД во година 1,
- Пред започнување на терапијата со МАВЕНКЛАД во година 2,
- 2 и 6 месеци по започнување со терапијата во секоја терапевска година. Доколку бројот на лимфоцити е понизок од 500 клетки/mm^3 , треба активно да се следи се додека вредностите повторно не се зголемат.

За одлуки поврзани со терапијата кои се однесуваат на бројот на лимфоцити на пациентот, види дел 4.2 и под дел "Инфекции" погоре.

Инфекции

Кладрибин може да ја намали имунолошката одбрана на телото и може да ја зголеми веројатноста за појава на инфекции. ХИВ инфекција, активна туберкулоза и активен



хепатит мора да се исклучат пред започнување на терапијата со кладрибин (види дел 4.3).

Латентните инфекции може да се активираат, вклучувајќи ги и туберкулоза и хепатит. Според тоа мора да се изведе скрининг за латентни инфекции, особено за туберкулоза и хепатит В или С, пред започнување со терапијата во година 1 и година 2. Започнувањето на треман со МАВЕНКЛАД треба да се одложи додека инфекцијата не биде соодветно третирана.

Одложување на иницијацијата на кладрибин треба исто така да се земе во предвид кај пациенти со акутна инфекција се додека инфекцијата не биде во целост под контрола.

Особено внимание се препорачува кај пациенти кои немаат историја на изложеност на varicella zoster вирусот. Вакцинацијата на пациенти кои се негативни на антитела се препорачува пред започнувањето на терапијата со кладрибин. Започнувањето на терапијата со МАВЕНКЛАД треба да се одложи 4 до 6 недели за да се дозволи да се појави целосниот ефект на ваксината.

Појавата на herpes zoster била зголемена кај пациенти на кладрибин. Доколку бројот на лимфоцити падне под $200 \text{ клетки}/\text{mm}^3$, треба да се земе во предвид анти-херпес профилакса во согласност со локалната стандардна пракса за време на лимфопенија од 4-ти степен (види дел 4.8).

Пациентите со број на лимфоцити под $500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$, треба активно да се мониторираат за знаци и симптоми на инфекција, особено со herpes zoster. Доколку се јават такви знаци или симптоми, треба да се започне антиинфективна терапија според клиничките индикации. Прекинување или одложување на терапијата со МАВЕНКЛАД може да се земе во предвид, до соодветно разрешување на инфекцијата.

Случаи на прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (PML) се пријавени при апликација на парентерален кладрибин кај пациенти кои се третирани за леукемија на влакнести клетки со различен тераписки режим.

Во базата на податоци од клиничките испитувања за кладрибин кај МС (1.976 пациенти, 8.650 пациентски години) не е пријавен ни еден случај на PML. Сепак, основна снимка со магнетна резонанца (MRI) треба да се направи пред започнување со МАВЕНКЛАД (обично во рок од 3 месеци).

Малигни заболувања

При клиничките испитувања, појавата на малигни заболувања е забележана со поголема фреквенција кај пациентите третирани со кладрибин во споредба со пациентите кои примале плацебо (види дел 4.8).

МАВЕНКЛАД е контраиндициран кај МС пациенти со активни малигни заболувања (види дел 4.3). Треба да се изврши индивидуална проценка на односот корист-ризик пред иницијација на МАВЕНКЛАД кај пациенти со познати претходни малигни заболувања. Пациентите кои се третираат со МАВЕНКЛАД треба да се советуваат да ги следат стандардните водичи за скрининг за канцер.

Контрацепција

Пред започнување на терапијата и во година 1 и во година 2, жените со потенцијал за раѓање и мажите кои можат потенцијално да станат татковци треба да се советуваат



за потенцијалот за сериозен ризик за фетусот и потребата за ефективна контрацепција (види дел 4.6).

Жените со потенцијал за раѓање мора да превенираат бременост со употреба на ефективна контрацепција за време на терапијата со кладрибин и најмалку 6 месеци по последната доза (види дел 4.5).

Машките пациенти мора да превземат мерки на претпазливост за превенција на бременост кај нивните женски партнери за време на терапијата со кладрибин и најмалку 6 месеци по последната доза.

Трансфузии на крв

Кај пациенти на кои им е потребна трансфузија на крв, се препорачува ирадијација на клеточните крвни компоненти пред администрација за да се спречи трансфузионо-поврзано-дарител-против-домакин-заболување. Се препорачува консултација со хематолог.

Префрлување на и од терапија со кладрибин

Кај пациенти кои претходно биле третирани со имуномодулаторни или имunosупресивни медицински производи начинот на дејство и траењето на ефектот на другите медицински производи треба да се земе во предвид пред започнување на терапијата со МАВЕНКЛАД. Потенцијалниот аддитивен ефект на имунолошкиот систем треба исто така да се земе во предвид кога такви медицински производи се користат после терапијата со МАВЕНКЛАД (види дел 4.5).

Кога се прави префрлање од друг МС медицински производ, треба да се изврши базично снимање со магнетна резонанца (види под дел "Инфекции" погоре).

Хепатални нарушувања

Иако важноста на хепаталните функции за елиминацијата на кладрибин се смета за занемарлива (види дел 5.2), во одсуство на податоци, употребата на МАВЕНКЛАД не се препорачува кај пациенти со умерени до сериозни хепатални нарушувања (Child-Pugh оценка >6) (види дел 4.2).

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

МАВЕНКЛАД содржи хидроксипропилбетадекс, кој може да формира комплекси со други лекови, потенцијално доведувајќи до зголемување на биорасположливоста на таквите производи (особено медицински производи со ниска растворливост). Затоа се препорачува администрирањето на било кој орален медицински производ да биде разделено од администрацијата на МАВЕНКЛАД со најмалку 3 часа за време на ограничениот број на денови на администрација на кладрибин.

Имуносупресивни медицински производи

Започнувањето на терапијата со кладрибин е контраиндицирано кај имунокомпримирани пациенти, вклучувајќи пациенти кои во моментот примаат имunosупресивна или мијелосупресивна терапија со на пр.: метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин или азатиоприн, или хронична употреба на кортикостероиди заради ризик од адитивен ефект на имунолошкиот систем (види дел 4.3).

Акутна краткотрајна терапија со системски кортикостероиди може да се администрира за време на терапијата со кладрибин.

Други медицински производи за модифицирање на болеста

Употребата на МАВЕНКЛАД со интерферон бета резултира со зголемен ризик од лимфопенија. Безбедноста и ефикасноста на МАВЕНКЛАД во комбинација со други терапии за модифицирање на болеста за МС не се утврдени. Истовремената употреба не се препорачува.

Хематотоксични медицински производи

Заради кладрибин-индуцираното намалување на бројот на лимфоцити, може да се очекуваат адитивни хематолошки несакани реакции доколку кладрибин се администрира пред или истовремено со други супстанции кои влијаат на хематолошкиот профил (пр. карбамазепин). Се препорачува внимателно мониторирање на хематолошките параметри во такви случаи.

Живи или живи атенуирани вакцини

Терапијата со МАВЕНКЛАД не треба да се започнува најмалку 4 до 6 недели после вакцинирање со живи или атенуирани живи вакцини заради ризикот од активна инфекција од вакцината. Вакцинирањето со живи или атенуирани живи вакцини треба да се избегнува за време на и после терапијата со кладрибин се додека бројот на белите крвни клетки на пациентот не дојде во нормалните граници.

Потентни ENT1, CNT3 и BCRP транспортер инхибитори

На ниво на абсорпција на кладрибин, единствената можна интеракција од клиничко значење се чини дека е протеинот на резистенција на канцер на градите (BCRP или ABCG2). Инхибицијата на BCRP во гастроинтестиналниот тракт може да ги зголеми оралната биорасположливост и системска изложеност на кладрибин. Познатите BCRP инхибитори кои можат да ја променат фармакокинетиката на BCRP супстратите за 20% *in vivo* го вклучуваат елтромбопаг.

In vitro студиите индицираат дека кладрибин е супстрат за еквilibративни нуклеозиди (ENT 1) и концентративни нуклеозиди (CNT 3) транспортни протеини. Соодветно биорасположливоста, интрацелуларната дистрибуција и бубрежната елиминација на кладрибин може теоретски да биде променета од потентни ENT1 и CNT3 транспорт инхибитори како дилазеп, нифедипин, нимодипин, цилостазол, сулиндак или резерпин. Сепак крајниот ефект во смисла на потенцијални измени на изложеноста на кладрибин се тешки за предвидување.

Иако клиничката значајност на таквите интеракции е непозната, се препорачува да се избегнува ко-администрација на потентни ENT1, CNT3 или BCRP инхибитори во тек на 4-5 денови на терапијата со кладрибин. Доколку тоа не е возможно, треба да се земе во предвид одбирање на алтернативни конкомитантни медицински производи кои немаат или имаат минимални ENT1, CNT3 или BCRP транспортер инхибирачки својства. Доколку и тоа не е возможно, се препорачува намалување на дозата до минималната задолжителна доза од медицинските производи кои ги содржат овие соединенија, одвојување на времето на администрација и внимателно мониторирање на пациентите.

Потентни BCRP и P-гр транспортер индуктори

Ефектот на потентните индуктори на ефлуксните транспортери BCRP и P-гликопротеин (P-гр) на биорасположливоста и диспозицијата на кладрибин не се формално проучувани. Можно намалување на изложеноста на кладрибин треба да се

земе во предвид доколку се ко-администрираат потентни BCRP(пр.кортикостероиди) или P-гр (пр. рифампицин, кантарион) транспортер индуктори.

Хормонални контрацептиви

Во моментот не е познато дали кладрибин може да ја намали ефективността на системски дејствуваачки хормонални контрацептиви. Затоа жени кои користат системски дејствуваачки хормонални контрацептиви треба дополнително да користат и бариерна метода за време на терапијата со кладрибин и најмалку 4 недели после последната доза во секоја тераписка година (види дел 4.6).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Контрацепција кај мажи и жени

Пред започнување на терапијата и во година 1 и во година 2, жените со потенцијал за раѓање и мажите кои би можеле да станат татковци треба да се советуваат за потенцијалот за сериозен ризик за фетусот и потребата за ефективна контрацепција. Кај жените со потенцијал за раѓање, бременоста мора да се исклучи пред започнување на терапијата со МАВЕНКЛАД и во година 1 и во година 2, и бременоста треба да се превенира со користење на ефективна контрацепција за време на терапијата со кладрибин и најмалку 6 месеци по последната доза. Жените кои користат системски дејствуваачки хормонални контрацептиви треба дополнително да користат и бариерна метода за време на терапијата со кладрибин и најмалку 4 недели после последната доза во секоја тераписка година(види дел 4.5). Жените кои ќе забременат за време на терапија со МАВЕНКЛАД треба да го прекинат лекувањето. Бидејќи кладрибинот ја попречува синтезата на ДНК, може да се очекуваат несакани дејства на хуманата гаметогенеза (види дел 5.3). Според тоа и машките пациенти мора да превземат мерки да превенираат бременост кај нивната партнерка за време на терапијата со кладрибин и најмалку 6 месеци по последната доза.

Бременост

Врз основа на искуството на луѓе со други супстанции кои ја инхибираат ДНК синтезата, кладрибин може да предизвика вродени малформации ако се администрира за време на бременост. Студиите изведени на животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3).

МАВЕНКЛАД е контраиндициран кај бремени жени (види дел 4.3).

Доење

Не е познато дали кладрибин се излучува во мајчиното млеко. Заради неговиот потенцијал за сериозни несакани реакции кај доенчиња, доењето е контраиндицирано за време на терапијата со МАВЕНКЛАД и 1 недела после последната доза (види дел 4.3).

Плодност

При испитувања на глувци, не се покажале ефекти на плодноста или репродуктивната функција на потомците. Сепак ефекти на тестисите биле забележани кај глувци и мајмуни (види дел 5.3).

Бидејќи кладрибин интерферира при синтезата на ДНК, може да се очекуваат несакани дејства при хуманата гаметогенеза. Според тоа машките пациенти мора да

превземат мерки да превенираат бременост кај нивната партнерка за време на терапијата со кладрибин и најмалку 6 месеци по последната доза (види погоре).

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

МАВЕНКЛАД нема или има занемарливо влијание на способноста за управување со возило или машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Клинички најзначајни од несаканите дејства пријавени кај пациенти со МС кои примале кладрибин со препорачаната кумулативна доза од 3,5 mg/kg во тек на 2 години од клиничките студии биле лимфопенија и herpes zoster. Инциденцата на herpes zoster била повисока во периодот на лимфопенија од 3 или 4ти степен (<500 до 200 клетки/mm³ или <200 клетки/mm³) споредено со она време кога пациентите не искусувале лимфопенија од 3 или 4ти степен (види дел 4.4).

Листа на несакани реакции

Наведените несакани реакции во листата подолу се изведени од податоци од клинички студии за МС во кои кладрибин се користел како монотерапија со кумулативна доза од 3,5 mg/kg. Безбедносната база на податоци од овие студии опфаќа 923 пациенти.

Следните дефиниции се однесуваат на користената терминологија за фреквенција:

- Многу чести ($\geq 1/10$),
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- Помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$),
- Ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$),
- Многу ретки ($< 1/10.000$),
- Непозната фреквенција (не може да се процени од расположивите податоци)



Инфекции и инфестации

Чести: Орален херпес, дермален херпес зостер
Многу ретко: Туберкулоза (види дел 4.4.).

Нарушувања на крвниот и лимфниот систем

Многу чести: Лимфопенија
Чести: Намалување на бројот на неутрофили.

Нарушувања на кожата и подкожните ткива

Чести: Осип, алопеција

Опис на одбрани несакани реакции

Лимфопенија

Во клиничките студии 20 до 25% од пациентите третирани со кумулативна доза на кладрибин од 3,5 mg/kg во тек на 2 години како монотерапија развиле транзитна лимфопенија од 3ти или 4ти степен. Лимфопенија од 4ти степен била забележана кај

помалку од 1% од пациентите. Кај најголемиот дел од пациентите со лимфопенија од 3ти или 4ти степен истата се јавила 2 месеци после првата доза на кладрибин во секоја година (4.0% и 11.3% од пациентите со лимфопенија од 3ти степен во годината 1 и годината 2, 0% и).4% од пациентите со лимфопенија од 4ти степен во годините 1 и годината 2). Се очекува дека повеќето пациенти се опоравуваат до нормален број на лимфоцити или лимфопенија од 1-ви степен во рок од 9 месеци. За да се намали ризикот од сериозна лимфопенија, бројот на лимфоцити треба да се одреди пред, за време на и после терапијата со кладрибин (види дел 4.4) и строгите критериуми за иницијација и продолжување на терапијата со кладрибин мора да се следат (види дел 4.2).

Малигни заболувања

Во клиничките студии и долготрајното следење на пациентите лекувани со кумулативна доза на кладрибин од 3.5 mg/kg орален кладрибин, појавата на малигни заболувања биле забележани почесто кај пациенти лекувани со кладрибин (10 настани во 3414 пациентски години (0.29 појави на 100 пациентски години)) во споредба со пациенти кои примале плацебо (3 настани во 2,022 пациентски години (0,15 настани на 100 пациентски години)) (види дел 4.4.).

Пријавување на суспектни несакани реакции на лек

Пријавувањето на суспектни несакани реакции на лек по одобрувањето за промет на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ ризик за дадениот лек. Здравствените професионалци се молат да ги пријавуваат суспектните несакани реакции на лек преку националниот систем на пријавување.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1, 1000 Скопје) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Има ограничени искуства со предозирање со орален кладрибин. Познато е дека појавата на лимфопенија е дозно зависна (види дел 4.4 и 4.8).

Особено внимателно следење на хематолошките параметри се препорачува кај пациенти кои биле изложени на прекумерна доза на кладрибин.

Нема познат специфичен антидот за предозирање со кладрибин. Терапијата се состои од внимателно набљудување и започнување на соодветни супортивни мерки. Прекинувањето на терапијата со Мавенклад можеби ќе треба да се земе во предвид. Заради брзата и екстензивна клеточна и ткивна дистрибуција, не е веројатно со хемолиза да се елиминира кладрибинот до значаен степен.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: Селективни Имуносупресанти АТС код: L04AA40

Механизам на дејство

Кладрибин е нуклеозиден аналог на деоксиаденозин. Хлорната супституција на пуринскиот прстен го заштитува кладрибинот од деградација со аденозин деаминаза, зголемувајќи го времето на интраклеточно прстојување на кладрибин про-лекот. Последователна фосфорилација на кладрибинот до неговата активна трифосфатна форма, 2-хлордеоксиаденозин трифосфат (Cd-ATP) особено ефикасно се постигнува во лимфоцитите, што се должи на нивното конститутивно високо ниво на деоксцитидин киназа (DCK) и релативно ниско ниво на 5'-нуклетидаза (5'-NTase). Висок однос на DCK кон 5'-NTase е погоден за акумулација на Cd-ATP, правејќи ги лимфоцитите особено подложни на клеточна смрт. Како резултат на понизок однос на DCK/5'-NTase другите клетки деривати на коскената срцевина се помалку афектирани од лимфоцитите. DCK е ограничувачкиот ензим за брзината на конверзија на кладрибин про-лекот во неговата активна трифосфатна форма, што води до селективна деплеција на делливи и не-делливи Т и В клетки.

Примарниот механизам на дејство со индуцирање на апоптоза на Cd-ATP има директно и индиректно дејство на синтезата на ДНК и на митохондријалната функција. Кај клетките кои се делат, Cd-ATP интерферира при синтезата на ДНК преку инхибирање на рибонуклеотид редуктазата и компетиција за деоксиаденозин трифосфат за вградување во ДНК од ДНК полимеразите. Кај нормалните клетки кладрибин предизвикува прекини на ДНК во единични вериги, брзо истрошување на никотинамид аденин динуклеотид, АТР деплеција и клеточна смрт. Има докази дека кладрибин може исто така да предизвика директна каспаза-зависна и независна апоптоза преку ослободување на цитохром ц и апоптоза-индуцирачки фактор во цитосолот на не-делливи клетки.

Патологијата на МС вклучува комплексен тек на настани во кој различни типови на имуни клетки, вклучувајќи и автореактивни Т и В клетки играат клучна улога. Механизмот преку кој кладрибинот го изразува своето терапевтско дејство при МС не е целосно разјаснет но доминантно е преку дејството на В и Т лимфоцитите за кое се верува дека ја прекинува каскадата на имунолошки настани кои се централни при МС.

Варијациите во нивоата на експресија на DCK и 5'-NTase помеѓу имунолошките клеточни подтипови може да ја објасни разликата при сензитивноста на имунолошките клетки кон кладрибинот. Заради овие разлики во нивоата на експресија, клетките на вродениот имунолошки систем се помалку афектирани од клетките на адаптивниот имунолошки систем.

Фармакодинамички ефекти

Кладрибинот се покажал дека појавува долготрајни ефекти на преференцијално таргетирање на лимфоцити и автоимуниот процес вклучен во патофизиологијата на МС.

Низ студиите, кај најголемиот дел од пациентите се забележала лимфопенија од 3ти или 4ти степен (<500 до 200 клетки/ mm^3 или <200 клетки/ mm^3) 2 месеци по првата доза на кладрибин од секоја терапевска година, укажувајќи на временска празнина помеѓу плазматските концентрации на кладрибин и максималниот хематолошки ефект.

Низ клиничките студии, податоците за предложената кумулативна доза од $3,5 \text{ mg/kg}$ телесна тежина покажуваат постепено подобрување на средниот број на лимфоцити, се до нормалниот опсег по 84та недела од првата доза на кладрибин (приближно 30 недели после последната доза на кладрибин). Бројот на лимфоцити кај повеќе од 75% од пациентите се вратил во нормален опсег до 144-та недела од првата доза на кладрибин (приближно 90 недели после последната доза на кладрибин).

Терапијата со орален кладрибин доведува до брза редукција на циркулирачките CD4+ и CD8+ Тклетки. CD8+ Тклетките имаат помалку нагласено намалување и побрзо опоравување од CD4+ Тклетките, што се резултира со привремено намален однос на CD4 и CD8. Кладрибин ги редуцира и CD19+В клетките и CD16+/CD56+ природните клетки убијци, кои исто така се враќаат во нормала побрзо од CD4+ Т клетките.

Клиничка ефикасност и безбедност

Релапсно-ремитентна мултипла склероза

Ефикасноста и безбедноста на оралниот кладрибин се евалуирани во рандомизирана, двојно-заслепена, плацебо-контролирана клиничка студија (CLARITY) кај 1,326 пациенти со релапсно-ремитентна МС. Целите на студијата биле да се процени ефикасноста на кладрибинот наспроти плацебо во намалување на годишната стапка на релапси (ARR) (примарна крајна точка), намалување на прогресија на инвалидитет и намалување на активните лезии мерени со MRI.

Пациентите примале или плацебо (n=437) или кумулативна доза на кладрибин од 3,5 mg/kg (n=433) или 5,25mg/kg телесна тежина(n=456) во текот на 96 неделна студија (2 години) со 2 тераписки циклуси. Пациентите рандомизирани на кумулативна доза од 3,5 mg/kg примиле прв терапискициклус во недела 1 и недела 5 од првата година, и втор тераписки циклус во недела 1 и недела 5 од втората година.

Пациентите рандомизирани на кумулативна доза од 5,25 mg/kg примиле дополнителна терапија во 9 и 13 недела од првата година. Најголем дел од пациентите во плацебо групата (87,0%) и групата со кладрибин 3,5 mg/kg (91.9%) и 5,25 mg/kg (89.0%) ги завршиле сите 96 недели од студијата.

При изборот на пациенти се барало пациентите да имале најмалку 1 релапс во претходните 12 месеци. Во целосната популација на студијата, средната возраст била 39 години (во опсег од 18 до 65 години) и односот на жени кон мажи бил приближно 2:1. Средното траење на МС пред вклучувањето во студијата било 8.7 години, и средната базична невролошка онеспособеност според резултатот по Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) била 3.0 (во опсег од 0 до 6.0) низ сите тераписки групи.

Преку две третини од пациентите во студијата биле без искуство со лекови за модифицирање на болеста за лекување на МС (disease-modifying drug, DMDs). Останатите пациенти биле претходно лекувани или со интерферон бета-1а, интерферон бета-1б, глатирамер ацетат или натализумаб.

Пациенти со релапсно-ремитентна мултипла склероза кои примале кладрибин 3,5 mg/kg покажале статистички значајни подобрувања во годишната појава на релапси, односот на пациенти без релапси во тек на 96 недели, односот на пациенти без умерена попреченост во текот на 96 недели и временска до 3 месеци EDSS прогресија споредено со пациентите на плацебо (види Табела 3).

Табела 3. Клинички исходи на CLARITY студијата (96 недели)

Параметар	Плацебо (n=437)	Кладрибин кумулативна доза	
		3,5 mg/kg (n=433)	5,25 mg/kg (n=456)
Годишна стапка на релапси (95% CI)	0.33 (0.29, 0.38)	0.14* (0.12, 0.17)	0.15* (0.12, 0.17)
Релативна редукција		57,6%	54,5%

(кладрибин vs плацебо)			
Дел од пациенти без релапс повеќе од 96 недели	60,9%	79,7%	78,9%
Временска до 3 месеци EDSS прогресија, 10% (месеци)	10.8	13.6	13.6
Однос на ризик (95% CI)		0.67*(0.48,0.93) P=0.018	0.69*(0.49,0.96) P=0.026

* $p < 0,001$ споредено со плацебо

Дополнително, тераписката група од 3.5 mg/kg била статистички значително супериорна во однос на плацебо групата во однос на бројот и релативната редукција на T1 Gd+ лезии, активни T2 лезии и комбинирани уникатни лезии како што е покажано со МРИ снимки на мозокот во тек на целите 96 недели на студијата. Пациентите кои примале кладрибин споредени со плацебо тераписката група имале 86% релевантна редукција на средниот број на T1 Gd+ лезии (прилагоден среден број за кладрибин 3.5 mg/kg и плацебо групите е 0.12 и 0.91, соодветно), 73% релативна редукција на средниот број на активни T2 лезии (прилагоден среден број за кладрибин 3.5 mg/kg и плацебо групите е 0.38 и 1.43, соодветно) и 74% релативна редукција на средниот број на комбинирани уникатни лезии по пациент по скен (прилагоден среден број за кладрибин 3.5 mg/kg и плацебо групите е 0.43 и 1.72, соодветно) ($p < 0,001$ за сите 3 исходи на МРИ).

Post hoc анализа на време до 6 месеци потврдена EDSS прогресија резултирала со 47% намалување на ризикот од прогресија на инвалидитет кај групата која примала кладрибин од 3.5 mg/kg во споредба со плацебо (ризик однос – 0.53, 95% CI [0.36, 0.79], $p < 0.05$); кај плацебо групата 10 перцентилот бил постигнат за 245 дена, и не бил воопшто постигнат за време на периодот на студијата кај групата со кладрибин од 3.5 mg/kg.

Како што е прикажано во Табелата 3 погоре, повисоките кумулативни дози не дале дополнителна клинички значајна корист, но биле поврзани со повисока инциденца на ≥ 3 ти степен на лимфопенија (44.9% во групата 5.25 mg/kg наспроти 25.6% во групата 3.5 mg/kg).

Пациентите кои ја завршиле студијата CLARITY можеле да се вклучат во екстензии на CLARITY. Во овие студии екстензии, 806 пациенти примале или плацебо или кумулативна доза од 3.5 mg/kg (со режим сличен на тој користен во CLARITY) во текот на 96 недели од студијата. Примарната цел на оваа студија била безбедноста, додека крајните резултати од аспект на ефикасност биле експлоративни.

Големината на ефектот на намалување на фреквенцијата на релапси и намалување на инвалидитетот кај пациенти кои примале доза од 3.5 mg/kg во текот на 2 години, била одржана во годините 3 и 4 (види дел 4.2).

Ефикасност кај пациенти со висока активност на болеста

Post-hoc подгрупни анализи на ефикасноста биле изведени кај пациенти со висока активност на болест лекувани со орален кладрибин со препорачаната кумулативна доза од 3.5 mg/kg. Биле вклучени:

- Пациенти со 1 релапс во претходната година и најмалку една T1 Gd+ лезија или 9 или повеќе T2 лезии, додека биле на терапија со други DMD
- Пациенти со 2 или повеќе релапси во претходната година, без разлика дали биле третирани со DMD или не

Во анализите на податоците од CLARITY, бил забележан консистентен тераписки ефекти на бројот на релапси со годишна појава на релапси во ранг од 0.16 до 0.18 во групите кои примале кладрибин наспроти 0.47 до 0.50 кај плацебо групите ($p < 0.0001$). Споредено со вкупната популација поголем ефект бил забележан во време до 6 месеци кај одржаниот инвалидитет каде кладрибинот го намалил ризикот на прогресија на инвалидитетот за 82% (ризик однос – 0.18, 95%CI [0.07, 0.47]). Кај плацебо групата 10 перцентилот за прогресија на инвалидитетот бил постигнат помеѓу 16 и 23 недели, додека кај групите лекувани со кладрибин воопшто не бил постигнат за време на целата студијата.

Секундарно-прогресивна мултипла склероза со релапси

Студија за подршка на пациентите лекувани со кладрибин како дополние на интерферон-бета наспроти плацебо+интерферон-бета исто така вклучувала и ограничен број на пациенти со секундарна прогресивна МС (26 пациенти). Кај овие пациенти терапијата со кладрибин 3.5 mg/kg резултирал со намалување на годишната стапка на релапси споредено со плацебо групата (0.03 наспроти 0.30, ризик однос: 0.11, $p < 0.05$). Немало разлики во годишната стапка на релапси помеѓу пациенти со релапно-ремитирачка МС и пациенти со секундарна прогресивна МС со релапси. Во ни една од подгрупите не можело да биде прикажано влијанието на прогресија на инвалидитетот.

Пациенти со секундарна прогресивна МС биле исклучени од студијата CLARITY. Сепак post-hoc анализа на мешана кохорта вклучувајќи пациенти од CLARITY и ONWARD, дефинирани со основен EDSS резултат ≥ 3.5 како замена за секундарна прогресивна МС, покажала слично намалување на годишната стапка на релапси како кај пациенти со EDDS резултат под 3.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја отфрли обврската да се поднесат резултати од студии на МАВЕНКЛАД кај сите подгрупи на педијатриската популација за мултиплекс склероза (види дел 4.2 за информации за педијатриската употреба).

5.2 Фармакокинетички својства

Кладрибинот е про-лек кој треба да се фосфорилира интраклеточно за да стане биолошки активен. Фармакокинетиката на кладрибинот била проучувана после орална и интравенозна администрација кај пациенти со МС и пациенти со малигни заболувања, како и in vitro системи.

Абсорпција

По орална администрација, кладрибин лесно се абсорбира. Администрацијата на 10 mg кладрибин резултирало со средна вредност за кладрибин од C_{max} во опсег од 22 до 29 ng/ml и соодветна средна AUC во опсег од 80 до 101 ng*h/ml (Аритметички пресметки од различни студии).

Кога оралниот кладрибин се давал во состојба на гладно средното T_{max} било 0,5 часа (опсег 0,5 до 1,5 часа). Кога се давал со оброк богат со масти, абсорпцијата на



кладрибин била одложена (средно T_{max} 1,5 часа, опсег 1 до 3 часа) и St_{max} било намалено за 29% (според геометриска проценка), додека AUC останува непроменето. Биорасположливоста на 10 mg орален кладрибин била приближно 40%.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција е голем, што укажува на екстензивна ткивна дистрибуција и интрацелуларно примање. Студиите покажале среден волумен на дистрибуција на кладрибин во опсег од 480 до 490 L. Врзувањето за плазматските протеини на кладрибин е 20% и е независно од концентрацијата во плазма.

Дистрибуцијата на кладрибин преку клеточните мембрани е олеснето од разни транспортни протеини вклучувајќи ги и ENT1, CNT3 и BCRP.

In-vitro студиите укажуваат дека протокот на кладрибин е само минимално поврзан со P-гр. Клиничко значајни интеракции со инхибитори на P-гр не се очекуваат. Потенцијалните последици од индукција на P-гр на биорасположливоста на кладрибин не се формално проучени.

In vitro студиите покажуваат занемарливо превземање преку транспортери на кладрибин во човечки хепатоцити.

Кладрибин има потенцијал да ја премине крвно-мозочната бариера. Мала студија кај пациенти со канцер покажала однос на концентрација во цереброспинална течност/плазма од приближно 0.25.

Кладрибин и/или неговите форфорилирани метаболити значително се акумулираат и задржуваат во човечките лимфоцити. При In vitro ипитувања, односот на интранаспроти- екстрацелуларната акумулација бил околу 30 спрема 40 пати 1 час после изложувањето на кладрибин.

Биотрансформација

Метаболизмот на кладрибин бил проучуван кај пациенти со MC после администрација на единечна таблета од 10 mg и единечна интравенозна доза од 3 mg. После и двата начина на администрација, орална и интравенозна, родителското соединеније кладрибин било главната компонента присутна во плазма и урина. Метаболитот 2-хлороаденин бил минорен метаболит присутен во плазма и урина, на кој се должи само $\leq 3\%$ од изложеното ниво на плазма родителско соединеније после орална администрација. Само траги од други метаболити можеле да се најдат во плазма и урина.

Во хепатални in vitro системи, занемарливо метаболизирање на кладрибин било забележано (најмалку 90% бил непроменет кладрибин).

Кладрибинот не е релевантен супстрат за цитохром P450 ензимите и не покажува значителен потенцијал да делува како инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Инхибицијата на овие ензими или генетички полиморфизми (пр. CYP2D6, CYP2C9 или CYP2C19) не се очекува да резултира со клинички значајни ефекти на фармакокинетиката на кладрибин или неговата изложеност. Кладрибинот нема клинички значајен индуктивен ефект на CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 ензими.

После навлегување во целните клетки, кладрибинот се фосфорилира до кладрибин монофосфат (Cd-AMP) преку DCK (исто така со деоксигванозин киназа во митохондриите). Cd-AMP понатаму се фосфорилира до кладрибин дифосфат (Cd-ADP) и кладрибин трифосфат (Cd-ATP). Дефосфорилацијата и деактивацијата на Cd-

AMP е катализирана од цитоплазматската 5'-NTаза. Во студија на интрацелуларната фармакокинетика на Cd-ADP и Cd-ATP кај пациенти со хронична мујелогенозна леукемија, нивоата на Cd-ATP биле приближно половина од нивоата на Cd-AMP.

Интрацелуларниот полуживот на Cd-AMP бил 15 часа. Интрацелуларниот полуживот на Cd-ATP бил 10 часа.

Елиминација

Врз основа на податоци за фармакокинетика од збирната популација од повеќе различни студии, средните вредности за елиминација биле 22.2 L/h за ренален клиренс и 23.4 L/h за не-ренален клиренс. Реналниот клиренс ја надминал брзината на гломеруларна филтрација, што укажува на активна ренално тубуларна секреција на кладрибин.

Не-реналниот дел од елиминацијата на кладрибин (приближно 50%) се состои од занемарлива хепатална метаболизација и екстензивна интрацелуларна дистрибуција и заробување на активниот кладрибин (Cd-ATP) во интрацелуларните оддели на таргетираните клетки (пр. Лимфоцити) и последователна елиминација на интрацелуларниот Cd-ATP во согласност со животниот циклус и елиминациониот пат на овие клетки.

Проценетиот терминален полу-живот за типичен пациент од популациската фармакокинетичка анализа е приближно 1 ден. Тоа не резултира со акумулација на лекот по дозирање еднаш дневно, бидејќи овој полуживот се однесува на само мал дел од AUC.

Зависност на доза и време

По орална администрација на кладрибин во дозиран опсег од 3 до 20 mg, C_{max} и AUC се зголемувале на дозно-пропорционален начин, што сугерира дека на апсорпцијата не влијаат процесите кои се ограничени со брзина или капацитет, се до дозата од 20 mg орално.

Нема забележано значајна акумулација на концентрација на кладрибин во плазма по повторени дози. Нема индикација дека фармакокинетиката на кладрибин може да се промени на временско-зависен начин после повторена администрација.

Специјални популации

Не се изведени студии за да се процени фармакокинетиката на кладрибин кај геријатриски или педијатриски пациенти со MC, ниту кај субјекти со ренални или хепатални нарушувања.

Популациската кинетичка анализа не покажува ефект од разлика во возраст (опсег 18 до 65 години) или пол на фармакокинетиката на кладрибин.

Бубрежни нарушувања

Реналниот клиренс на кладрибинот се покажало дека е зависен од креатининскиот клиренс. Базирано на популациската фармакокинетичка анализа која вклучува пациенти со нормална бубрежна функција и со слаби бубрежни нарушувања, тоталниот клиренс кај пациентите со слаби бубрежни нарушувања (CL_{CR} = 60 mL/min.) се очекува да се намали умерено, што води до зголемување на изложеноста од 25%.



Хепатални нарушувања

Улогата на хепаталните функции за елиминацијата на кладрибинот се смета за занемарлива.

Фармокинетички интеракции

Студија за интеракција на лековите кај пациенти со МС покажала дека нема промена на биорасположливоста на 10 mg кладрибин при истовремена апликација со пантопразол.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Не-клиничките безбедносни фармаколошки и токсиколошки проценки на кладрибин кај животински модели релевантни за проценка на безбедноста на кладрибинот не покажале значителни резултати освен оние предвидени со фармаколошкиот механизам на кладрибин. Примарните таргетни органи идентификувани во токсиколошки студии со повеќекратно дозирање по парентерален пат (интравенозно или субкутано) со траење до 1 година кај глувци и мајмуни, биле лимфниот и хематопетскиот систем. Другите целни органи после подолга администрација (14 циклуси) со кладрибин кај мајмуни со субкутана апликација биле бубрезите (кариомегалија на реналниот тубуларен епител), адреналните жлезди (атрофија на кортексот и намалена вакуолизација), гастроинтестиналниот тракт (атрофија на мукозата) и тестисите. Ефекти на бубрезите биле исто така забележани кај глувци.

Мутагеност

Кладрибинот се инкорпорира во низите на ДНК и инхибира ДНК синтеза и репарирање. Кладрибинот не индуцира генетска мутација кај бактериски клетки или клетки на цицачи, но се покажал како кластогенски предизвикувајќи хромозомално оштетување во клетки на цицачи *in vitro* при концентрации кои биле 17 пати над очекуваното клиничко C_{max} . *In vivo* кластогеничноста кај глувци била детектирана од 10 mg/kg, што било најниската доза што била тестирана.

Канцерогеност

Канцерогенскиот потенцијал на кладрибин бил проценет во долгорочна 22-месечна студија со субкутана администрација кај глувци и краткорочна 26-неделна студија преку орална рута кај трансгенски глуви.

- Во долгорочната студија за канцерогеност кај глувци, највисоката доза била 10 mg/kg, која може да се види дека е генотоксична во студија на микронуклеуси на глувци (еквивалентно на приближно 16 пати очекуваната човечка изложеност во AUC кај пациенти кои примаат максимална дневна доза од 20 mg кладрибин). Нема зголемена инциденца на лимфопрлиферативни нарушувања или други типови на тумори (освен тумори на Хардеријанови жлезди, доминатно аденоми) кај глувци. Туморите на Хардеријанови жлезди не се смета дека имаат клиничка значајност, бидејќи луѓето немаат споредливи анатомски структури.
- Во краткорочната студија на канцерогеност кај Tg rasH2 глувци, не се пријавени кладрибин-поврзани зголемувања на инциденцата на лимфопрлиферативни нарушувања или други тумори, при ниедна од испитуваните дози до 30 mg/kg на ден (еквивалентно на приближно 25 пати очекуваната човечка изложеност во AUC кај пациенти кои примаат максимална дневна доза од 20 mg кладрибин)

Кладрибинот бил исто така испитуван со 1-годишна студија на мајмуни преку субкутана рута. Не се забележани зголемувања на инциденцата на лимфопролиферативни нарушувања или други тумори во ова студија.

Иако кладрибинот може да има потенцијал за генотоксичност, долгорочните податоци кај глувци и мајмуни не покажуваат никакви докази за релевантен ризик за канцерогеност кај луѓе.

Репродуктивна токсичност

Иако немало ефекти на женската плодност и репродуктивните функции и општиот статус на потомците, кладрибинот се покажал како ембриолетален кога се администрирал кај бремени глувци, и соединението било тератогено кај глувци (и после терапија само на мажјаците) и кај зајаци. Забележаните ембриолетални и тератогени ефекти се во согласност со фармаколошкиот механизам на кладрибин. Во студија на плодност на глувци мажјац, забелжани се фетуси со малформации со агенеза на делови од дисталните краци, хумерусот и/или фемурот. Инциденцата на афектираните глувчешки фетуси во оваа студија била во ист ранг со спонтаната инциденца на амелија и фокомелија во овој вид на глувци. Сепак, земајќи ја во предвид генотоксичноста на кладрибинот, ефектите пренесени преку мажјаците поврзани со потенцијални генетски промени кај диференцирана сперма не можат да се исклучат.

Кладрибинот не влијаел на плодноста на мажјаците глувци, но се забележани ефекти на тестисите, како намалена тежина на тестисите и зголемен број на неподвижни сперматозоиди. Тестикуларна дегенерација и реверзибилно намалување на сперматозоидите со рапидно прогресивна подвижност биле исто така забележани кај мајмуни. Хистолошки, тестикуларната дегенерација била забележана само кај 1 мажјак мајмун при 1-годишната субкутана студија на токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

Хидроксипропилбетадекс(2-хидроксипропил- β -циклодекстрин)
Сорбитол
Магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилија

Не е апликативно.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Природа и содржина на пакување

Ориентиран полиамид (OPA)/ алуминиум (Al)/ поливинил хлорид (PVC) – алуминиум (Al) блистер, запечатен во картонски пакет и фиксирано во надворешна картонска кутија со заштита за деца.



Големина на пакување: 1,4,5,6,7 или 8 таблети.

Не сите големини на пакување може да се достапни на пазарот.

6.6 Специјални предупредувања за отстранување и ракување

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалната регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ВАРУС дооел
Скупи, бр. 57
1000 Скопје
Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

МАВЕНКЛАД 10 mg, 1 таблета/пакување: 11-7133/2 од 25.09.2018

МАВЕНКЛАД 10 mg, 4 таблети/пакување: 11-7132/2 од 25.09.2018

МАВЕНКЛАД 10 mg, 6 таблети/пакување: 11-7131/2 од 25.09.2018

9. ДАТА НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ /ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ

25.09.2018

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2020

