

# European experience of cladribine tablets in elderly patients with multiple sclerosis: Could it be the last treatment?

Multiple Sclerosis Journal—  
Experimental, Translational  
and Clinical

January–March 2025, 1–5

DOI: 10.1177/  
20552173251321810

© The Author(s), 2025.  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-  
permissions

Jérôme de Seze , Chiara Zecca , Giovanni Castelnovo, Xavier Ayrygnac , Patrick Vermersch, Claudio Gobbi , Giulia Mallucci, Clarisse Carra-Dallière , Pierre Labauge, Kévin Bigaut , Laurent Kremer, Nicolas Collongues , Livia Lanotte, Eric Thouvenot , Christine Ernon, Dominique Dive

## Abstract

**Background:** Recent studies support the need for early and intensive disease-modifying treatment (DMT) for patients with multiple sclerosis (PWMS). Abrupt DMT withdrawal may risk disease reactivation. Recent studies showed that MS disease activity was not rare after DMT withdrawal for PWMS aged >45/55 y. Immune reconstitution therapy (IRT) with cladribine tablets (CladT), may be an option for older PWMS who wish to stop DMT.

**Objective:** We retrospectively analysed PWMS aged >45 y who initiated CladT in 6 MS centers in Europe.

**Results:** One hundred and twenty nine PWMS (95 women/34 men, mean age 55.0 +/-7.5y initiated CladT; 83 (64.3%) previously received platform DMT, 35 (27.2%) previously received high efficacy DMT and 11 (8.5%) received CladT as a 1<sup>st</sup> DMT due to a late onset of MS or to a delayed therapy decision. Mean follow-up was 2.4 y (1–5) on CladT. Only three patient experienced 4 relapses. The first one had 2 relapses after switching from fingolimod with a 2-month interval between treatments. The 2 remaining were naïve patients that had a relapse between the 2 courses of CladT.

**Conclusion:** Last/exit therapy with CladT seems to avoid MS disease reactivation in older PWMS and may be an interesting alternative solution to continue immunosuppression/immunomodulation.

**Keywords:** multiple sclerosis, cladribine, exit therapy

Date received: 12 December 2024; accepted: 3 February 2025

## Introduction

Recent clinical studies support the need for early and intensive disease-modifying treatment (DMT) for patients with multiple sclerosis (PWMS).<sup>1,2</sup> However, a lot of patients are still receiving DMT even after 50–60 years of age. Abrupt DMT withdrawal may increase the risk of disease reactivation. Recent studies showed that MS disease activity was not rare after DMT withdrawal in PWMS aged >45–55 years.<sup>3–7</sup> This risk is estimated to be around 10% to 25% in patients with platform therapies (PLT),<sup>3,4</sup> but increase to at least 30–40% in patients treated with high efficacy treatments (HET) and especially with lymphocyte sequestration drugs such as sphingosine 1 phosphate (S1P) inhibitors and natalizumab.<sup>5</sup> Some dramatic

rebound effects have also been reported after withdrawal of the latter types of HET.<sup>6,7</sup>

Immune reconstitution therapy (IRT) with cladribine tablets (CladT) can provide suppression of MS disease activity and is usually well tolerated. It could therefore represent an option for older PWMS who wish to stop DMT, the aim being 1) to avoid a reactivation or rebound of the disease; 2) to avoid the need for continuous immunosuppression.

The aim of this study was to report on the evolution of the disease in a cohort of European PWMS aged over 45 years at the time of treatment with CladT.

Correspondence to:  
Jerome de Seze, Hopital  
Hautepierre, CHU de  
Strasbourg, 67098  
Strasbourg Cedex,  
Strasbourg, France.  
Email: [jerome.de.seze@chru-strasbourg.fr](mailto:jerome.de.seze@chru-strasbourg.fr)

Jérôme de Seze,  
Department of Neurology,  
CHU de Strasbourg,  
Strasbourg, France

Chiara Zecca,  
Multiple Sclerosis Center,  
Neurocenter of Southern  
Switzerland, EOC, Lugano,  
Switzerland  
Faculty of biomedical  
Sciences, Università della  
Svizzera Italiana, Lugano,  
Switzerland



**Giovanni Castelnovo**,  
Department of Neurology,  
CHU Nîmes, Montpellier  
University, Montpellier,  
France

**Xavier Ayrignac**,  
CHU Montpellier,  
Montpellier, France

**Patrick Vermersch**,  
Univ. Lille, Inserm U1172  
LiNCog, CHU Lille, FHU  
Précise, Lille, France

**Claudio Gobbi**,  
Multiple Sclerosis Center,  
Neurocenter of Southern  
Switzerland, EOC, Lugano,  
Switzerland  
Faculty of biomedical  
Sciences, Università della  
Svizzera Italiana, Lugano,  
Switzerland

**Giulia Mallucci**,  
Multiple Sclerosis Center,  
Neurocenter of Southern  
Switzerland, EOC, Lugano,  
Switzerland

**Clarisse Carra-Dallièrè**,  
CHU Montpellier,  
Montpellier, France

**Pierre Labauge**,  
CHU Montpellier,  
Montpellier, France

**Kévin Bigaut**,  
Department of Neurology,  
CHU de Strasbourg,  
Strasbourg, France

**Laurent Kremer**,  
Department of Neurology,  
CHU de Strasbourg,  
Strasbourg, France

**Nicolas Collongues**,  
Department of Neurology,  
CHU de Strasbourg,  
Strasbourg, France  
Center for Clinical  
Investigation, INSERM  
U1434, Strasbourg, France  
Department of Pharmacology,  
Addictology, Toxicology, and  
Therapeutics, Strasbourg  
University, Strasbourg, France

**Livia Lanotte**,  
Department of Neurology,  
CHU de Strasbourg,  
Strasbourg, France

**Eric Thouvenot**,  
Department of Neurology,  
CHU Nîmes, Montpellier  
University, Montpellier,  
France  
Institut de Génétique  
Fonctionnelle, Univ.  
Montpellier, CNRS,  
INSERM, Montpellier, France

**Christine Ernon**,  
Department of Neurology,  
CHU de Liège, Liège,  
Belgium

**Dominique Dive**,  
Department of Neurology,  
CHU de Liège, Liège,  
Belgium

## Methods

We retrospectively analyzed all PWMS aged >45 years who initiated CladT before the end of 2023 in 6 European MS centers. Inclusion criteria were relapsing remitting patients older than 45 years-old with a stabilized disease on both inflammatory (clinical and MRI) and progression parameters encompassing non evidence of disease activity (NEDA) criteria. A few number of patients had a relatively high EDSS score (5.5–6.5) but were still considered on a relapsing remitting phase by the clinician and were included as they were stable from the 2 previous years without progression. Patients' clinical parameters analyzed were: age, sex, disease duration, last treatment used before CladT (if any), time duration between stopping the last treatment and CladT, retreatment with CladT, or switch to another treatment during the follow-up period. We analyzed the occurrence of a relapse, Expanded Disability Status Scale (EDSS) score at baseline, during the treatment, and at last follow-up. Disease progression was defined as an EDSS worsening of at least 1 point for patients with an EDSS score <5.5 and at least 0.5 points in patients with an EDSS score ≥5.5. MRI data were evaluated 3–6 months after CladT initiation (MRI rebaseline) and annually during the follow-up.

## Results (table)

129 PWMS (95 women/34 men; mean age, 55.0 ± 7.5 years) initiated CladT; 83 (64.3%) had previously received PLT (interferon beta n = 19, teriflunomide n = 37, dimethyl fumarate n = 8, glatiramer acetate n = 19), 35 (27.2%) had previously received HET (SIP inhibitors n = 17, monoclonal anti-CD20 antibodies n = 12, natalizumab n = 5, alemtuzumab n = 1), and 11 (8.5%) received CladT as a first DMT in the context of late onset MS.

The prior HET and PLT groups were similar in terms of mean age (54.9 ± 7.9 years and 55.4 ± 7.4 years, respectively, p = 0.77), mean MS disease duration (18.6 ± 9.1 years and 17.8 ± 8.0 years, respectively, p = 0.66), and median EDSS score at CladT initiation (3.5 [range 2.0–6.0] and 2.5 [range 2.0–4.0] respectively, p = 0.08). Patients who initiated CladT as the first DMT had a similar mean age at baseline (52.3 ± 7.4 years, p = 0.18) compared with other groups but had a shorter mean disease duration (6.0 ± 11.2 years, p < 0.001) and a lower median EDSS score (2.25 [range 2.0–3.38], p = 0.03) (see Table 1). The mean time between the end of the previous treatment and CladT was 24 ± 7.1 days for all DMT excepted anti-CD20 and Alemtuzumab. For anti

CD20 the interval was 9.2 ± 3.5 months and for the only patient previously treated with Alemtuzumab the interval was 3.4 years.

Mean follow-up on CladT was 2.42 ± 1.5 years. During this period, three patients experienced a total of four relapses: one patient had two relapses after switching from fingolimod with a two-month wash-out period and the other two were prior treatment-naïve patients that had a relapse between the two courses of CladT.

MRI data showed reactivation on rebaseline MRI at month 6 (new T2 lesions) in three patients only, one that switched from fingolimod (the same patient that experienced two relapses) and 2 prior treatment-naïve patients during the first year of the disease.

Eleven patients (8.5%) had EDSS progression (all without relapses). Four of the patients have previously been treated with anti-CD20 and had a median baseline EDSS score of 6.0, suggesting a progressive phenotype at CladT initiation.

Seven PWMS received additional treatment following the 2 courses of CladT: four received a further course of CladT (two due to MRI reactivation; two due to EDSS progression), two received ofatumumab (EDSS progression and MS relapse, respectively), and one received siponimod (EDSS progression).

## Discussion

Our case series demonstrates a very good response to CladT, used as an exit therapy, in PWMS older than 45 years. This strategy seems to protect from any inflammatory reactivation of the disease whatever the type of prior treatment (PLT or HET). The only three patients with disease reactivation were two naïve patient during the first year of CladT treatment and one patient who switched from fingolimod with a two-month interval. The two naïve patients did not have any clinical relapses and continued the treatment.

Some patients (9.3%) had disability progression. These patients had a mean baseline EDSS score of 5.04 compared to a mean score of 2.01 in the remainder of the study population, which suggests that they may already have had a silent MS progression at CladT initiation. This is in line with studies showing that immune reconstitution strategies such as alemtuzumab or blood and marrow transplantation are not the best treatment option for secondary progressive forms of MS.<sup>8,9</sup>

**Table 1.** Demographical and clinical data from MS patients treated with cladribine as an exit therapy.

Treatment Type	No. of Patients	Sex Ratio (%W)	Mean (SD) Age at CladT Initiation, y	Mean (SD) Disease Duration, y	Median [IQR] EDSS score	No. (%) of patients with disease reactivations on CladT (Clinical and/or MRI)	No. (%) of Patients with Disease Progression
INF	N = 19	43%	56.6 (6.67)	18.4 (5.29)	2.5 [2.0; 3.75]	0 (0%)	1 (5.2%)
GA	N = 19	78.9%	53.6 (7.43)	14.8 (7.86)	2.50 [1.0; 5.5]	0 (0%)	3 (15.7%)
TER	N = 37	78.6%	56.3 (7.84)	19.6 (9.33)	3.0 [2.0; 4.0]	0 (0%)	0 (0%)
DMF	N = 8	66.6%	52.8 (6.11)	15.4 (5.58)	2.5 [2.0; 3.0]	0 (0%)	1 (0%)
TOTAL PLT	<b>N = 83</b>	<b>65.1%</b>	<b>55.4 (7.35)</b>	<b>17.8 (8.03)</b>	<b>2.5 [2.0; 4.0]</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>5 (6.0%)</b>
SIPi	N = 17	82.4%	56.4 (8.54)	19.0 (8.10)	2.5 [2.0; 4.75]	1 (5.9%) clinical and MRI	2 (11.8%)
Anti-CD20	N = 12	66.6%	53.7 (7.76)	18.4 (11.7)	6.0 [5.25; 6.62]	0 (0%)	4 (33.3%)
NTZ	N = 5	100%	53.8 (7.68)	16.6 (6.75)	2.0 [2.0; 2.5]	0 (0%)	0 (0%)
ALE	N = 1	0%	52	21.9	4	0 (0%)	0 (0%)
TOTAL HET	<b>N = 35</b>	<b>80%</b>	<b>54.9 (7.91)</b>	<b>18.6 (9.13)</b>	<b>3.5 [2.0; 6.0]</b>	<b>1 (2.8%)</b>	<b>6 (17.1%)</b>
CladT as first DMT	N = 11	72.7%	52.3 (7.39)	6.01 (11.2)	2.25 [2.0; 3.38]	2 (18.2%) MRI only	1 (9.0%)
<b>All treatments</b>	<b>N = 129</b>	<b>73.6%</b>	<b>55.0 (7.49)</b>	<b>17.0 (9.21)</b>	<b>2.5 [2.0; 4.75]</b>	<b>3 (2.3%)</b>	<b>11/129 (8.5%)</b>

Abbreviations: INF: interferon; GA: glatiramer acetate; TER: teriflunomide; DMF: dimethyl fumarate; SIPi: sphingosine 1 phosphate inhibitor; NTZ: natalizumab; ALE: alemtuzumab; CladT: cladribine tablets; N: number; IQR: interquartile range; SD: standard deviation; W: women; EDSS: Expanded Disability Status Scale.

We suggest to check about silent progression or progression independent of any relapse activity (PIRA) before switching to CladT especially in patients with higher EDSS score. These patients should be more candidate to new therapeutical strategies more focused on focal inflammation such as Bruton kinase inhibitors.

### Conclusion

Exit or last therapy with CladT seems to avoid MS disease reactivation in older PWMS irrespective of prior PLT, HET, or no DMT. A longer follow-up will determine whether these patients will need to be retreated in subsequent years. Although we observed only 1 rebound in a patient who switched from an S1P inhibitor, patients treated with lymphocyte sequestration and retention strategies (S1P and natalizumab) require special attention and should be switched with a short interval between treatments ( $\leq 1$  month, as opposed to after 2 months in our case).

### Conflict of interest statement

Prof Jerome de Seze received lecturing fees and travel grants from Biogen, Merck, Novartis, Roche, Alexion, Amgen, CSL Behring, UCB, LFB, Argenx, Sandoz, Pfizer and Sanofi.

Prof Chiara Zecca received compensation for speaking activities, consulting fees, or grants from Abbvie, Alexion, Almirall, Biogen, Bristol Meyer Squibb, Eisai, Lilly, Lundbeck, Merck, Merz, Novartis, Organon, Pfizer, Sandoz, Sanofi, Teva Pharma, Roche

Dr Giovanni Castelnovo received honoraria from Biogen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Teva, Merck, Roche, Janssen, Ipsen, Merz, Abbvie and Research supports from Biogen, Novartis Sanofi-Genzyme and Merck

Prof Xavier Ayrignac has received consulting and lecturing fees, travel grants, and unconditional research support from Alexion, Biogen, Genzyme, Janssen, Novartis, Merck Serono, Roche, and Teva Pharma.

Prof Patrick Vermersch received honorarium, contributions to meeting from Biogen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Teva, Merck, Roche, Imcyse, AB Science, Janssen, Ad Scientiam and BMS and Research supports from Novartis, Sanofi-Genzyme and Merck

Prof Claudio Gobbi received compensation for speaking activities, consulting fees, or grants from Abbvie, Alexion, Almirall, Biogen, Bristol Meyer Squibb, Eisai, Lilly, Lundbeck, Merck, Merz, Novartis, Organon, Pfizer, Sandoz, Sanofi, Teva Pharma, Roche

Dr Guiglia Mallucci has nothing to disclose

Dr Clarisse Carra-Dallière received lecturing fees and travel grants from Biogen, Novartis, Merck, Sanofi Genzyme and Alexion

Prof Pierre Labauge received grants and honoraria from Biogen, Novartis, Merck, Sanofi Genzyme, Roche and Alexion

Dr Kevin Bigaut received lecturing fees and travel grants from Biogen, Merck, Novartis, Roche, and Sanofi

Dr Laurent Kremer lecturing fees and travel grants from Amgen, Alexion, Biogen, LFB, Novartis, Merck, Roche and Sanofi

Prof Nicolas Collongues has received honoraria for consulting or presentation from Alexion, Biogen Idec, Bristol-Myers Squibb, Horizon Therapeutics, Ipsen, Merck Serono, Novartis, Roche, and Sanofi-Genzyme

Dr Livia Lanotte received lecturing fees and travel grants from Biogen, Merck, Novartis, Roche, Alexion and Sanofi.

Prof Eric Thouvenot has received consulting and lecturing fees, travel grants or unconditional research support from Actelion, Biogen, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis, Teva pharma.

Dr Christine Ernon has nothing to disclose

Prof Dominique Dive received institutional lecturing fees and travel grants from Biogen, BMS, Janssen Merck, Novartis, Roche, Alexion, Teva and Sanofi.

### Data availability statement

Data were collected from the EDMUS database.

### Ethical statement

The EDMUS database was declared to the ethic comitee.

### Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.


### Informed consent/ patient consent


All patients gave their consent for using their anonymised clinical data by the EDMUS Software.


### Other journal specific statements as applicable






Paper previously submitted to MSJ.

### ORCID iDs

Jérôme de Seze  <https://orcid.org/0000-0002-7197-7578>

Chiara Zecca  <https://orcid.org/0000-0002-9990-3431>

Xavier Ayrignac  <https://orcid.org/0000-0003-3834-2981>

Claudio Gobbi  <https://orcid.org/0000-0002-7554-0664>  
 Clarisse Carra-Dallière  <https://orcid.org/0000-0002-0985-3662>  
 Kévin Bigaut  <https://orcid.org/0000-0002-5176-580X>  
 Nicolas Collongues  <https://orcid.org/0000-0002-3683-5582>  
 Eric Thouvenot  <https://orcid.org/0000-0001-8671-7747>

## References

1. Singer BA, Feng J and Chiong-Rivero H. Early use of high-efficacy therapies in multiple sclerosis in the United States: benefits, barriers, and strategies for encouraging adoption. *J Neurol* 2024; 271: 3116–3130.
2. Oreja-Guevara C, Martínez-Yélamos S, Eichau S, et al. Beyond lines of treatment: embracing early high-efficacy disease-modifying treatments for multiple sclerosis management. *Ther Adv Neurol Disord* 2024; 17: 17562864241284372.
3. Coerver EME, Bourass A, Wessels MHJ, et al. Discontinuation of first-line disease-modifying therapy in relapse onset multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 74: 104706.
4. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2023; 22: 568–557.
5. Jouvenot G, Courbon G, Lefort M, et al. High-Efficacy therapy discontinuation vs continuation in patients 50 years and older with nonactive MS. *JAMA Neurol* 2024; 81: 490–498.
6. Maunula A, Atula S, Laakso S M, et al. Frequency and risk factors of rebound after fingolimod discontinuation - A retrospective study. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 81: 105134.
7. González-Suarez I, Rodríguez de Antonio L, Orviz A, et al. Catastrophic outcome of patients with a rebound after natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav* 2017; 7: e00671.
8. Boffa G, Massacesi L, Inglese M, et al. Long-term clinical outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurology* 2021; 96: e1215–e1226.
9. Moreau T, Thorpe J, Miller D, et al. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Lancet* 1994; 344: 298–301.



MAVENCLAD 10 mg 1 cpr 045615010/E Euro 3.166,64 Classe - A - RNRL - PT - PHT

MAVENCLAD 10 mg 4 cpr 045615022/E Euro 12.666,59 Classe - A - RNRL - PT - PHT

MAVENCLAD 10 mg 6 cpr 045615046/E Euro 18.999,89 Classe - A - RNRL - PT - PHT



**MAVENCLAD<sup>®</sup>**  
cladribina compresse

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MAVENCLAD® 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di cladribina.

**Eccipienti con effetti noti**

Ogni compressa contiene 64 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa. Compresse bianche, rotonde, biconvesse, del diametro di 8,5 mm, con impresso "C" su un lato e "10" sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

MAVENCLAD® è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla (SM) recidivante ad elevata attività, definita da caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nel trattamento della SM.

#### Posologia

La dose raccomandata cumulativa è di 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come 1 ciclo di trattamento da 1,75 mg/kg per anno. Ogni ciclo di trattamento consiste di 2 settimane di trattamento, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento corrispondente. Se necessario dal punto di vista medico (ad es. per il recupero dei linfociti), il ciclo di trattamento dell'anno 2 può essere rimandato per un massimo di 6 mesi. Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10 mg o 20 mg (una o due compresse) come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo. Per informazioni dettagliate, vedere le Tabelle 1 e 2 riportate di seguito. Dopo il completamento dei 2 cicli di trattamento, negli anni 3 e 4 non è necessario un ulteriore trattamento con cladribina (vedere paragrafo 5.1). Una ripresa della terapia dopo l'anno 4 non è stata studiata.

#### Criteri per l'inizio e la prosecuzione della terapia

La conta linfocitaria deve essere

- normale prima dell'inizio del trattamento nell'anno 1,
- di almeno 800 cellule/mm<sup>3</sup> prima dell'inizio del trattamento nell'anno 2.

Se necessario, il ciclo di trattamento dell'anno 2 può essere rimandato per un massimo di 6 mesi per consentire il recupero dei linfociti. Se il recupero richiede più di 6 mesi, il paziente non deve più ricevere le compresse di cladribina.

#### Distribuzione della dose

La distribuzione della dose totale nei 2 anni di trattamento è riportata nella Tabella 1. Per alcuni intervalli di peso il numero di compresse può variare da una settimana di trattamento all'altra. L'uso di cladribina orale nei pazienti di peso inferiore a 40 kg non è stato studiato.

Tabella 1

Dose di cladribina per settimana di trattamento in base al peso del paziente per ogni anno di trattamento

Intervallo di peso kg	Dose in mg (numero di compresse) per settimana di trattamento	
	Settimana 1	Settimana 2
da 40 a < 50	40 mg (4 compresse)	40 mg (4 compresse)
da 50 a < 60	50 mg (5 compresse)	50 mg (5 compresse)
da 60 a < 70	60 mg (6 compresse)	60 mg (6 compresse)
da 70 a < 80	70 mg (7 compresse)	70 mg (7 compresse)
da 80 a < 90	80 mg (8 compresse)	70 mg (7 compresse)
da 90 a < 100	90 mg (9 compresse)	80 mg (8 compresse)
da 100 a < 110	100 mg (10 compresse)	90 mg (9 compresse)
110 e oltre	100 mg (10 compresse)	100 mg (10 compresse)

La Tabella 2 mostra lo schema di distribuzione del numero totale di compresse per settimana di trattamento nei singoli giorni. Si raccomanda di assumere la dose giornaliera di cladribina in ogni settimana di trattamento ad intervalli di 24 ore, ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. Se una dose giornaliera consiste di due compresse, queste vanno assunte insieme come dose singola.

Tabella 2

Numero di compresse per giorno della settimana

Numero totale di compresse per settimana	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 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

Una dose dimenticata deve essere assunta, se il paziente se ne ricorda, il giorno stesso in base allo schema di trattamento. Una dose dimenticata non deve essere assunta insieme alla successiva del giorno seguente. In tal caso il paziente deve assumere la dose dimenticata il giorno seguente e prolungare il numero di giorni della settimana di trattamento. Se il paziente dimentica due dosi consecutive, si applicano le stesse regole e la settimana di trattamento si prolunga di due giorni.

#### Uso concomitante di altri medicinali orali

Si raccomanda di somministrare qualsiasi altro medicinale orale ad un intervallo di almeno 3 ore dall'assunzione di MAVENCLAD® nei pochi giorni di somministrazione della cladribina (vedere paragrafo 4.5).

#### Popolazioni particolari

##### Disfunzione renale

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti con disfunzione renale. Nei pazienti con disfunzione renale lieve (clearance della creatinina compresa tra 60 e 89 mL/min), un aggiustamento della dose non è ritenuto necessario (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con disfunzione renale moderata o grave non sono state stabilite. Pertanto, la cladribina è controindicata in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

##### Disfunzione epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con disfunzione epatica. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con disfunzione epatica lieve perché l'importanza della funzione epatica per l'eliminazione della cladribina è considerata trascurabile (vedere paragrafo 5.2). In assenza di dati, l'uso di cladribina non è raccomandato nei pazienti con disfunzione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh > 6).

##### Anziani

Si raccomanda cautela quando la cladribina è usata in pazienti anziani, considerata la frequenza potenziale maggiore di ridotta funzione epatica o renale, patologie concomitanti e altre terapie farmacologiche.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MAVENCLAD® nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### Modo di somministrazione

MAVENCLAD® è per uso orale. Le compresse devono essere assunte con acqua e deglutite senza masticare. Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti. Poiché le compresse non sono rivestite, devono essere deglutite immediatamente dopo essere state estratte dal blister e non devono essere lasciate esposte su una superficie o maneggiate più a lungo di quanto necessario per l'assunzione. Se una compressa è stata lasciata esposta su una superficie o se una compressa è stata estratta spezzata o frammentata dal blister, l'area interessata deve essere lavata con cura. Il paziente deve avere le mani asciutte per maneggiare le compresse e deve lavarle con cura dopo l'assunzione.

##### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Infezione da virus dell'immunodeficienza umana (human immunodeficiency virus, HIV). Infezione cronica attiva (tubercolosi o epatite). Inizio del trattamento con cladribina in pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti attualmente sottoposti a terapia immunosoppressiva o mielosoppressiva (vedere paragrafo 4.5). Neoplasia

maligna attiva. Disfunzione renale moderata o grave (clearance della creatinina < 60 mL/min) (vedere paragrafo 5.2). Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Monitoraggio ematologico

Il meccanismo d'azione della cladribina è strettamente correlato alla riduzione della conta linfocitaria. L'effetto sulla conta linfocitaria è dose-dipendente. Negli studi clinici sono anche state osservate riduzioni della conta dei neutrofilii, della conta eritrocitaria, dell'ematocrito, dell'emoglobina o della conta piastrinica in confronto ai valori basali, benché abitualmente tali parametri rimangono nei limiti della norma. Si possono attendere reazioni avverse ematologiche additive nel caso la cladribina venga somministrata prima o in concomitanza con altre sostanze che alterano il profilo ematologico (vedere paragrafo 4.5). La conta linfocitaria deve essere determinata:

- prima di iniziare il trattamento nell'anno 1,
- prima di iniziare il trattamento nell'anno 2,
- 2 e 6 mesi dopo l'inizio del trattamento in ogni anno di trattamento. Se la conta linfocitaria è inferiore a 500 cellule/mm<sup>3</sup>, deve essere attivamente monitorata fino a che i valori non aumentino nuovamente.

Per i criteri di trattamento in base alla conta linfocitaria del paziente, vedere paragrafo 4.2 e sottoparagrafo "Infezioni" riportato di seguito.

##### Infezioni

La cladribina può ridurre le difese immunitarie e aumentare la probabilità di infezioni. Durante il trattamento con MAVENCLAD<sup>®</sup> sono state osservate infezioni gravi, severe e opportunistiche, compresi eventi con esito fatale. Infezione da HIV, tubercolosi attiva e epatite attiva devono essere escluse prima di iniziare il trattamento con cladribina (vedere paragrafo 4.3). Infezioni latenti, comprese tubercolosi o epatite, possono essere attivate. Occorre quindi effettuare uno screening per le infezioni latenti, in particolare tubercolosi ed epatite B e C, prima di iniziare la terapia nell'anno 1 e nell'anno 2. L'inizio del trattamento con MAVENCLAD<sup>®</sup> deve essere rimandato fino a che l'infezione non sia stata adeguatamente trattata. L'inizio della somministrazione di cladribina va posticipato anche nei pazienti con infezione acuta fino a che l'infezione non sia completamente sotto controllo. Si raccomanda particolare attenzione nei pazienti che non sono mai stati esposti al virus della Varicella zoster. Nei pazienti negativi agli anticorpi si raccomanda la vaccinazione prima dell'inizio della terapia con cladribina. L'inizio del trattamento con MAVENCLAD<sup>®</sup> deve essere rinviato di 4-6 settimane, in modo da raggiungere il pieno effetto della vaccinazione. L'incidenza di Herpes zoster è risultata maggiore nei pazienti trattati con cladribina. Se la conta linfocitaria scende sotto 200 cellule/mm<sup>3</sup>, va presa in considerazione una profilassi anti-Herpes secondo gli standard locali finché perdura la linfopenia di grado 4 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con conta linfocitaria inferiore a 500 cellule/mm<sup>3</sup> devono essere attivamente monitorati riguardo a segni e sintomi suggestivi di infezioni, in particolare da Herpes zoster. In presenza di tali segni e sintomi deve essere iniziato un trattamento anti-infettivo come da indicazione clinica. L'interruzione o il rinvio del trattamento con MAVENCLAD<sup>®</sup> deve essere preso in considerazione fino alla risoluzione appropriata dell'infezione. Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) in pazienti affetti da leucemia a cellule capellute trattati con cladribina parenterale con un diverso regime terapeutico. Sebbene non sia stato segnalato alcun caso di LMP associato all'assunzione delle compresse di cladribina, prima di iniziare il trattamento con compresse di cladribina deve essere effettuata una risonanza magnetica per immagini (RMI) basale (in genere entro 3 mesi).

##### Neoplasie maligne

Negli studi clinici sono stati osservati più frequentemente eventi di neoplasie maligne nei pazienti trattati con cladribina rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (vedere paragrafo 4.8). MAVENCLAD<sup>®</sup> è controindicato nei pazienti con SM affetti da neoplasie maligne attive (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con neoplasie maligne pregresse va effettuata una valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio prima di iniziare il trattamento. I pazienti trattati con cladribina devono essere avvisati di seguire le linee guida standard per lo screening oncologico.

##### Funzionalità epatica

Casi di danno epatico, inclusi casi gravi, sono stati segnalati con frequenza non comune nei pazienti trattati con MAVENCLAD<sup>®</sup>. Prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD<sup>®</sup> deve essere raccolta un'anamnesi completa del paziente relativamente a episodi precedenti di danno epatico con altri farmaci o malattie epatiche sottostanti. Occorre valutare i livelli sierici di aminotransferasi, fosfatasi alcalina e bilirubina totale dei pazienti prima di iniziare la terapia nell'anno 1 e nell'anno 2. Durante il trattamento, gli enzimi epatici e la bilirubina vanno monitorati sulla base dei segni e sintomi clinici. Qualora un paziente dovesse sviluppare segni clinici, aumenti inspiegabili degli enzimi epatici o sintomi indicativi di disfunzione epatica (ad es. nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, stanchezza, anorexia o ittero e/o urine scure), è necessario misurare prontamente i livelli sierici di transaminasi e bilirubina totale. Il trattamento con MAVENCLAD<sup>®</sup> deve essere interrotto o sospeso, se necessario.

##### Contraccezione

Prima di iniziare il trattamento, sia nell'anno 1 che nell'anno 2, le donne in età fertile e gli uomini che potrebbero generare un figlio devono essere informati in merito ai possibili rischi gravi per il feto e alla necessità di usare misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.6). Le donne in età fertile devono prevenire la gravidanza usando misure contraccettive efficaci durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose (vedere paragrafo 4.5). I pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e almeno nei 3 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

##### Trasfusioni di sangue

Nei pazienti che necessitano di trasfusioni di sangue si raccomanda l'irradiazione della componente ermatica cellulare prima della trasfusione, per prevenire una reazione di rigetto (*graft-versus-host disease*) correlata alla trasfusione. Si raccomanda la consulenza di un ematologo.

##### Passaggio ai e dal trattamento con cladribina

Nei pazienti precedentemente trattati con medicinali immunomodulanti o immunosoppressivi, si deve tener conto del meccanismo d'azione e della durata dell'effetto di questi medicinali prima di iniziare il trattamento. Un potenziale effetto additivo sul sistema immunitario va tenuto in considerazione anche quando medicinali di questo tipo vengono utilizzati dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.5). In caso di passaggio da un altro medicinale per la SM va effettuata una RMI al basale (vedere precedente sottoparagrafo "Infezioni").

##### Disfunzione epatica

L'uso di cladribina non è raccomandato nei pazienti con disfunzione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh > 6) (vedere paragrafo 4.2).

##### Sorbitolo

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Questo medicinale contiene idrossipropilbetadex, che può essere disponibile per la formazione di complessi con altri medicinali e aumentare potenzialmente la biodisponibilità di tali prodotti (in particolare medicinali a bassa solubilità). Si raccomanda quindi di somministrare qualsiasi altro medicinale orale a un intervallo di almeno 3 ore dall'assunzione di MAVENCLAD<sup>®</sup> durante i pochi giorni di somministrazione della cladribina.

##### Medicinali immunosoppressivi

L'inizio del trattamento con cladribina è controindicato nei pazienti l'inizio del trattamento con cladribina è controindicato nei pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti attualmente sottoposti a terapia immunosoppressiva o mielosoppressiva, ad esempio con metotrexato, ciclofosfamide, ciclosporina o azatioprina, o in caso di uso cronico di corticosteroidi, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario (vedere paragrafo 4.3). Durante il trattamento con cladribina è consentita una terapia acuta di breve durata con corticosteroidi sistemici.

##### Altri medicinali modificanti la malattia

L'uso di cladribina con interferone beta determina un aumento del rischio di linfopenia. La sicurezza e l'efficacia di cladribina in combinazione con altri trattamenti in grado di modificare il decorso della SM non sono state stabilite. Il trattamento concomitante non è raccomandato.

##### Medicinali ematotossici

A causa della riduzione della conta linfocitaria indotta dalla cladribina, si possono verificare reazioni avverse ematologiche additive se la cladribina viene somministrata prima di o in maniera concomitante con altre sostanze che alterano il profilo ematologico (ad es. carbamazepina). In questi casi si raccomanda un attento monitoraggio dei parametri ematologici.

##### Vaccini vivi o vivi attenuati

Il trattamento non deve essere iniziato nelle 4-6 settimane successive a una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati, a causa del rischio di infezione vaccinale attiva. Una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati va evitata durante e dopo il trattamento con cladribina finché la conta leucocitaria non rientra nei limiti della norma.

##### Inibitori potenti delle molecole di trasporto ENTI, CNT3 e BCRP

A livello dell'assorbimento della cladribina, l'unica eventuale via di interazione di rilievo clinico sembra essere quella della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP o ABCG2). L'inibizione della BCRP nel tratto gastrointestinale può aumentare la biodisponibilità orale e l'esposizione sistemica della cladribina. Gli inibitori noti della BCRP, che possono modificare del 20% la farmacocinetica dei substrati della BCRP in vivo, comprendono eltrombopag.

Gli studi *in vitro* indicano che la cladribina è un substrato della proteina di trasporto nucleosidica equilibrativa (*equilibrative nucleoside transporter*, ENT1) e della proteina di trasporto nucleosidica concentrativa (*concentrative nucleoside transporter*, CNT3). Di conseguenza, la biodisponibilità, la distribuzione intracellulare e l'eliminazione renale della cladribina possono teoricamente essere alterate dagli inibitori potenti delle molecole di trasporto ENT1 e CNT3 come dilazep, nifedipina, nimodipina, cilostazol, sulindac o reserpina. Tuttavia, è difficile prevedere gli effetti netti in termini di potenziali alterazioni dell'esposizione alla cladribina. Benché la rilevanza clinica di tali interazioni non sia nota, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante degli inibitori potenti di ENT1, CNT3 o BCRP durante i 4-5 giorni di somministrazione con cladribina. Qualora non fosse possibile evitare la co-somministrazione, si consideri l'impiego concomitante di medicinali alternativi con azione inibitoria delle molecole di trasporto ENT1, CNT3 o BCRP minima o assente. Se anche questo non fosse possibile, si raccomanda una riduzione della dose dei medicinali contenenti queste sostanze al minimo necessario, la loro somministrazione a distanza e un attento monitoraggio del paziente.

#### **Induttori potenti dei trasportatori BCRP e P-gp**

Gli effetti degli induttori potenti dei trasportatori di efflusso BCRP e P-glicoproteina (P-gp) sulla biodisponibilità e la disposizione della cladribina non sono stati formalmente valutati in studi dedicati. Una possibile riduzione dell'esposizione alla cladribina dovrebbe essere tenuta in considerazione in caso di co-somministrazione di induttori potenti dei trasportatori BCRP (ad es. corticosteroidi) o P-gp (ad es. rifampicina, iperico).

#### **Contraccettivi ormonali**

La somministrazione concomitante di cladribina e contraccettivi ormonali (etinilestradiolo e levonorgestrel) non ha evidenziato alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante con cladribina. Non si prevede, quindi, che l'uso concomitante di cladribina riduca l'efficacia dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Contraccezione negli uomini e nelle donne**

Prima di iniziare il trattamento, sia nell'anno 1 che nell'anno 2, le donne in età fertile e gli uomini che potrebbero generare un figlio devono essere informati in merito ai possibili rischi gravi per il feto e alla necessità di usare misure contraccettive efficaci. Nelle donne in età fertile, una gravidanza deve essere esclusa prima dell'inizio del trattamento con MAVENCLAD® nell'anno 1 e nell'anno 2, e prevenuta usando misure contraccettive efficaci durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose. Le donne che entrano in gravidanza durante la terapia con MAVENCLAD® devono interrompere il trattamento. Poiché la cladribina interferisce con la sintesi del DNA, si potrebbero verificare effetti avversi sulla gametogenesi umana (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, i pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e almeno nei 3 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

##### **Gravidanza**

Considerando l'effetto sull'essere umano di altre sostanze che inibiscono la sintesi del DNA, la cladribina potrebbe causare malformazioni congenite quando somministrata durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). MAVENCLAD® è controindicato in donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

##### **Allattamento**

Dati limitati derivanti da casi clinici hanno dimostrato che la cladribina è escreta nel latte materno. La quantità non è stata ancora stabilita con precisione. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi che potrebbero verificarsi nei bambini allattati al seno, l'allattamento è controindicato durante il trattamento con MAVENCLAD® e per 1 settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.3).

##### **Fertilità**

Nel topo non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva della prole. Tuttavia, sono stati osservati effetti sui testicoli nel topo e nella scimmia (vedere paragrafo 5.3). Poiché la cladribina interferisce con la sintesi del DNA, si potrebbero verificare effetti avversi sulla gametogenesi umana. Pertanto, i pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e almeno nei 3 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose (vedere sopra).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

MAVENCLAD® non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **Riassunto del profilo di sicurezza**

Le reazioni avverse di maggiore rilievo clinico sono linfopenia (25,6%) e Herpes zoster (3,0%). L'incidenza dell'Herpes zoster è stata maggiore nel periodo con linfopenia di grado 3 o 4 (da < 500 a 200 cellule/mm<sup>3</sup> o < 200 cellule/mm<sup>3</sup>) in confronto alle fasi senza linfopenia di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.4).

#### **Elenco tabellare delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse riportate nell'elenco seguente derivano dai dati aggregati degli studi clinici sulla SM, nei quali la cladribina orale è stata usata in monoterapia a una dose cumulativa di 3,5 mg/kg in due anni. L'insieme dei dati sulla sicurezza derivanti da questi studi sono relativi a 923 pazienti. Le reazioni avverse identificate durante la sorveglianza post-marketing sono indicate con un asterisco [\*]. Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata da qui in avanti:

**molto comune** (≥ 1/10),

**comune** (≥ 1/100, < 1/10),

**non comune** (≥ 1/1.000, < 1/100),

**raro** (≥ 1/10.000, < 1/1.000),

**molto raro** (< 1/10.000)

**non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### **Infezioni ed infestazioni**

**Comune:** Herpes orale, Herpes zoster dermatomeroico.

**Molto raro:** Tuberculosis (vedere paragrafo 4.4).

#### **Patologie del sistema emolinfopoiatico**

**Molto comune:** Linfopenia.

**Comune:** Riduzione della conta dei neutrofili.

#### **Disturbi del sistema immunitario**

**Comune:** Ipersensibilità\* inclusi prurito, orticaria, eruzione cutanea e rari casi di angioedema.

#### **Patologie epatobiliari**

**Non comune:** Danno epatico\*.

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

**Comune:** Eruzione cutanea, alopecia.

#### **Descrizione di reazioni avverse selezionate**

##### **Linfopenia**

Negli studi clinici, il 20-25% dei pazienti trattati con una dose cumulativa di cladribina di 3,5 mg/kg in 2 anni in monoterapia ha sviluppato una linfopenia transitoria di grado 3 o 4. Una linfopenia di grado 4 è stata osservata in meno dell'1% dei pazienti. La percentuale maggiore di pazienti con linfopenia di grado 3 o 4 è stata osservata in entrambi gli anni 2 mesi dopo la prima dose di cladribina (4,0% e 11,3% dei pazienti con linfopenia di grado 3 rispettivamente nell'anno 1 e nell'anno 2, 0% e 0,4% di pazienti con linfopenia di grado 4 rispettivamente nell'anno 1 e nell'anno 2). È atteso che, nella maggior parte dei pazienti, la conta linfocitaria ritorni a valori normali o a una linfopenia di grado 1 entro 9 mesi. Per ridurre il rischio di linfopenia severa, la conta linfocitaria deve essere determinata prima, durante e dopo il trattamento con cladribina (vedere paragrafo 4.4) e devono essere seguiti criteri rigorosi per l'inizio e la prosecuzione del trattamento con cladribina (vedere paragrafo 4.2).

##### **Neoplasie maligne**

Negli studi clinici e nel follow-up a lungo termine dei pazienti trattati con una dose cumulativa di 3,5 mg/kg di cladribina orale, eventi di neoplasie maligne sono stati osservati più frequentemente nei pazienti trattati con cladribina (10 eventi in 3.414 anni-paziente [0,29 eventi per 100 anni-paziente]) rispetto ai pazienti che ricevevano un placebo (3 eventi in 2.022 anni-paziente [0,15 eventi per 100 anni-paziente]) (vedere paragrafo 4.4).

##### **Ipersensibilità**

Negli studi clinici su pazienti trattati con una dose cumulativa di 3,5 mg/kg di cladribina orale, eventi di ipersensibilità sono stati osservati più frequentemente nei pazienti trattati con cladribina (11,8%) rispetto ai pazienti che ricevevano un placebo (8,4%). Eventi di ipersensibilità gravi sono stati osservati nello 0,3% dei pazienti trattati con cladribina e in nessuno dei pazienti che ricevevano un placebo. Gli eventi di ipersensibilità hanno portato all'interruzione del trattamento nello 0,4% dei pazienti trattati con cladribina e nello 0,3% dei pazienti che ricevevano un placebo.

##### **Danno epatico**

Durante l'esperienza post-marketing, in associazione temporale con MAVENCLAD®, sono stati segnalati eventi non comuni di danno epatico, compresi casi gravi e casi che hanno portato all'interruzione del trattamento. Gli aumenti transitori delle transaminasi sieriche erano solitamente superiori a 5 volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*, ULN). Sono stati osservati casi isolati di aumenti transitori delle transaminasi sieriche fino a 40 volte l'ULN e/o epatite sintomatica con aumento transitorio della bilirubina e ittero. Il tempo all'esordio è stato variabile, ma nella maggior parte dei casi si è verificato entro 8 settimane dal primo ciclo di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Vi è un'esperienza limitata con il sovradosaggio di cladribina orale. È noto che la linfopenia è dose-dipendente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Nei pazienti che sono stati esposti a un sovradosaggio di cladribina si raccomanda un monitoraggio particolarmente stretto dei parametri ematologici. Non è noto alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di cladribina. Il trattamento consiste in una attenta osservazione del paziente e nelle misure di supporto adeguate. Può essere necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con MAVENCLAD®. A causa della rapida e ampia distribuzione intracellulare e tissutale, è improbabile che l'emodialisi consenta di eliminare la cladribina in misura significativa.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA40

#### Mecanismo d'azione

La cladribina è un analogo nucleosidico della deossiadenosina. Una sostituzione del cloro nell'anello purinico protegge la cladribina dalla degradazione da parte dell'adenosina deaminasi e aumenta così il tempo di permanenza intracellulare del profarmaco cladribina. La successiva fosforilazione della cladribina alla forma trifosfato attiva, 2'-clorodeossiadenosina trifosfato (Cd-ATP), è particolarmente efficace nei linfociti, a causa dei livelli costitutivamente elevati di deossiditidina chinasi (DCK) e ai livelli relativamente bassi di 5'-nucleotidasi (5'-NTasi). Un rapporto DCK/5'-NTasi elevato favorisce l'accumulo di Cd-ATP e rende i linfociti particolarmente suscettibili alla morte cellulare. A causa di un rapporto DCK/5'-NTasi più basso, altre cellule di origine midollare sono meno interessate dai linfociti. DCK è l'enzima limitante la velocità di conversione del profarmaco cladribina nella forma trifosfato attiva, con conseguente deplezione selettiva delle cellule T e B in divisione e non. Il meccanismo d'azione principale del Cd-ATP che induce apoptosi ha effetti diretti e indiretti sulla sintesi del DNA e sulla funzione mitocondriale. Nelle cellule in divisione, il Cd-ATP interferisce con la sintesi del DNA tramite l'inibizione della ribonucleotide riduttasi e compete con la deossiadenosina trifosfato per l'incorporazione nel DNA da parte delle DNA polimerasi. Nelle cellule in fase di riposo, la cladribina induce rottura del DNA a singola elica, consumo rapido di nicotinammide adenina dinucleotide, deplezione di ATP e morte cellulare. Vi è evidenza che la cladribina possa indurre anche apoptosi diretta dipendente e indipendente dalla caspasi tramite il rilascio di citocromo-c e fattori di induzione dell'apoptosi nel citosol delle cellule non in divisione. La patogenesi della SM è costituita da una serie complessa di eventi, nella quale cellule immunitarie di diverso tipo, incluse le cellule T e B autoreattive, svolgono un ruolo fondamentale. Il meccanismo attraverso il quale la cladribina esercita i suoi effetti terapeutici nella SM non è chiarito del tutto, ma si ritiene che l'effetto principale sui linfociti B e T interrompa a cascata di eventi immunitari alla base della malattia. Variazioni dei livelli di espressione di DCK e 5'-NTasi tra sottotipi di cellule immunitarie potrebbero spiegare le differenze di sensibilità delle cellule immunitarie alla cladribina. A causa di questi livelli di espressione, le cellule del sistema immunitario innato sono meno colpite delle cellule del sistema immunitario acquisito.

#### Effetti farmacodinamici

È stato dimostrato che la cladribina esercita un effetto a lungo termine attraverso l'azione su un target preferenziale rappresentato dai linfociti e dai processi autoimmuni coinvolti nella fisiopatologia della SM. Nei vari studi, la percentuale maggiore di pazienti con linfopenia di grado 3 o 4 (da < 500 a 200 cellule/mm<sup>3</sup> o < 200 cellule/mm<sup>3</sup>) è stata osservata 2 mesi dopo la prima dose di cladribina di ciascun anno, il che indica la presenza di un divario temporale tra le concentrazioni plasmatiche di cladribina e il massimo effetto ematologico. Nei vari studi clinici, i dati relativi alla dose cumulativa proposta di 3,5 mg/kg di peso corporeo mostrano un miglioramento graduale della conta linfocitaria mediana verso l'intervallo dei valori normali alla settimana 84 dalla prima dose di cladribina (approssimativamente 30 settimane dopo l'ultima dose di cladribina). Le conte linfocitarie di più del 75% dei pazienti sono ritornate nell'intervallo dei valori normali entro la settimana 144 dalla prima dose di cladribina (approssimativamente 90 settimane dopo l'ultima dose di cladribina). Il trattamento con cladribina orale determina una rapida riduzione delle cellule T CD4+ e CD8+ circolanti. Le cellule T CD8+ presentano una riduzione meno marcata e un recupero più rapido rispetto alle cellule T CD4+, con conseguente riduzione temporanea del rapporto CD4/CD8. La cladribina riduce le cellule B CD19+ e le cellule natural killer CD16+/CD56+, che a loro volta presentano un recupero più rapido delle cellule T CD4+.

## Efficacia e sicurezza clinica

### SM recidivante-remittente

L'efficacia e la sicurezza clinica di cladribina orale sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (CLARITY) in 1.326 pazienti con SM recidivante-remittente. L'obiettivo dello studio è stata la valutazione dell'efficacia della cladribina rispetto al placebo nel ridurre il tasso annualizzato di recidiva (*annualised relapse rate*, ARR) (endpoint primario), nel rallentare la progressione della disabilità e nel ridurre le lesioni attive misurate tramite RMI. I pazienti hanno ricevuto placebo (n = 437) o cladribina alla dose cumulativa di 3,5 mg/kg (n = 433) o 5,25 mg/kg di peso corporeo (n = 456) durante le 96 settimane di studio (2 anni) suddivisa in due cicli di trattamento. I pazienti randomizzati alla dose cumulativa di 3,5 mg/kg hanno ricevuto un primo ciclo di trattamento alle settimane 1 e 5 del primo anno e un secondo ciclo di trattamento alle settimane 1 e 5 del secondo anno. I pazienti randomizzati alla dose cumulativa di 5,25 mg/kg hanno ricevuto trattamenti aggiuntivi alle settimane 9 e 13 del primo anno. La maggior parte dei pazienti del gruppo placebo (87,0%) e dei gruppi di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg (91,9%) e 5,25 mg/kg (89,0%) hanno completato le 96 settimane dello studio. I pazienti dovevano aver presentato almeno 1 recidiva nei 12 mesi precedenti. Considerando l'intera popolazione dello studio, l'età mediana è stata di 39 anni (range da 18 a 65 anni) e il rapporto tra donne e uomini è stato approssimativamente di 2:1. La durata media della SM prima dell'arruolamento nello studio è stata di 8,7 anni e la disabilità neurologica mediana al basale misurata con la scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) di Kurtzke è stata 3,0 (range da 0 a 6,0) in tutti i gruppi di trattamento. Oltre due terzi dei pazienti dello studio non erano stati precedentemente trattati per la SM con medicinali in grado di modificare il decorso della malattia (*disease-modifying drugs*, DMD). Gli altri pazienti erano stati trattati in precedenza con interferone beta-1a, interferone beta-1b, glatiramer acetato o natalizumab. Rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo, i pazienti con SM recidivante-remittente che hanno ricevuto cladribina 3,5 mg/kg hanno presentato miglioramenti statisticamente significativi nel tasso annualizzato di recidiva, nella percentuale di pazienti liberi da recidiva durante le 96 settimane, nella percentuale di pazienti liberi da disabilità confermata durante le 96 settimane e nel tempo alla progressione dell'EDSS confermato a 3 mesi (vedere Tabella 3).

Tabella 3

Esiti clinici nello studio CLARITY (96 settimane)

Parametro	Placebo (n = 437)	Cladribina, dose cumulativa	
		3,5 mg/kg (n=433)	5,25 mg/kg (n=456)
Tasso annualizzato di recidiva (IC 95%)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Riduzione relativa (cladribina vs. placebo)		57,6%	54,5%
Percentuale di pazienti liberi da recidiva durante le 96 settimane	60,9%	79,7%	78,9%
Tempo alla progressione dell'EDSS a 3 mesi, 10o percentile (mesi)	10,8	13,6	13,6
Hazard ratio (IC 95%)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

\* p < 0,001 in confronto al placebo

Inoltre, il gruppo di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg è risultato superiore al placebo in maniera statisticamente significativa riguardo al numero e alla riduzione relativa delle lesioni Gd+ in T1, alle lesioni attive in T2 e alle lesioni uniche combinate, come dimostrato dalla RMI cerebrale per l'intero periodo di studio di 96 settimane. Nei pazienti trattati con cladribina è stata osservata una riduzione relativa dell'86% del numero medio di lesioni Gd+ in T1 (il numero medio aggiustato per i gruppi cladribina 3,5 mg/kg e placebo è stato, rispettivamente, 0,12 e 0,91), una riduzione relativa del 73% del numero medio di lesioni attive in T2 (il numero medio aggiustato per i gruppi cladribina 3,5 mg/kg e placebo è stato, rispettivamente, 0,38 e 1,43) e una riduzione relativa del 74% del numero medio di lesioni uniche combinate per paziente per scansione (il numero medio aggiustato per i gruppi cladribina 3,5 mg/kg e placebo è stato, rispettivamente, 0,43 e 1,72) (p < 0,001 in tutte e 3 le misure di outcome di RMI) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'analisi post-hoc del

tempo alla progressione alla scala EDSS confermata a 6 mesi ha evidenziato una riduzione del 47% del rischio di progressione della disabilità nel gruppo cladribina 3,5 mg/kg rispetto al placebo (*hazard ratio* = 0,53; IC 95% [0,36; 0,79],  $p < 0,05$ ); nel gruppo placebo, il 10o percentile è stato raggiunto a 245 giorni e non è stato raggiunto affatto nel periodo dello studio nel gruppo cladribina 3,5 mg/kg. Come mostrato nella Tabella 3 precedente, dosi cumulative più alte non hanno portato ad alcun beneficio aggiuntivo clinicamente significativo, ma sono state associate a una maggiore incidenza di linfopenia di grado  $\geq 3$  (44,9% nel gruppo con 5,25 mg/kg vs. 25,6% nel gruppo con 3,5 mg/kg). I pazienti che avevano completato lo studio CLARITY potevano essere arruolati nello studio CLARITY Extension. In questo studio di estensione, 806 pazienti hanno ricevuto placebo o una dose cumulativa di cladribina di 3,5 mg/kg (in un regime simile a quello usato nel CLARITY) nelle 96 settimane di studio. L'obiettivo primario di questo studio è stata la sicurezza, mentre gli endpoint di efficacia erano esplorativi. La magnitudine dell'effetto di riduzione della frequenza delle recidive e di rallentamento della progressione della disabilità nei pazienti che ricevevano la dose di 3,5 mg/kg in 2 anni è stata mantenuta negli anni 3 e 4 (vedere paragrafo 4.2).

#### Efficacia nei pazienti con elevata attività di malattia

Le analisi di efficacia post-hoc per sottogruppi sono state condotte nei pazienti con elevata attività di malattia trattati con cladribina orale alla dose cumulativa raccomandata di 3,5 mg/kg. Questi includevano:

- pazienti con 1 recidiva nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+ in T1 o 9 o più lesioni in T2 durante la terapia con altri DMD,
  - pazienti con 2 o più recidive nell'anno precedente, in trattamento con DMD o meno.
- Nelle analisi dei dati CLARITY è stato osservato un effetto coerente del trattamento sulle recidive, con un tasso annualizzato di recidiva compreso tra 0,16 e 0,18 nei gruppi cladribina e tra 0,47 e 0,50 nel gruppo placebo ( $p < 0,0001$ ). Rispetto alla popolazione totale, un maggior effetto è stato osservato nel tempo alla disabilità sostenuta a 6 mesi, per cui, in particolare, la cladribina ha ridotto il rischio di progressione della disabilità dell'82% (*hazard ratio* = 0,18; IC 95% [0,07; 0,47]). Per il placebo, il 10o percentile per la progressione della disabilità è stato raggiunto tra 16 e 23 settimane, mentre per i gruppi cladribina non è stato raggiunto nell'intero periodo di studio.

#### SM secondaria progressiva con recidive

Uno studio di supporto condotto su pazienti trattati con cladribina come terapia aggiuntiva a interferone beta versus placebo + interferone beta includeva anche un numero limitato di pazienti con SM secondaria progressiva (26 pazienti). Per questi pazienti, il trattamento con cladribina 3,5 mg/kg ha portato a una riduzione del tasso annualizzato di recidiva rispetto al placebo (0,03 versus 0,30, *risk ratio*: 0,11,  $p < 0,05$ ). Non è stata osservata differenza in termini di tasso annualizzato di recidiva tra i pazienti con SM recidivante-remittente e i pazienti con SM secondaria progressiva con recidive. Non si è potuto dimostrare un effetto sulla progressione della disabilità per entrambi i sottogruppi. I pazienti con SM secondaria progressiva sono stati esclusi dallo studio CLARITY. Tuttavia, un'analisi post-hoc su una coorte mista che includeva i pazienti dello studio CLARITY e dello studio ONWARD, definita mediante un punteggio EDSS al basale  $\geq 3,5$  come indicatore per la SM secondaria progressiva, ha dimostrato una riduzione simile nel tasso annualizzato di recidiva rispetto ai pazienti con punteggio EDSS inferiore a 3.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con MAVENCLAD® in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cladribina è un profarmaco che deve essere fosforilato in sede intracellulare per diventare biologicamente attivo. La farmacocinetica della cladribina è stata studiata dopo somministrazione orale ed endovenosa in pazienti con SM e pazienti con patologie maligne, e in sistemi *in vitro*.

##### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la cladribina viene assorbita rapidamente. La somministrazione di cladribina 10 mg determina una  $C_{max}$  media di cladribina compresa tra 22 e 29 ng/mL e una AUC media corrispondente compresa tra 80 e 101 ng·h/mL (medie aritmetiche e medie ai diversi studi). Quando la cladribina orale è stata somministrata a digiuno, la  $T_{max}$  mediana è stata di 0,5 h (range tra 0,5 e 1,5 h). Quando somministrata con un pasto ricco di lipidi, l'assorbimento della cladribina è stato ritardato ( $T_{max}$  mediana 1,5 h, range tra 1 e 3 h) e la  $C_{max}$  è stata ridotta del 29% (in base alla media geometrica), mentre l'AUC è rimasta invariata. La biodisponibilità di cladribina orale 10 mg è stata del 40% circa.

##### Distribuzione

Il volume di distribuzione è ampio e indica un'estesa distribuzione tissutale e un ampio assorbimento intracellulare. Gli studi hanno evidenziato che il volume medio di distribuzione della cladribina era compreso in un range tra 480 e 490 L. La

cladribina è legata per il 20% alle proteine plasmatiche, indipendentemente dalla sua concentrazione plasmatica. La distribuzione della cladribina attraverso le membrane biologiche è facilitata da varie proteine di trasporto, tra cui EN1, CNT3 e BCRP. Gli studi *in vitro* indicano che l'efflusso della cladribina è solo minimamente correlato alla P-gp. Non si prevedono interazioni clinicamente significative con gli inibitori della P-gp. Le potenziali conseguenze dell'induzione della P-gp sulla biodisponibilità della cladribina non sono state formalmente studiate in studi dedicati. Gli studi *in vitro* hanno evidenziato una captazione trascurabile della cladribina mediata dai trasportatori negli epatociti umani. La cladribina è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Uno studio limitato in pazienti oncologici ha mostrato un rapporto della concentrazione liquido cerebrospinale/plasma pari a circa 0,25. La cladribina e/o i suoi metaboliti fosforilati si accumulano e sono trattenuti in misura notevole nei linfociti umani. *In vitro*, il rapporto tra accumulo intra- ed extracellulare varia da 30 a 40 già 1 ora dopo l'esposizione alla cladribina.

##### Biotrasformazione

Il metabolismo della cladribina è stato studiato nei pazienti con SM dopo la somministrazione di una singola compressa da 10 mg e di una singola dose endovenosa da 3 mg. Dopo somministrazione sia orale sia endovenosa, il composto originario cladribina è risultato il componente principale nel plasma e nelle urine. Il metabolita 2-cloroaderina è risultato un metabolita minore sia nel plasma sia nelle urine, rappresentando, per esempio, solo  $\leq 3\%$  dell'esposizione plasmatica del farmaco originario dopo somministrazione orale. Altri metaboliti sono stati reperiti solo in tracce nel plasma e nelle urine. Nei sistemi epatici *in vitro* è stato osservato un metabolismo trascurabile della cladribina (almeno il 90% della cladribina è rimasto immutato). La cladribina non è un substrato rilevante del sistema dei citocromi P450 e non mostra un potenziale significativo di agire da inibitore degli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Non è atteso che l'inibizione di questi enzimi o il polimorfismo genetico (ad es. CYP2D6, CYP2C9 o CYP2C19) abbiano effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica o sull'esposizione alla cladribina. La cladribina non ha alcun effetto induttivo clinicamente significativo sugli enzimi CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. Una volta entrata nelle cellule target, la cladribina è fosforilata a cladribina monofosfato (Cd-AMP) dalla DCK (e anche dalla deossiguanosina chinasi nei mitocondri). Cd-AMP viene ulteriormente fosforilata a cladribina difosfato (Cd-ADP) e cladribina trifosfato (Cd-ATP). La defosforilazione e disattivazione della Cd-AMP è catalizzata dalla 5'-NTasi citoplasmatica. In uno studio riguardante la farmacocinetica intracellulare di Cd-AMP e Cd-ATP in pazienti con leucemia mieloide cronica, i livelli di Cd-ATP sono stati approssimativamente la metà dei livelli di Cd-AMP. L'emivita intracellulare di Cd-AMP è stata di 15 h. L'emivita intracellulare di Cd-ATP è stata di 10 h.

##### Eliminazione

In base ai dati aggregati di farmacocinetica derivanti dalla popolazione dei vari studi, i valori medi di eliminazione sono stati di 22,2 L/h per la clearance renale e 23,4 L/h per la clearance non renale. La clearance renale superava il tasso di filtrazione glomerulare, il che indica una secrezione renale tubulare attiva della cladribina. La parte non renale dell'eliminazione della cladribina (approssimativamente 50%) consiste in un metabolismo epatico trascurabile e in una distribuzione e intrappolamento intracellulare ampi della cladribina attiva (Cd-ATP) nel compartimento intracellulare (cioè nei linfociti), con successiva eliminazione del Cd-ATP intracellulare secondo il ciclo vitale e le vie di eliminazione di queste cellule. L'emivita terminale stimata per un paziente tipo derivato dall'analisi farmacocinetica di popolazione è di circa 1 giorno. Tuttavia, non ne deriva un accumulo del farmaco dopo somministrazione una volta al giorno, perché questa emivita riguarda solo una piccola parte dell'AUC.

##### Dipendenza da dose e tempo

$C_{max}$  e AUC sono aumentate in modo proporzionale alle dosi dopo somministrazione orale di cladribina in un intervallo di dose compreso tra 3 e 20 mg; ciò indica che l'assorbimento non è influenzato da processi velocità- o capacità-limitati (*rate- or capacity-limited processes*) fino a una dose orale di 20 mg. Dopo somministrazione ripetuta non è stato osservato alcun accumulo significativo della concentrazione di cladribina nel plasma. Non vi sono indizi di una possibile variazione tempo-dipendente della farmacocinetica della cladribina dopo somministrazione ripetuta.

##### Popolazioni particolari

Non sono stati condotti studi per valutare la farmacocinetica della cladribina in pazienti anziani o pediatrici con SM o in soggetti con disfunzione renale o epatica. Un'analisi cinetica di popolazione non ha mostrato alcun effetto dell'età (intervallo compreso tra 18 e 65 anni) o del sesso sulla farmacocinetica della cladribina.

##### Disfunzione renale

La clearance renale della cladribina è risultata dipendente dalla clearance della creatinina. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente pazienti con funzionalità renale normale e con disfunzione renale lieve, si ritiene che la clearance totale nei pazienti con disfunzione renale lieve (CLCR = 60 mL/min) si riduca moderatamente, determinando un aumento dell'esposizione del 25%.

## Disfunzione epatica

Il ruolo della funzionalità epatica per l'eliminazione della cladribina è considerato trascurabile.

## Interazioni farmacocinetiche

Uno studio di interazione in pazienti con SM ha mostrato che la biodisponibilità della cladribina orale 10 mg non è stata alterata in caso di somministrazione concomitante con pantoprazolo.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le analisi non cliniche di sicurezza farmacologica e tossicologica su cladribina in modelli animali, rilevanti per la valutazione della sicurezza della cladribina non hanno prodotto risultati significativi diversi da quelli previsti sulla base del meccanismo farmacologico della cladribina. Gli organi bersaglio primari identificati negli studi di tossicologia a dose ripetuta somministrata per via parenterale (endovenosa o sottocutanea) di durata massima pari a 1 anno e condotti su topi e scimmie erano rappresentati dal sistema linfoide e ematopoietico. Altri organi bersaglio dopo una somministrazione di durata maggiore (14 cicli) di cladribina in scimmie per via sottocutanea sono stati i reni (cariomegalia dell'epitelio tubulare renale), le ghiandole surrenali (atrofia della corteccia e riduzione della vacuolazione), il tratto gastrointestinale (atrofia della mucosa) e i testicoli. Effetti sui reni sono stati anche osservati nei topi.

## Mutagenicità

La cladribina viene incorporata nei filamenti di DNA e ne inibisce la sintesi e la riparazione. La cladribina non ha indotto mutazione genica in batteri o cellule di mammifero, ma si è dimostrata clastogenica e ha determinato danni cromosomici in cellule di mammifero *in vitro* a una concentrazione 17 volte superiore alla  $C_{max}$  clinica attesa. Nei topi, la clastogenicità *in vivo* è stata rilevata a una dose di 10 mg/kg, che è stata la dose più bassa testata.

## Cancerogenicità

Il potenziale cancerogeno della cladribina è stato valutato in uno studio a lungo termine di 22 mesi con somministrazione sottocutanea nel topo e in uno studio a breve termine di 26 settimane per via orale in topi transgenici.

- Nello studio di cancerogenesi a lungo termine nel topo, la dose massima utilizzata è stata di 10 mg/kg, che si è dimostrata genotossica nei test del micronucleo nel topo (equivalente a circa 16 volte l'esposizione attesa nell'uomo nell'AUC in pazienti che assumono la dose massima giornaliera di 20 mg di cladribina). Nel topo non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di malattie linfoproliferative o tumori di altro tipo (a parte i tumori della ghiandola di Harder, prevalentemente adenomi). I tumori della ghiandola di Harder non sono considerati di rilievo clinico, in quanto nell'uomo non sono presenti strutture anatomiche paragonabili.
- Nello studio di cancerogenesi a breve termine in topi Tg rasH2 non è stato osservato alcun aumento associato alla cladribina dell'incidenza di malattie linfoproliferative o tumori di altro tipo a tutte le dosi studiate fino a 30 mg/kg al giorno (equivalente a circa 25 volte l'esposizione attesa nell'uomo nell'AUC in pazienti che assumono la dose massima giornaliera di 20 mg di cladribina).

La cladribina è stata valutata anche in uno studio di 1 anno nella scimmia per via sottocutanea. In questo studio non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di malattie linfoproliferative e non sono stati riscontrati tumori. Benché la cladribina possa avere un potenziale genotossico, i dati a lungo termine nel topo e nella scimmia non hanno fornito alcuna evidenza di un aumento rilevante del rischio cancerogeno nell'uomo.

## Tossicità della riproduzione

Mentre non sono stati osservati effetti sulla fertilità femminile, sulla funzione riproduttiva e sulle condizioni generali della prole, la cladribina si è dimostrata embriofetale se somministrata a topi in gravidanza e teratogena nel topo (anche dopo trattamento dei soli maschi) e nel coniglio. Gli effetti embriofetali e teratogeni osservati sono coerenti con il meccanismo farmacologico della cladribina. In uno studio di fertilità su topi maschi sono state osservate malformazioni fetali con agenesia di parti dell'appendice/delle appendici distali dell'omero e/o del femore. L'incidenza di feti colpiti in questo studio è stata compresa nell'intervallo di incidenza spontanea di amelia e focomelia in questo ceppo di topi. Tuttavia, considerata la genotossicità della cladribina, non possono essere esclusi effetti mediati dai maschi in termini di potenziali alterazioni genetiche degli spermatozoi in fase di differenziazione. La cladribina non ha alterato la fertilità dei topi maschi, ma sono stati osservati effetti sul testicolo: peso testicolare ridotto e aumento degli spermatozoi non mobili. Anche nella scimmia sono state osservate degenerazione testicolare e riduzione reversibile degli spermatozoi con motilità progressiva rapida. All'esame istologico è stata osservata degenerazione testicolare soltanto in una scimmia maschio in uno studio di tossicità della durata di 1 anno con somministrazione sottocutanea.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetadex (2-idrossipropil- $\beta$ -ciclodestrina)  
Sorbitolo  
Magnesio stearato

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

4 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in poliammide orientata (OPA)/alluminio (Al)/polivinil cloruro (PVC) – con alluminio (Al) sigillato in un astuccio di cartone e fissato a una scatola esterna a prova di bambino.

Confezioni da 1, 4, 5, 6, 7 o 8 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe BV.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Paesi Bassi

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2017

Data del rinnovo più recente: 25 aprile 2022

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

### MAVENCLAD 10 mg

Classe A RNRL – PT – PHT

1 compressa - Prezzo al pubblico vigente € 3.166,64

4 compresse - Prezzo al pubblico vigente € 12.666,59

6 compresse - Prezzo al pubblico vigente € 18.999,89