



Foglio informativo e consenso all'uso terapeutico di Cladribina (Mavenclad®) nella Sclerosi Multipla Recidivante Remittente.

Questa scheda informativa non sostituisce il colloquio con il neurologo che la segue, ma vuole essere uno strumento aggiuntivo per avere informazioni sul farmaco che Le è stato proposto, per poterne parlare con il suo medico di base e con chi riterrà opportuno, per poter porre tutte le domande che riterrà necessarie.

In questo modo potrà decidere consapevolmente, e nei tempi che riterrà opportuni, se accettare la terapia e concordare con il neurologo il Suo piano terapeutico.

Cosa è la Sclerosi Multipla?

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune che colpisce il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale). Nella SM, il sistema immunitario, tramite delle cellule che si chiamano linfociti, reagisce erroneamente contro la guaina protettiva (mielina) delle fibre nervose, causando infiammazione. Quando l'infiammazione provoca i sintomi, si parla di un "attacco" o di una "ricaduta". Nella SM recidivante-remittente (SM-RR), i pazienti manifestano recidive seguite da periodi di miglioramento. Il danno al sistema nervoso causato dall'infiammazione può essere reversibile, ma con la progressione di malattia il danno può accumularsi e diventare permanente.

Prognosi. La SM è una patologia cronica il cui decorso è estremamente eterogeneo. La malattia può determinare un progressivo accumulo di disabilità con conseguente riduzione delle qualità di vita del paziente e della sua aspettativa di vita. Tale decorso è difficile da definire al momento dell'esordio della malattia, seppure alcuni fattori possano essere considerati predittivi dell'andamento della stessa (età di esordio, sesso, caratteristiche della sintomatologia dei primi episodi clinici, localizzazione delle lesioni e caratteristiche di risonanza magnetica, disabilità residua, andamento della patologia nei primi anni). Ad oggi appare evidente come un'elevata attività di malattia in termini di episodi clinici e di accumulo di lesioni all'esame di risonanza magnetica si associ ad un maggior rischio di progressione della patologia con conseguente accumulo di disabilità. La disabilità neurologica viene misurata secondo una scala di disabilità definita Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Cosa è Cladribina (Mavenclad®)?

La cladribina, principio attivo di MAVENCLAD, è un analogo nucleosidico della deossadenosina. La cladribina è una sostanza citotossica (cioè in grado di uccidere le cellule) che agisce prevalentemente sui linfociti, cellule del sistema immunitario che sono coinvolte nel processo infiammatorio della SM. Sebbene il meccanismo attraverso il quale la cladribina esercita i suoi effetti terapeutici nella SM non è chiarito del tutto, si ritiene che l'effetto principale sui linfociti B e T interrompa la cascata di eventi immunitari alla base della malattia.

La cladribina è indicata per il trattamento di pazienti adulti con SM remittente-recidivante ad elevata attività, secondo le seguenti caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini:

- - 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 farmaci per il trattamento della SM (DMD);

- - Pazienti con 2 o più recidive nell'anno precedente, in trattamento con DMD o meno.

Perché le proponiamo questo trattamento per curare la sua Sclerosi Multipla?

Le proponiamo il trattamento con **cladribina** perché Lei rientra in quelle categorie di pazienti in cui è prevedibile un miglior rapporto rischi/benefici del farmaco stesso.

Cladribina 'non guarisce' dalla SM ma riduce il numero di recidive e può rallentare e/o arrestare la progressione della malattia. Gli studi clinici hanno mostrato che rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il 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 (durata dello studio registrativo), nella percentuale di pazienti liberi da disabilità confermata durante le 96 settimane e nel tempo alla progressione dell'EDSS confermato a 3 mesi.

Ci sono delle controindicazioni e/o precauzioni all'uso di Cladribina

Cladribina non deve essere somministrato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).
- Infezione cronica attiva (tubercolosi o epatite).
- Pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti attualmente sottoposti a terapia immunosoppressiva o mielosoppressiva .
- Neoplasia maligna attiva.
- Disfunzione renale moderata o grave (clearance della creatinina < 60 mL/min).
- Gravidanza e allattamento.

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.

I pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

Quali sono i potenziali rischi del trattamento?

Come tutti i medicinali, cladribina può causare effetti indesiderati.

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 seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata da qui in avanti:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, < 1/10)

Non comune ($\geq 1/1.000$, < 1/100)

Raro ($\geq 1/10.000$, < 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: Tubercolosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: linfopenia.

Comune: riduzione della conta dei neutrofili.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, alopecia. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Linfopenia

L'effetto indesiderato più importante è la riduzione del numero dei globuli bianchi denominati linfociti (linfopenia), che è molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10) e può essere grave. La linfopenia può aumentare il rischio di contrarre un'infezione. Un'infezione che si osserva comunemente con MAVENCLAD è l'Herpes zoster.

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 sarà determinata prima, durante e dopo il trattamento con cladribina.

Neoplasie maligne

Negli studi clinici e nel follow-up a lungo termine dei pazienti trattati con cladribina, eventi di neoplasie maligne sono state osservate 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)).

Trasfusioni di sangue

Se dovesse avere bisogno di trasfusioni di sangue, informi il medico che sta prendendo MAVENCLAD. Per prevenire complicanze potrebbe essere necessario irradiare il sangue.

Sovradosaggio

Vi è un'esperienza limitata con il sovradosaggio di cladribina orale. È noto che la linfopenia è dose-dipendente. 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.

Caldribina e fertilità, gravidanza e allattamento:

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. 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 6 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. Pertanto, MAVENCLAD è controindicato in donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la cladribina sia escreta nel latte materno. 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.

Esistono alternative terapeutiche?

Nelle forme di SM-RR che mostrino una significativa attività di malattia o che non abbiano risposto ai trattamenti di prima linea (interferoni, glatiramer acetato, dimetilfumarato o teriflunomide) è indicato, oltre alla cladribina, l'uso dei farmaci di seconda linea come fingolimod, natalizumab, ocrelizumab e alemtuzumab. Altri approcci terapeutici, usati meno frequentemente, comprendono mitoxantrone, ciclofosfamide e trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche. In pazienti che non hanno risposto ad altre terapie di seconda linea, già approvate per la SM-RR (fingolimod, natalizumab, ocrelizumab), cladribina potrebbe essere teoricamente efficace agendo con differente meccanismo di azione. Non ci sono tuttavia, ad oggi, dati sufficienti a sostegno di questa ipotesi.

Rischi in caso di rifiuto o ritardo della terapia

In caso di rifiuto o ritardo nell'inizio della terapia Lei si esporrà a un maggior rischio di nuove ricadute cliniche e/o ad un maggior rischio di comparsa di nuove lesioni demielinizzanti evidenziabili alla risonanza magnetica. La letteratura scientifica è attualmente concorde nella dimostrazione che il mancato controllo della malattia (in termini di ricadute e nuove lesioni) è correlato a sua volta ad un maggior rischio di progressione della disabilità.

In cosa consiste il trattamento?

Modalità di somministrazione:

Cicli di trattamento

MAVENCLAD le verrà somministrato in due cicli di trattamento nell'arco complessivo di 2 anni. Ogni ciclo di trattamento consiste in 2 settimane a distanza di un mese l'una dall'altra, all'inizio di ogni anno di trattamento.

Una settimana di trattamento consiste in 4 o 5 giorni nei quali riceverà 1 o 2 compresse al giorno (vedere Tabella 1).

Tabella 1

Dose di MAVENCLAD® per settimana di trattamento in base al peso del paziente per ogni anno di trattamento.

PESO IN KG	SETTIMANA DI TRATTAMENTO 1 (MESE 1)						SETTIMANA DI TRATTAMENTO 2 (MESE 2)					
	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 5	N. totale di compresse	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 5	N. totale di compresse
Da 40 a <50	●	●	●	●	-	4	●	●	●	●	-	4
Da 50 a <60	●	●	●	●	●	5	●	●	●	●	●	5
Da 60 a <70	●●	●	●	●	●	6	●●	●	●	●	●	6
Da 70 a <80	●●	●●	●	●	●	7	●●	●●	●	●	●	7
Da 80 a <90	●●	●●	●●	●	●	8	●●	●●	●	●	●	7
Da 90 a <100	●●	●●	●●	●●	●	9	●●	●●	●●	●	●	8
Da 100 a <110	●●	●●	●●	●●	●●	10	●●	●●	●●	●●	●	9
≥110	●●	●●	●●	●●	●●	10	●●	●●	●●	●●	●●	10

● 1 compressa di MAVENCLAD® (10mg) ●● 2 compresse di MAVENCLAD® (2x10mg)

Prima di iniziare un ciclo di trattamento, il medico la sottoporrà ad un esame del sangue per verificare se i linfociti (un tipo di globuli bianchi) sono a livelli accettabili. Se i livelli non sono accettabili, il trattamento verrà rimandato.

Una volta completati i 2 cicli di trattamento nell'arco complessivo di 2 anni, il medico continuerà a osservare le sue condizioni di salute per altri 2 anni, nei quali non dovrà assumere il medicinale.

Per ogni settimana di trattamento le verrà prescritto il numero corretto di compresse in base al suo peso corporeo, come riportato nella Tabella 2.

Tabella 2

Peso	Numero di compresse da assumere			
	Ciclo di trattamento nell'anno 1		Ciclo di trattamento nell'anno 2	
	Settimana di trattamento 1	Settimana di trattamento 2	Settimana di trattamento 1	Settimana di trattamento 2
meno di 40 kg	Il medico le dirà quante compresse deve assumere			
da 40 a meno di 50 kg	4	4	4	4
da 50 a meno di 60 kg	5	5	5	5
da 60 a meno di 70 kg	6	6	6	6
da 70 a meno di 80 kg	7	7	7	7
da 80 a meno di 90 kg	8	7	8	7
da 90 a meno di 100 kg	9	8	9	8
da 100 a meno di 110 kg	10	9	10	9
110 kg e oltre	10	10	10	10

Dopo il completamento dei 2 cicli di trattamento, negli anni 3 e 4 non è necessario un ulteriore trattamento con cladribina. Una ripresa della terapia dopo l'anno 4 non è stata studiata.

Esami da effettuare prima di iniziare la terapia.

Per l'inizio e la prosecuzione della terapia, la conta linfocitaria deve essere normale prima dell'inizio del trattamento con MAVENCLAD nell'anno 1.

La cladribina può ridurre le difese immunitarie e aumentare la probabilità di infezioni. Infezione da HIV, tubercolosi attiva e epatite attiva devono essere escluse prima di iniziare il trattamento con cladribina, perché potrebbe verificarsi riattivazione. Effettuerà 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 sarà rimandato fino a che l'infezione non sia stata adeguatamente trattata. L'inizio della somministrazione di cladribina sarà posticipato anche nei pazienti con infezione acuta fino a che l'infezione non sia completamente sotto controllo.

I pazienti che non sono mai stati esposti al virus della Varicella-Zoster saranno sottoposti a vaccinazione prima dell'inizio della terapia con cladribina. L'inizio del trattamento con MAVENCLAD deve essere rinviato di 4-6 settimane, in modo da raggiungere il pieno effetto della vaccinazione

Nei pazienti precedentemente trattati con medicinali immunomodulanti o immunosoppressivi, il medico terrà conto del meccanismo d'azione e della durata dell'effetto di questi medicinali prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD.

Monitoraggio della terapia

• Monitoraggio ematologico

Il meccanismo d'azione della cladribina è strettamente correlato alla riduzione della conta linfocitaria. L'effetto sulla conta linfocitaria è dose-dipendente. La conta linfocitaria deve essere determinata

- prima di iniziare MAVENCLAD 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/mm³, deve essere attivamente monitorata fino a che i valori non aumentino nuovamente.

• Infezioni

L'incidenza di Herpes zoster è risultata maggiore nei pazienti trattati con cladribina.

Se la conta linfocitaria scende sotto 200 cellule/mm³, sarà presa in considerazione una profilassi anti-Herpes secondo gli standard locali finché perdura la linfopenia di grado 4.

I pazienti con conta linfocitaria inferiore a 500 cellule/mm³ saranno attivamente monitorati riguardo a segni e sintomi suggestivi di infezioni, in particolare da Herpes zoster. In presenza di tali segni e sintomi si inizierà un trattamento anti-infettivo come da indicazione clinica. Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP), infezione del sistema nervoso centrale provocata dal virus JCV, in pazienti affetti da leucemia a cellule capellute trattati con cladribina parenterale con un diverso regime terapeutico. Nella banca dati degli studi clinici sulla cladribina nella SM (1.976 pazienti, 8.650 anni paziente) non è stato segnalato al momento alcun caso di LMP. Tuttavia, prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD sarà 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. MAVENCLAD è controindicato nei pazienti con SM affetti da neoplasie maligne attive. Nei pazienti con neoplasie maligne pregresse sarà valutato il rapporto rischio-beneficio individuale prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD. I pazienti trattati con MAVENCLAD devono seguire le linee guida standard per lo screening oncologico.

Interazioni e condizioni particolari

Altri medicinali e Cladribina

MAVENCLAD non deve essere somministrato insieme a medicinali che indeboliscono il sistema immunitario o che riducono la produzione di cellule del sangue nel midollo osseo. Questi medicinali comprendono:

- ciclosporina, ciclofosfamide e azatioprina (utilizzati per sopprimere il sistema immunitario, ad esempio dopo un trapianto d'organo);
- metotrexato (utilizzato per trattare malattie come la psoriasi o l'artrite reumatoide);
- corticosteroidi somministrati a lungo termine (utilizzati per ridurre le infiammazioni, ad esempio in caso di asma). I corticosteroidi somministrati per un breve periodo possono essere utilizzati, se prescritti dal medico.

MAVENCLAD è controindicato insieme ad altri medicinali per la cura della SM, salvo specifica istruzione del medico. Questi medicinali comprendono alemtuzumab, ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, dimetil fumarato, glatiramer acetato, interferone beta e teriflunomide.

Non bisogna assumere MAVENCLAD contemporaneamente a qualsiasi altro medicinale. Deve lasciar trascorrere almeno 3 ore tra l'assunzione di MAVENCLAD e l'assunzione per via orale di altri medicinali. MAVENCLAD contiene idrossipropilbetadex, che può interagire nello stomaco con altri medicinali.

Deve avvisare il medico se è o è stato in trattamento con:

- medicinali che possono alterare le cellule del sangue (ad esempio carbamazepina, utilizzata per il trattamento dell'epilessia). Il medico potrebbe avere necessità di controllarla con maggiore attenzione.
- determinati tipi di vaccini (vaccini vivi e vivi attenuati). Se è stato vaccinato nelle ultime 4-6 settimane, la terapia con MAVENCLAD deve essere posticipata. Non deve ricevere vaccini di questo tipo durante il trattamento con MAVENCLAD. Il sistema immunitario deve essersi ripreso prima che possa essere vaccinato e per verificarlo verranno effettuate analisi del sangue.
- dilazep, nifedipina, nimodipina, reserpina, cilostazol o sulindac (utilizzati per il trattamento di malattie del cuore, della pressione arteriosa elevata, di malattie vascolari o infiammazioni) o eltrombopag (utilizzato per il trattamento di malattie associate a sanguinamenti). Il medico le dirà come comportarsi se deve prendere questi medicinali.
- rifampicina (utilizzata per il trattamento di determinati tipi di infezione), iperico (o erba di San Giovanni) (utilizzato per il trattamento della depressione) o corticosteroidi (utilizzati per reprimere le infiammazioni). Il medico le dirà come comportarsi se deve prendere questi medicinali.

Contraccettivi ormonali

Informi il medico se prende contraccettivi ormonali (ad es. la "pillola"). Attualmente non è noto se la cladribina possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Pertanto, le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento con cladribina e almeno nelle 4 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose di ogni anno di trattamento.

Anziani

Negli studi clinici condotti con cladribina orale nella SM non sono stati inclusi pazienti di età superiore a 65 anni; pertanto, non è noto se questi pazienti rispondano diversamente dai pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica

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

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.