



Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von Mavenclad® (Cladribin-Tabletten) wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erhöhen.

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Mavenclad® verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Diese Informationsbroschüre ist auch auf den folgenden Webseiten verfügbar: <http://www.bfarm.de/schulungsmaterial> und www.merckserono.de

Inhalt

Einführung

Behandlungsschemata

Überwachung während der Behandlung

- Lymphozytenzahl
- Schwere Infektionen
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- Maligne Erkrankungen

Vermeidung einer Schwangerschaft

- Worüber Sie Ihre Patientinnen im gebärfähigen Alter informieren sollten
- Worüber Sie Ihre männlichen Patienten informieren sollten

Meldung von Nebenwirkungen

Einführung

Diese Informationsbroschüre für Ärzte enthält Informationen zu den wichtigsten Risiken in Verbindung mit Mavenclad® sowie Maßnahmen, mit denen diese Risiken so gering wie möglich gehalten werden können. Die Informationsbroschüre für Patienten ist Bestandteil der Maßnahmen zur Risikominimierung, und die Verwendung der Information im Rahmen des Patientengesprächs kann dazu beitragen, Anzeichen und Symptome möglicher Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und zeitnah zu behandeln.

Lesen Sie diese Informationsbroschüre gemeinsam mit den Informationen in der zugelassenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC, Fachinformation). Berücksichtigen Sie dabei vor allem die in der Fachinformation enthaltenen Informationen zur Überwachung des Blutbildes und zum Screening auf latente Infektionen vor Behandlungsbeginn.

Behandlungsschemata

Die Therapie besteht aus zwei Behandlungsphasen, die im Abstand von einem Jahr erfolgen. Jede Behandlungsphase besteht aus 2 Behandlungswochen: eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Monats des je-

weiligen Behandlungsjahres. Nach Abschluss der beiden Behandlungsphasen in den zwei aufeinanderfolgenden Jahren ist keine weitere Behandlung mit Cladribin in den Jahren 3 und 4 vorgesehen (Abbildung 1).

Abbildung 1a: Behandlungsschema.

Bitte beachten Sie, dass sich die Zeiträume auf die jeweiligen Behandlungszeiträume beziehen und sich nicht notwendigerweise auf Kalenderzeiträume beziehen. Das heißt Monat 1 muss nicht Januar sein, sondern kann sich auch z.B. auf November beziehen. Das gleiche gilt für die Behandlungswochen 1–4.

1. und 2. Behandlungsjahr	Einnahmezeiträume (Monate)												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Woche 1	4–5 Behandlungstage	4–5 Behandlungstage											
Woche 2													
Woche 3													
Woche 4													
3. und 4. Jahr	Keine Einnahme vorgesehen												

Abbildung 1b: Behandlungsschema inklusive exemplarischem Behandlungszeitraum bei einem Patienten mit 5 Behandlungstagen.

		Einnahmezeiträume (Monate)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Behandlungsjahr	Beispielzeitraum	November	Dezember	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni	Juli	August	September	Oktober
	Woche 1	14. – 18.11.	12. – 16.12.										
	Woche 2												
	Woche 3												
	Woche 4												
2. Behandlungsjahr	Woche 1	13. – 17.11.	11. – 15.12.										
	Woche 2												
	Woche 3												
	Woche 4												
3. Jahr	Keine Einnahme vorgesehen												
4. Jahr	Keine Einnahme vorgesehen												

= Behandlungswoche

Die verabreichte Dosis mit der entsprechenden Anzahl Tabletten ist abhängig vom individuellen Körpergewicht Ihrer Patienten. Die nachfolgende Abbildung 2 zeigt Ihnen zum einen die Tablettenanzahl an, die pro Behandlungsphase in den zwei, jeweils 4 – 5 Tage dauernden, Behandlungswochen einzunehmen sind, zum anderen auch die Anzahl

an Tabletten pro Behandlungstag um auf die Gesamtdosis (3,5 mg/kg KG) zu kommen. Besteht die Tagesdosis aus zwei Tabletten, sind beide Tabletten zusammen einzunehmen. Die Tagesdosis sollte in einem zeitlichen Abstand von 24 Stunden etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen werden.

Abbildung 2: Dosierung pro Wochentag je Behandlungsjahr und -woche in Abhängigkeit vom Patientengewicht.

GEWICHT IN KG	ANZAHL TABLETTEN (pro Behandlungswoche)	BEHANDLUNGSWOCHE 1 (MONAT 1)				
		Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
40 bis <50	4	●	●	●	●	-
50 bis <60	5	●	●	●	●	●
60 bis <70	6	●●	●	●	●	●
70 bis <80	7	●●	●●	●	●	●
80 bis <90	8	●●	●●	●●	●	●
90 bis <100	9	●●	●●	●●	●●	●
100 bis <110	10	●●	●●	●●	●●	●●
≥ 110	10	●●	●●	●●	●●	●●

ANZAHL TABLETTEN (pro Behandlungswoche)	BEHANDLUNGSWOCHE 2 (MONAT 2)				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
4	●	●	●	●	-
5	●	●	●	●	●
6	●●	●	●	●	●
7	●●	●●	●	●	●
8	●●	●●	●	●	●
9	●●	●●	●●	●	●
10	●●	●●	●●	●●	●●

● 1 Tablette (10 mg) ●● 2 Tabletten (2 x 10 mg)

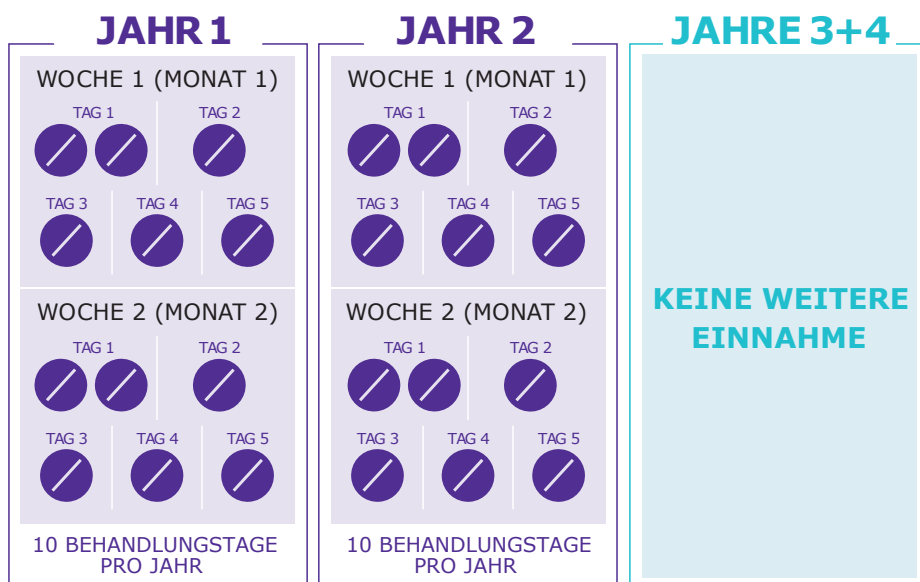
Die Gesamtzahl an Tabletten aus der ersten Behandlungsphase wird im zweiten Behandlungsjahr wiederholt. Passen Sie die Dosis im zweiten Behandlungsjahr entsprechend an, sofern sich das Körpergewicht des Patienten geändert hat. Bitte beachten Sie, dass sich bei Patienten mit einem Körpergewicht von 80 kg bis zu 110 kg die Anzahl der benötigten Tabletten zwischen den beiden Behandlungswochen unterscheidet.

Um Medikationsfehler zu vermeiden, wird empfohlen, dass Sie Ihrem Patienten lediglich die Anzahl an Tabletten verschreiben, die er/sie wäh-

rend einer Behandlungswoche benötigt. Wegen der individuellen Dosierung müssen Sie in der Regel mehr als eine Packung verschreiben, da in Deutschland nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht werden. Es gibt eine Packung mit nur 1 Tablette, die Sie zur Ergänzung der benötigten Anzahl an Tabletten verwenden können oder aber als Ersatz, wenn etwa der Patient eine Tablette verloren haben sollte.

In der folgenden Abbildung 3 sehen Sie ein beispielhaftes Einnahmeschema für einen Patienten, der zwischen 60 und bis zu 69 kg wiegt.

Abbildung 3: Beispiel der Gesamtdosis (3,5 mg/kg KG) an Tabletten für einen Patienten mit 67 kg Körpergewicht (6 Tabletten pro Behandlungswoche).



In der Patientenbroschüre finden Sie eine Tabelle pro Behandlungsjahr. Bitte tragen Sie dort für jeden Patienten ein, wie viele Tabletten jeweils an welchem Tag (Datum) eingenommen werden sollen.

Verwenden Sie für das nächste Jahr bitte eine neue Patientenbroschüre, um eventuelle Änderungen (im Text und im Gewicht des Patienten) zu berücksichtigen.

Überwachung während der Behandlung

In der folgenden Abbildung 4 sehen Sie eine Übersicht zu den vorgesehenen Untersuchungen.

Abbildung 4: Überblick über die vorgesehenen Untersuchungen vor und während der Therapie.

Be- hand- lungs- jahr	Vor Therapiestart	Behandlungsmonat											
		1	2 (2 Monate nach erster Einnahme)	3	4	5	6 (6 Monate nach erster Einnahme)	7	8	9	10	11	12
1	<ul style="list-style-type: none"> MRT (≤ 3 Monate) Lymphozytenzahl Schwangerschaftstest Screening auf Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> HIV HBV HCV VZV Tbc Impfung von VZV bei AK-negativer Anamnese 		Lympho- zytenzahl				Lympho- zytenzahl						
				Patienten mit einer Lymphozytenzahl unter 500 Zellen/mm ³ sollten aktiv auf das Auftreten von Infektionen überwacht werden.									
		<ul style="list-style-type: none"> Laufendes Monitoring auf schwere Infektionen (v. a. HZV und opportunistische Infektionen) Durchführung von Standard-Krebsvorsorgeuntersuchungen Jährliches kraniales MRT (öfter, bzw. spinal, im Falle eines Schubes oder Verdacht auf PML)* 											
2	<ul style="list-style-type: none"> Lymphozytenzahl Schwangerschaftstest Screening auf Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> HIV HBV HCV Tbc 		Lympho- zytenzahl				Lympho- zytenzahl						
				Patienten mit einer Lymphozytenzahl unter 500 Zellen/mm ³ sollten aktiv auf das Auftreten von Infektionen überwacht werden.									
		<ul style="list-style-type: none"> Laufendes Monitoring auf schwere Infektionen (v. a. HZV und opportunistische Infektionen) Durchführung von Standard-Krebsvorsorgeuntersuchungen Jährliches kraniales MRT (öfter, bzw. spinal, im Falle eines Schubes oder Verdacht auf PML)* 											
3	-	<ul style="list-style-type: none"> Durchführung von Standard-Krebsvorsorgeuntersuchungen Jährliches kraniales MRT (öfter, bzw. spinal, im Falle eines Schubes oder Verdacht auf PML)* 											
4	-	<ul style="list-style-type: none"> Durchführung von Standard-Krebsvorsorgeuntersuchungen Jährliches kraniales MRT (öfter, bzw. spinal, im Falle eines Schubes oder Verdacht auf PML)* 											

AK: Antikörper; HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; MRT: Magnetresonanztomographie; Tbc: Tuberkulose; VZV: Varizella-Zoster-Virus.

*Empfehlung nach Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

In der Patientenbroschüre findet sich ebenfalls ein Überblick über die notwendigen und optionalen Untersuchungen. Tragen Sie dort bitte die individuellen Termine Ihres Patienten/Ihrer Patientin ein.

Lymphozytenzahl

Da der Wirkmechanismus von Cladribin in direktem Zusammenhang mit einer Verminderung der Lymphozytenzahl steht, muss diese entsprechend überwacht werden.

Die Lymphozytenzahl muss vor **Behandlungsbeginn in Jahr 1** im Normbereich liegen.

Vor Behandlungsbeginn im 2. Jahr muss die Lymphozytenzahl bei mindestens 800 Zellen/mm³ liegen. Wenn notwendig, können Sie die Medikamentengabe um bis zu 6 Monate verschieben, damit sich die Lymphozytenzahl normalisieren kann. Tritt innerhalb dieser 6 Monate keine Nor-

malisierung der Lymphozytenzahl ein, stoppen Sie die Behandlung in Jahr 2 und setzen Sie das Medikament ab.

Führen Sie weitere Kontrollen der Lymphozytenzahl jeweils **2 und 6 Monate nach Behandlungsbeginn** in jedem Behandlungsjahr durch. Falls die Lymphozytenzahl **weniger als 500 Zellen/mm³** beträgt, überwachen Sie sie aktiv weiter, bis die Werte wieder ansteigen. Sinkt die Lymphozytenzahl **unter 200 Zellen/mm³**, ziehen Sie eine **Herpesprophylaxe** in Erwägung, bis der Wert wieder über 200 Zellen/mm³ liegt.

Schwere Infektionen

Wie andere Wirkstoffe, die das Immunsystem beeinflussen, kann Cladribin die körpereigene Immunabwehr herabsetzen und die Wahrscheinlichkeit für Infektionen erhöhen. Besprechen Sie mit Ihrem Patienten vor jedem Behandlungsbeginn im Behandlungsjahr 1 und 2 das erhöhte Risiko für das Auftreten sowie für mögliche Reaktivierungen von Infektionen.

Schließen Sie **vor Beginn jedes Behandlungsjahres** folgende Infektionen aus (Kontraindikationen):

- Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)
- aktive Tuberkulose
- aktive Hepatitis (vor allem Hepatitis B und C)

Sollte vor Therapiebeginn eine Infektion vorliegen, verschieben Sie den Beginn der Behandlung, bis die Infektion angemessen behandelt wurde und vollständig unter Kontrolle ist.

Ziehen Sie bei Patienten mit einem negativen Antikörper-Status auf **Varizella-Zoster-Virus** eine

Impfung vor Therapiestart im Jahr 1 in Betracht. Bitte beachten Sie, dass in dem Fall der Behandlungsbeginn bis zum Einsetzen der vollen Wirkung (4–6 Wochen) verschoben werden muss.

Überwachen Sie Ihre Patienten auf Anzeichen und Symptome, die auf eine Infektion hindeuten, insbesondere Herpes Zoster sowie opportunistische Infektionen einschließlich einer Reaktivierung der Tuberkulose. Überwachen Sie vor allem Patienten mit einer **Lymphozytenzahl unter 500 Zellen/mm³** aktiv auf das Auftreten von Infektionen.

Falls Anzeichen und Symptome einer Infektion auftreten, leiten Sie eine antiinfektiöse Therapie ein, einschließlich geeigneter antiviraler Therapien. Ziehen Sie außerdem eine Unterbrechung oder Verschiebung der Therapie in Betracht, bis die Infektion vollständig ausgeheilt ist.

Beachten Sie auch, dass manche Infektionen erst eine beträchtliche Zeit nach Einleitung der Therapie auftreten können, wie zum Beispiel eine PML (siehe nächsten Abschnitt).

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

In klinischen Studien mit Patienten mit Multipler Sklerose (1.976 Patienten, 8.650 Patientenjahre) wurde über keinen Fall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) berichtet. Nach parenteraler Gabe von Cladribin bei Patienten, die aufgrund einer Haarzelleukämie ein anderes Behandlungsregime erhielten, wurden Fälle von PML berichtet.

Informieren Sie Ihre Patienten über das mögliche Risiko einer PML und über frühe Anzeichen und Symptome (z. B. kognitive, psychiatrische Symptome oder Zeichen eines Kleinhirnsyndroms), die auf eine PML hindeuten. Empfehlen Sie außerdem Ihren Patienten, ihren Partner oder Pfleger über ihre Behandlung und dessen potenziellen Risiken zu informieren, da diese Symptome feststellen könnten, die der Patient nicht bemerkt.

Führen Sie **vor Beginn der Therapie** eine Eingangsuntersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) durch (üblicherweise nicht älter als 3 Monate). Achten Sie bei den anschließenden routinemäßigen, jährlichen MRT-Untersuchungen auf Läsionen, die auf eine PML hindeuten könnten.

Zu einer PML kommt es nur dann, wenn der Patient mit dem JC-Virus infiziert ist. Bitte beachten

Sie, dass nicht untersucht wurde, inwieweit eine Lymphopenie, wie sie unter Cladribin auftreten kann, die Genauigkeit eines Antikörpertests gegen JC-Virus beeinflussen kann. Beachten Sie bitte weiterhin, dass ein negativer Antikörpertest bei normaler Lymphozytenzahl die Möglichkeit einer bestehenden oder späteren JC-Virus-Infektion nicht ausschließt.

Maligne Erkrankungen

MS-Patienten mit bestehenden aktiven Krebserkrankungen dürfen nicht mit Cladribin-Tabletten behandelt werden. Vereinzelt wurden bei Patienten, die im Rahmen klinischer Studien Cladribin

erhalten hatten, maligne Erkrankungen beobachtet. Weisen Sie Ihre Patienten an, nach der Behandlung die Standardleitlinien für Krebsvorsorgeuntersuchungen zu beachten.

Vermeidung einer Schwangerschaft

Cladribin hemmt die DNA-Synthese. Im Tierexperiment an trächtigen Mäusen erwies sich die Substanz als embryolethal und bei männlichen Mäusen und Kaninchen als teratogen.

Informieren Sie vor Behandlungsbeginn sowohl Ihre Patientinnen im gebärfähigen Alter als auch Ihre Patienten, dass unter Therapie schwerwiegende Risiken für den Fötus bestehen. Eine Schwangerschaft im Jahr 1 und 2 muss daher

von beiden Geschlechtern durch eine zuverlässige Kontrazeption ausgeschlossen werden.

Bislang ist nicht bekannt, ob Cladribin die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva vermindern kann. Daher sollten Frauen, welche diese anwenden, während der Einnahme von Cladribin sowie für mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis eines jeden Behandlungsjahres zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

Worüber Sie ihre Patientinnen im gebärfähigen Alter informieren sollten

- Informieren Sie Patientinnen darüber, dass angesichts des Risikos einer schwerwiegenden Schädigung des ungeborenen Fötus die Anwendung von Mavenclad® bei Schwangeren nicht zulässig ist.
- Informieren Sie Ihre Patientinnen darüber, dass vor Therapiebeginn sowohl im ersten als auch im zweiten Behandlungsjahr eine Schwangerschaft durch einen negativen Schwangerschaftstest ausgeschlossen werden muss.
- Informieren Sie Patientinnen im gebärfähigen Alter, dass sie eine Schwangerschaft während der Therapie und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eines jeden Behandlungsjahres durch eine zuverlässige Kontrazeption verhindern sollten. Informieren Sie Frauen, welche systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, dass sie während der Einnahme von Cladribin-Tabletten sowie für mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis eines jeden Behandlungsjahres zusätzlich eine Barrieremethode anwenden müssen. Beraten Sie Ihre Patientinnen über zuverlässige Verhütungsmethoden und die Notwendigkeit einer zusätzlichen Barrieremethode beziehungsweise verweisen Sie sie an ihren Gynäkologen.
- Klären Sie Ihre Patientin darüber auf, dass sie sich umgehend an ihren behandelnden Arzt wenden soll, falls dennoch eine Schwangerschaft aufgetreten ist oder aber, wenn die Patientin glaubt, während der Einnahme oder innerhalb 6 Monate nach der letzten Dosis schwanger geworden zu sein, damit eine angemessene Beratung und ggf. ein sofortiger Abbruch der Behandlung stattfinden kann. Beraten Sie Patienten hinsichtlich zuverlässiger Verhütungsmethoden. Machen Sie Ihre Patientinnen darauf aufmerksam, dass zu Beginn einer hormonellen Empfängnisverhütung keine vollständige Wirksamkeit gegeben ist (siehe die jeweilige Produktinformation).

Worüber Sie Ihre männlichen Patienten informieren sollten

- Klären Sie Ihre männlichen Patienten darüber auf, dass Cladribin über das Sperma auf den weiblichen Partner übertragen werden kann und dort im Falle einer Zeugung zu schweren Malformationen beim ungeborenen Fötus führen kann.
- Weisen Sie Ihren Patienten darauf hin, dass eine Schwangerschaft bei seiner Partnerin während der Einnahme und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis durch Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode verhindert werden muss.
- Beraten Sie Ihren Patienten bei der Wahl der geeigneten Kontrazeptionsmethode oder empfehlen Sie ihm, sich zusammen mit seiner Partnerin bei deren behandelnden Gynäkologen beraten zu lassen.
- Wenn Partnerinnen in oben genanntem Zeitraum schwanger werden, informieren Sie Ihren Patienten darüber, dass sie umgehend den Arzt der Partnerin informieren müssen, damit eine angemessene Beratung stattfinden kann.

Sollte dennoch eine Schwangerschaft unter Mavenclad® auftreten, bitten wir Sie, dies an das **Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie** zu melden:

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum

Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel.: +49 (0) 30 450 525700
Fax: +49 (0) 30 450 525902
www.embryotox.de

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden an:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>

oder

Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft (AkdÄ)
Tel.: +49 (0) 30 400456 500
Fax: +49 (0) 30 400456 555
E-Mail: Pharmakovigilanz@akdae.de
Website: [http://www.akdae.de/
Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html](http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html)

oder

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
64289 Darmstadt
Tel.: +49 (0) 6151 6285 0
Fax: +49 (0) 6151 6285 816
E-Mail: drugsafetydeutschland@merckgroup.com

Bei allgemeinen medizinischen Anfragen zu Mavenclad® möchten wir Sie bitten, uns unter der folgenden Telefonnummer zu kontaktieren: +49 (0) 6151 6285 0.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation von Mavenclad® und auf den Webseiten des Zulassungsinhabers: www.merckserono.de

