



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Cladribin 10 mg Tabletten zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS) verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztinnen/Ärzte

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Mavenclad® (Cladribin)

Version 2.0, Stand Februar 2022

Inhalt

Einführung

Behandlungsschemata

Überwachung vor und während der Behandlung

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

Vermeidung einer Schwangerschaft während der Einnahmephasen und 6 Monate danach

- Patientinnen im gebärfähigen Alter
- Männliche Patienten

Meldung von Nebenwirkungen

Einführung

Dieser Leitfaden für Ärztinnen/Ärzte enthält Informationen zu den wichtigsten Risiken in Verbindung mit MAVENCLAD® (Cladribin-Tabletten) sowie Maßnahmen, mit denen diese Risiken so gering wie möglich gehalten werden können. Der Leitfaden für Patienten ist ebenfalls 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 diesen Leitfaden gemeinsam mit den Informationen in der Fachinformation. Berücksichtigen Sie dabei vor allem die in der Fachinformation enthaltenen Informationen zur Überwachung des Blutbildes und zum Screening auf latente Infektionen vor Behandlungsbeginn.

Aus Gründen der Lesbarkeit, wird in diesem Text die einheitliche Form Patient/Patienten verwendet mit dem Hinweis, dass mit den männlichen Personenbezeichnungen stets auch die weibliche Form gemeint ist.

Behandlungsschemata

Die Therapie besteht aus zwei Einnahmephasen, die im Abstand von einem Jahr erfolgen. Jede Einnahmephase besteht aus 2 Einnamewochen: eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Monats des jeweiligen Behandlungsjahres. Nach Abschluss der beiden Einnahmephasen in den zwei aufeinanderfolgenden

Jahren ist keine weitere Einnahme von Cladribin-Tabletten in den Jahren 3 und 4 vorgesehen (Abbildung 1). Die Behandlung kann ab Jahr 5 mit einem neuen 4-jährigen Therapieabschnitt fortgesetzt werden. Hierzu liegen jedoch noch keine Daten vor (siehe Fachinformation).

Abbildung 1a: Behandlungsschema.

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

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

Abbildung 1b: Behandlungsschema inklusive exemplarischem Einnahmezeitraum bei einem Patienten mit 5 Einnahmetagen.

		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												

 = Einnamewoche

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 Einnahmephase in den zwei, jeweils 4-5 Tage dauernden, Einnamewochen einzunehmen sind, zum anderen auch die Anzahl

an Tabletten pro Einnahmetag 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 Einnahmewoche in Abhängigkeit vom Patientengewicht.

GEWICHT IN KG	ANZAHL TABLETTE (pro Einnahmewoche)	EINNAHMEWOCHE 1 (MONAT 1)					EINNAHMEWOCHE 2 (MONAT 2)				
		Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	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	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●

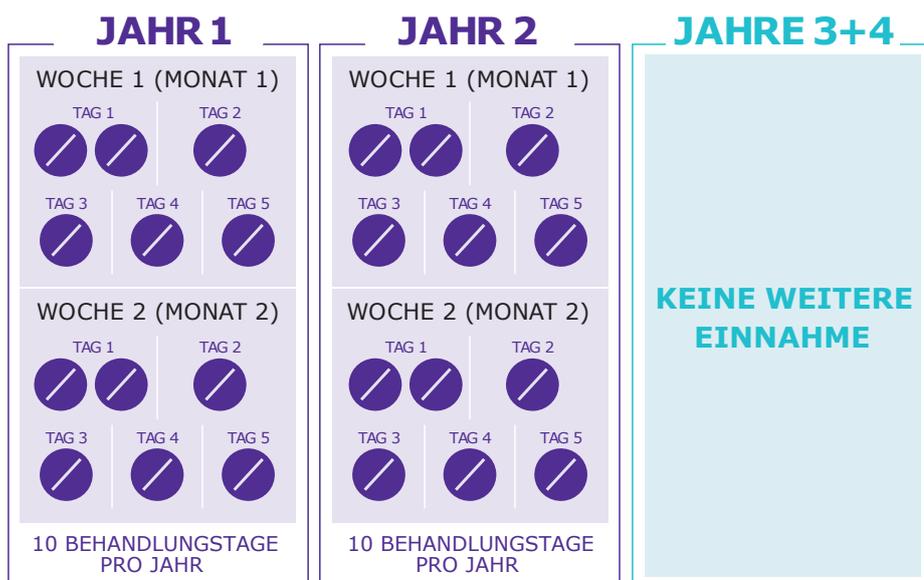
● 1 Tablette (10 mg) ●● 2 Tabletten (2 x 10 mg)

Die Gesamtzahl an Tabletten aus der ersten Einnahmephase 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 Einnahmewochen unterscheidet. Nur durch die vollständige und rechtzeitige Einnahme in Jahr 1 und 2 gemäß Fachinformation kann ein Therapieerfolg erreicht werden. Stellen Sie sicher, dass spätestens 8 Wochen vor Beginn des zweiten Behandlungsjahres die notwendigen Voruntersuchungen fest eingeplant sind.

Um Medikationsfehler zu vermeiden, wird empfohlen, dass Sie Ihrem Patienten lediglich die Anzahl an Tabletten verschreiben, die er/sie während einer Einnahmewoche benötigt. Aufgrund 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 69 kg wiegt.

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



Im Leitfaden für Patienten 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 einen neuen Leitfaden für Patienten, um eventuelle Änderungen (im Text und im Gewicht des Patienten) zu berücksichtigen.

Überwachung vor und 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	Einnahmemonat											
		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 Leberanamnese und Kontrolle der Leberwerte 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 Leberanamnese und Kontrolle der Leberwerte 		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.

Im Leitfaden für Patienten 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 Gabe von Cladribin um bis zu 6 Monate verschieben, damit sich die Lymphozytenzahl normalisieren kann.

Leberfunktion

Leberschäden, einschließlich schwerwiegender Fälle, wurden für Patienten berichtet, die mit Cladribin-Tabletten behandelt wurden, insbesondere bei Patienten mit abnormalen Leberwerten in der Anamnese. Vor Einleitung der Behandlung mit Cladribin-Tabletten, sollte die Krankengeschichte der Patienten eingehend auf frühere Episoden einer Leberschädigung durch andere Arzneimittel oder (vor-)bestehende Lebererkrankungen, wie Hepatitiden, Alkoholismus, Diabetes mellitus etc., anamnestisch erhoben werden.

Vor Beginn der Einnahme in Jahr 1 und Jahr 2 sind folgende Blutwerte zu kontrollieren:

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 Einnahmejahres** 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** vor Therapiebeginn im Jahr 1 eine Impfung in

Tritt innerhalb dieser 6 Monate keine Normalisierung der Lymphozytenzahl ein, stoppen Sie die Behandlung in Jahr 2 und setzen Sie Cladribin ab.

Führen Sie weitere Kontrollen der Lymphozytenzahl jeweils **2 und 6 Monate nach Einnahmebeginn** 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.

- Serumaminotransferasen
- Gesamt-Bilirubin
- Alkalische Phosphatase

Wenn ein Patient klinische Anzeichen, einschließlich ungeklärter Leberenzym erhöhungen oder Symptome entwickelt, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen (z. B. unerklärliche Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fatigue, Anorexie, Gelbsucht und/oder dunkler Urin), messen Sie umgehend die Serumtransaminasen und das Gesamtbilirubin. Die Einnahme von Cladribin-Tabletten sollte unterbrochen oder gegebenenfalls beendet werden, soweit erforderlich.

Betracht. Bitte beachten Sie, dass in diesem Fall der Behandlungsbeginn bis zum Einsetzen des vollen Impfschutzes (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 Behandlung mit Cladribin in Betracht, bis die Infektion vollständig ausgeheilt ist.

Beachten Sie auch, dass manche Infektionen erst eine beträchtliche Zeit nach Einleitung der Therapie auftreten können.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

In klinischen Studien mit Patienten mit Multipler Sklerose (1.976 Patienten, 8.650 Patientenjahre) und seit der Markteinführung im September 2017 (35.668 Patienten, 49.783 Patientenjahre, Stand Juli 2021) 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. unerwartete neurologische, kognitive oder psychiatrische Symptome oder

Zeichen eines Kleinhirnsyndroms), die auf eine PML hindeuten. Empfehlen Sie außerdem Ihren Patienten, ihren Partner oder Pfleger über ihre Behandlung und die potenziellen Risiken zu informieren, da diese Symptome feststellen könnten, die der Patient selbst 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.

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.

Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist die Rate an malignen Erkrankungen aber nicht erhöht. Weisen Sie Ihre Patienten an, nach der Einnahme von Cladribin-Tabletten die Standardleitlinien für Krebsvorsorgeuntersuchungen zu beachten.

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 männlichen Patienten, dass unter Therapie schwerwiegende Risiken für den Fötus bestehen.

Klären Sie ihre Patientinnen im gebärfähigen Alter über folgende Punkte auf:

- Angesichts des Risikos einer schwerwiegenden Schädigung des ungeborenen Fötus ist die Anwendung von Cladribin-Tabletten bei Schwangeren nicht zulässig.
- Vor Therapiebeginn sowohl im ersten als auch im zweiten Behandlungsjahr muss eine Schwangerschaft durch einen negativen Schwangerschaftstest ausgeschlossen werden.
- Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaft während der Therapie und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eines jeden Behandlungsjahres durch eine zuverlässige Kontrazeption verhindern. 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-Tabletten sowie für mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis eines jeden Behandlungsjahres zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Beraten Sie Ihre Patientinnen über zuverlässige Verhütungsmethoden beziehungsweise verweisen Sie sie an ihren Gynäkologen.
- Falls dennoch eine Schwangerschaft eingetreten ist oder wenn die Patientin glaubt, während der Einnahme oder innerhalb 6 Monate nach der letzten Dosis schwanger geworden zu sein, soll sie sich umgehend an ihren behandelnden Arzt wenden, damit eine angemessene Beratung und ggf. eine sofortige Beendigung der Behandlung mit Cladribin-Tabletten erfolgen kann. Machen Sie Ihre Patientinnen darauf aufmerksam, dass zu Beginn einer hormonellen Empfängnisverhütung keine vollständige Wirksamkeit gegeben ist (siehe die jeweilige Produktinformation).

Klären Sie Ihre männlichen Patienten über folgende Punkte auf

- Cladribin kann über das Sperma auf die Partnerin übertragen werden und dort im Falle einer Zeugung zu schweren Fehlbildungen beim ungeborenen Kind führen.
- Eine Schwangerschaft seiner Partnerin muss während seiner Einnahme von Cladribin und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis durch Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode verhindert werden. 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 die Partnerin in oben genanntem Zeitraum schwanger wird, muss umgehend den Arzt der Partnerin informiert müssen, damit eine angemessene Beratung stattfinden kann.

Sollte dennoch eine Schwangerschaft unter Cladribin-Tabletten 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) 30 450 525 700
Fax: +49 (0) 30 450 7 525 920
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 anzuzeigen 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)
Telefon: +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 Healthcare Germany GmbH
Waldstraße 3
64331 Weiterstadt
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.merck.de/healthcare.

MERCK

