

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **MAVENCLAD**^{MD}

Cladribine

Comprimé de 10 mg, voie orale

Immunosuppresseur sélectif

EMD Serono, une division d'EMD inc., Canada

2695, North Sheridan Way, Suite 200

Mississauga (Ontario) L5K 2N6

www.emdserono.ca

EMD Serono est la filiale de soins de santé canadienne de Merck
KGaA, Darmstadt, Allemagne

Date d'approbation initiale :
29 novembre 2017

Date de révision :
7 août 2024

Numéro de contrôle : 283685

MAVENCLAD est une marque déposée de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, ou de ses filiales.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2024-05
7 Mises en garde et précautions, Immunitaire, leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	2024-05
7 Mises en garde et précautions, Immunitaire, Infections	2024-08
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes, Contraception masculine et féminine	2024-05

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
Table des matières	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Femmes qui allaitent	15
7.1.3 Enfants et adolescents(< 18 ans)	16
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16

8.1	Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	16
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	19
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	20
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	21
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.4	Interactions médicament-médicament.....	22
9.5	Interactions médicament-aliment.....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	23
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	23
10	pharmacologie clinique.....	23
10.1	Mode d'action.....	23
10.2	Pharmacodynamie.....	24
10.3	Pharmacocinétique.....	24
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	27
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	27
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	29
14.1	Études cliniques par indication.....	29
15	MICROBIOLOGIE.....	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	31
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.....	34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MAVENCLAD (cladribine) est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques (SP) rémittente afin de réduire la fréquence des exacerbations cliniques et de retarder la progression de l'invalidité. MAVENCLAD est généralement recommandé chez les patients atteints de SP qui ont obtenu une réponse insatisfaisante à un ou plusieurs autres traitements contre la sclérose en plaques ou n'ont pas pu les tolérer.

Le traitement par MAVENCLAD doit être instauré et supervisé par des neurologues expérimentés dans le traitement de la SP, qui se sont entièrement familiarisés avec le profil d'efficacité et d'innocuité de MAVENCLAD et sont capables de discuter des bienfaits/risques avec les patients.

L'efficacité de prendre MAVENCLAD dans le cadre d'un traitement d'une durée supérieure à 2 ans n'a pas été établie.

1.1 Pédiatrie

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Les études cliniques sur MAVENCLAD dans le traitement de la SP n'ont pas inclus un nombre de patients âgés de 65 ans et plus suffisant pour déterminer si leur réponse est différente de celle des patients plus jeunes (voir 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

MAVENCLAD est contre-indiqué chez :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à la cladribine, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour la liste complète, consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Les patients à risque plus élevé de contracter des infections opportunistes, notamment les patients immunocompromis en raison d'un traitement qu'ils reçoivent (p. ex., traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, agents antinéoplasiques, traitements myélosuppresseurs, irradiation lymphoïde totale ou greffe de moelle osseuse) (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) ou d'une maladie (p. ex., syndrome d'immunodéficience) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Infections).
- Les patients présentant une infection latente ou active, y compris les infections bactériennes, fongiques ou virales chroniques actives (p. ex., hépatite, tuberculose) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Infections).
- Les patients ayant des antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Les patients atteints d'un cancer actif (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).
- Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir 10.3 Élimination; 10.3 Insuffisance rénale).
- Les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent (voir 7.1.1 Femmes enceintes).
- Les femmes et les hommes fertiles qui ne prévoient pas utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois suivant la prise de la dernière dose dans

chaque cycle de traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement par MAVENCLAD doit être instauré et supervisé par des neurologues expérimentés dans le traitement des patients atteints de SP et qui se sont entièrement familiarisés avec le profil d'efficacité et d'innocuité de MAVENCLAD.

4.1 Considérations posologiques

Les évaluations suivantes doivent être effectuées avant d'instaurer le traitement, afin d'orienter la sélection des patients et les modalités du traitement. Consulter les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour obtenir de plus amples renseignements.

Numération lymphocytaire et critères de l'instauration et du maintien du traitement

- Il faut vérifier la formule sanguine complète (FSC), y compris la numération des lymphocytes, avant de commencer le traitement si des résultats récents (c.-à-d. obtenus dans les 6 mois précédents ou après l'arrêt du traitement précédent) ne sont pas disponibles (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).
- Pour l'instauration et le maintien du traitement, la numération lymphocytaire doit être :
 - normale avant l'instauration de MAVENCLAD dans l'année 1, et d'au moins 800 cellules/mm³ (c.-à-d., grade 0 ou 1) avant l'instauration de MAVENCLAD dans l'année 2.
- Il faut surveiller périodiquement la numération lymphocytaire entre les cycles de traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

Au besoin, le cycle de traitement de l'année 2 peut être reporté d'une période allant jusqu'à 6 mois pour permettre le rétablissement de la numération lymphocytaire. Si ce rétablissement prend plus de 6 mois, le patient ne doit plus recevoir MAVENCLAD.

Fonction hépatique

- Il faut mesurer les taux sériques d'aminotransférase, de phosphatase alcaline et de bilirubine totale avant l'instauration du traitement à l'année 1 et à l'année 2.
- Il faut envisager de surveiller les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine totale avant d'administrer les doses de la semaine 2, en particulier chez les patients qui peuvent être plus susceptibles de présenter des lésions hépatiques.
- Le traitement doit être reporté chez les patients qui présentent des anomalies cliniquement significatives des taux sériques d'aminotransférase, de phosphatase alcaline ou de bilirubine totale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Utilisation concomitante d'autres médicaments à prise orale

Il est recommandé que l'administration de tout autre produit médicamenteux oral soit séparée de celle de MAVENCLAD d'au moins 3 heures durant le nombre limité de jours où MAVENCLAD est administré (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Effets sur le système immunitaire

MAVENCLAD entraîne une réduction du nombre de lymphocytes en circulation et peut augmenter le risque d'infection.

- Il faut évaluer chez les patients la présence d'une infection tuberculeuse active ou inactive (« latente ») selon les lignes directrices locales. MAVENCLAD est contre-indiqué chez les patients présentant une tuberculose latente ou active (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Infections).
- Il faut évaluer chez les patients la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C (VHB et VHC) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Infections).
- Toute vaccination doit être faite au moins 6 semaines avant le début du traitement par MAVENCLAD, conformément aux lignes directrices d'immunisation en vigueur (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Vaccination).
- Il faut vérifier la présence d'anticorps contre le virus varicelle-zona avant de commencer le traitement en l'absence d'antécédents de varicelle confirmés par un professionnel de la santé ou de vaccination contre le virus de la varicelle; si le résultat est négatif, la vaccination est recommandée, l'instauration du traitement par MAVENCLAD devant alors être reportée à 6 semaines après la vaccination (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Vaccination).
- Chez les patients précédemment traités par des produits médicinaux immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, le traitement par MAVENCLAD ne doit être instauré que si la numération lymphocytaire est jugée normale (voir 4.1 Considérations posologiques, Numération lymphocytaire et critères de l'instauration et du maintien du traitement; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).
- Il est recommandé de procéder à un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) initial dans les 3 mois précédant le premier cycle de traitement par MAVENCLAD (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Infections).
- Il faut suivre les lignes directrices standard en matière de dépistage du cancer avant et pendant le traitement en raison du risque d'apparition de tumeurs malignes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse; 8.2 Néoplasmes).

Femmes et hommes fertiles

- Il faut écarter toute grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes et 7.1.1 Femmes enceintes).

- Les femmes et les hommes fertiles doivent être prévenus du risque potentiellement grave pour le fœtus et de la nécessité de recourir à une méthode de contraception efficace pendant le traitement par MAVENCLAD et pendant au moins 6 mois après chaque cycle de traitement (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose cumulative recommandée de MAVENCLAD est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur une période de 2 ans, administrée en 1 cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Il faut ensuite observer le patient pendant 2 années supplémentaires. Chaque cycle de traitement consiste en 2 semaines de traitement, une au début du premier mois et une au début du deuxième mois de l'année respective. Chaque semaine de traitement consiste en 4 ou 5 jours durant lesquels un patient reçoit 10 ou 20 mg (un ou deux comprimés) en une seule prise quotidienne, suivant son poids corporel.

L'efficacité de MAVENCLAD dans le cadre d'un traitement d'une durée supérieure à 2 ans n'a pas été établie (voir 1 INDICATIONS). Par conséquent, on ne peut pas faire de recommandations posologiques supplémentaires au-delà de deux cycles de traitement.

Répartition de la dose

La répartition de la dose totale au cours des 2 années de traitement est présentée dans le Tableau 1. Veuillez noter que, pour certaines plages de poids, le nombre de comprimés peut varier d'une semaine de traitement à l'autre. L'utilisation de la cladribine orale chez les patients pesant moins de 40 kg n'a pas été étudiée.

Tableau 1 Dose de MAVENCLAD par année et semaine de traitement selon le poids du patient

Plage de poids	Dose en mg (nombre de comprimés de 10 mg) par semaine			
	Cycle de traitement de l'année 1		Cycle de traitement de l'année 2	
kg	Semaine de traitement 1	Semaine de traitement 2	Semaine de traitement 1	Semaine de traitement 2
40 à < 50	40 mg (4 comprimés)	40 mg (4 comprimés)	40 mg (4 comprimés)	40 mg (4 comprimés)
50 à < 60	50 mg (5 comprimés)	50 mg (5 comprimés)	50 mg (5 comprimés)	50 mg (5 comprimés)
60 à < 70	60 mg (6 comprimés)	60 mg (6 comprimés)	60 mg (6 comprimés)	60 mg (6 comprimés)
70 à < 80	70 mg (7 comprimés)	70 mg (7 comprimés)	70 mg (7 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
80 à < 90	80 mg (8 comprimés)	70 mg (7 comprimés)	80 mg (8 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
90 à < 100	90 mg (9 comprimés)	80 mg (8 comprimés)	90 mg (9 comprimés)	80 mg (8 comprimés)
100 à < 110	100 mg (10 comprimés)	90 mg (9 comprimés)	100 mg (10 comprimés)	90 mg (9 comprimés)
110 ou plus	100 mg (10 comprimés)	100 mg (10 comprimés)	100 mg (10 comprimés)	100 mg (10 comprimés)

Le Tableau 2 montre comment le nombre total de comprimés par semaine de traitement est réparti sur

chaque jour. Il est recommandé que les doses quotidiennes de cladribine de chaque semaine de traitement soient prises à intervalles de 24 heures, à environ la même heure chaque jour. Si une dose quotidienne se compose de deux comprimés, les deux comprimés sont pris ensemble en une seule prise.

Tableau 2 Comprimés de 10 mg de MAVENCLAD par jour de la semaine

Nombre total de comprimés par semaine	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 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

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été consacrée au traitement des patients atteints d'insuffisance rénale (voir 10.3 Insuffisance rénale).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min), aucun ajustement posologique n'est considéré comme nécessaire.

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min). MAVENCLAD est donc contre-indiqué chez ces patients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique (voir 10.3 Insuffisance hépatique).

Bien que l'importance de la fonction hépatique pour l'élimination de la cladribine soit considérée comme négligeable (voir 10.3 Métabolisme), en l'absence de données, l'utilisation de MAVENCLAD n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 6).

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur la cladribine orale dans le traitement de la SP n'ont pas inclus un nombre de patients âgés de 65 ans ou plus suffisant pour déterminer si leur réponse est différente de celle des patients plus jeunes.

Il faut procéder avec prudence lors de l'administration de MAVENCLAD chez les patients âgés, compte tenu de l'éventuelle fréquence plus élevée de diminutions de la fonction hépatique ou rénale (voir

10.3 Pharmacocinétique), de maladies concomitantes et d'autres traitements médicaux.

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

MAVENCLAD est administré par voie orale et doit être avalé sans être mâché. Il doit être pris avec de l'eau, avec ou sans nourriture.

Étant donné que les comprimés ne sont pas enrobés, ils doivent être avalés dès qu'ils sont retirés de la plaquette alvéolée et ils ne doivent pas être laissés exposés sur des surfaces ni être manipulés pendant plus de temps que nécessaire à l'administration. Si un comprimé reste sur une surface, ou si un comprimé est retiré de la plaquette alvéolée cassé ou en morceaux, la zone qui a été en contact avec le comprimé doit être lavée à fond.

Le patient doit avoir les mains sèches pour manipuler les comprimés et il doit se laver les mains à fond après les avoir manipulés.

4.5 Dose oubliée

Une dose oubliée doit être prise immédiatement si le patient s'en rend compte le jour même où elle devait être prise selon le schéma thérapeutique.

Une dose oubliée ne doit pas être prise en même temps que la prochaine dose prévue si le patient s'en rend compte le lendemain du jour où la dose devait être prise. Dans un tel cas, le patient doit prendre la dose oubliée le lendemain lorsqu'il s'en rend compte, et prolonger le nombre de jours dans cette semaine de traitement. Par exemple, si un patient oublie de prendre la dose du Jour 3 et s'en rend seulement compte le Jour 4, il doit prendre la dose du Jour 3 le Jour 4 et prolonger d'un jour le nombre total de jours dans la semaine de traitement. Si deux doses consécutives sont oubliées, la même règle s'applique, et le nombre de jours dans la semaine de traitement est prolongé de deux jours.

5 SURDOSAGE

L'expérience en matière de surdose de cladribine orale est limitée. On sait que la lymphopénie est proportionnelle à la dose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique; 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Il n'existe aucun antidote particulier connu en cas de surdose de MAVENCLAD. Le traitement consiste à observer et à instaurer les mesures de soutien appropriées. Il peut falloir envisager d'arrêter le traitement par MAVENCLAD. Étant donné l'importance de la distribution intracellulaire et tissulaire de la cladribine, l'hémodialyse est peu susceptible de l'éliminer dans une mesure significative.

Une surveillance particulièrement étroite des paramètres hématologiques est recommandée chez les patients qui ont été exposés à une surdose de cladribine.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 10 mg	Hydroxypropylbétadex, sorbitol, stéarate de magnésium. Peut contenir des traces d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide chlorhydrique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

MAVENCLAD est offert sous forme de comprimés contenant 10 mg de cladribine, blancs, ronds, biconvexes et portant l'inscription en creux « C » d'un côté et « 10 » de l'autre.

MAVENCLAD est offert dans une plaquette alvéolée aluminium-aluminium scellée dans une pochette en carton et fixée dans une boîte à l'épreuve des enfants.

Formats d'emballage de 1, 4, 5, 6, 7 ou 8 comprimés. Certains des formats peuvent ne pas être commercialisés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'instaurer le traitement par MAVENCLAD :

- Voir 4.1 Considérations posologiques.

Pendant le traitement par MAVENCLAD et après l'arrêt du traitement :

- Donner au patient l'instruction de signaler rapidement les symptômes d'infection pendant le traitement et après l'arrêt du traitement par MAVENCLAD (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Infections).
- Les numérations lymphocytaires doivent être déterminées :
 - avant l'instauration de MAVENCLAD dans l'année 1,
 - avant l'instauration de MAVENCLAD dans l'année 2,
 - périodiquement entre les cycles de traitement et par la suite. Si les numérations lymphocytaires chutent sous le seuil de 500 cellules/mm³ (toxicité de grade 3 selon les critères CTCAE v4.0), une surveillance active est recommandée jusqu'à ce que les valeurs remontent au-dessus du seuil de 500 cellules/mm³.

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique et 4.1 Considérations posologiques.

Cancérogenèse et mutagenèse

Les effets de la cladribine entraînent des dommages à l'ADN (voir 16 Génotoxicité). En raison d'une génotoxicité de la cladribine et de l'immunosuppression associée à l'utilisation d'analogues nucléosidiques comme MAVENCLAD, MAVENCLAD pourrait potentiellement augmenter le risque de

cancer.

Dans les essais cliniques, des cas de cancer ont été observés plus fréquemment chez les patients traités par la cladribine que chez les patients recevant un placebo (voir 8.2 Néoplasmes).

MAVENCLAD est contre-indiqué chez les patients atteints de SP et d'un cancer actif (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Les patients préalablement atteints de cancer ont été exclus du programme de développement clinique; par conséquent, il faut procéder à une évaluation du rapport bienfait-risque individuel avant d'instaurer MAVENCLAD chez des patients préalablement atteints de cancer. Il faut recommander aux patients traités par MAVENCLAD de suivre les lignes directrices standard concernant le dépistage du cancer.

La cladribine a été clastogène dans des études non cliniques *in vitro* et *in vivo*, mais n'a pas été mutagène lors de tests sur des cellules bactériennes et mammaliennes, et elle n'a entraîné aucune tumeur significative sur le plan clinique chez la souris (voir 16 Génotoxicité).

Endocrinien/métabolisme

MAVENCLAD contient du sorbitol. Les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce produit médicamenteux.

Hématologique

Le mode d'action de la cladribine est étroitement lié à une réduction de la numération lymphocytaire. L'effet sur la numération lymphocytaire est proportionnel à la dose et peut persister quelque temps après que la cladribine a été éliminée de l'organisme à l'arrêt du traitement (voir 8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives; 10.2 Pharmacodynamie). Des diminutions de la numération des neutrophiles, de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine ou de la numération plaquettaire par rapport aux valeurs de départ ont également été observées dans des études cliniques, bien que ces paramètres demeurent habituellement dans des limites normales. Il est recommandé d'obtenir une formule sanguine complète (FSC) avant l'instauration du traitement par MAVENCLAD et de surveiller les numérations lymphocytaires après l'instauration du traitement par MAVENCLAD (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire).

On peut s'attendre à d'autres effets indésirables hématologiques si MAVENCLAD est administré en concomitance avec d'autres substances ayant un effet sur le profil hématologique (voir 9.4 Agents hématotoxiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs).

Chez les patients qui ont besoin d'une transfusion sanguine, l'irradiation des composants sanguins cellulaires est recommandée avant l'administration afin de prévenir une maladie du greffon contre l'hôte en lien avec la transfusion. Il est conseillé de consulter un hématologue.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Des lésions hépatiques, y compris des cas graves, ont été signalées peu fréquemment depuis la commercialisation chez des patients traités par MAVENCLAD. Les cas signalés concernaient principalement des patients ayant des antécédents de résultats anormaux aux épreuves de fonction hépatique, des antécédents de lésions hépatiques associées à d'autres médicaments, ou ayant reçu un traitement concomitant ou récent par des médicaments connus pour causer des lésions hépatiques.

Les lésions hépatiques sont survenues de quelques jours à plusieurs mois après le début du traitement par MAVENCLAD, mais dans la majorité des cas graves, elles sont apparues dans les 4 semaines suivant l'administration de la dose la plus récente de MAVENCLAD. Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on envisage un traitement par MAVENCLAD chez les patients qui peuvent être susceptibles de présenter des lésions hépatiques, comme les patients qui ont des antécédents de résultats anormaux aux épreuves de fonction hépatique, des antécédents de lésions hépatiques pendant le traitement au moyen d'autres médicaments, notamment les autres traitements modificateurs de la maladie utilisés pour le traitement de la sclérose en plaques, ou les patients traités en même temps ou récemment par des médicaments connus pour provoquer des lésions hépatiques.

Les taux sériques d'aminotransférase, de phosphatase alcaline et de bilirubine totale de tous les patients doivent être évalués avant l'instauration du traitement à l'année 1 et à l'année 2. Il faut également envisager de surveiller les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine totale avant d'administrer les doses de la semaine 2, en particulier chez les patients qui peuvent être plus susceptibles de présenter des lésions hépatiques. Le traitement doit être reporté chez les patients qui présentent des anomalies cliniquement significatives des taux sériques d'aminotransférase, de phosphatase alcaline ou de bilirubine totale (voir 4.1 Considérations posologiques).

Il faut conseiller aux patients de signaler immédiatement tout signe ou symptôme d'hépatotoxicité (p. ex., nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie ou jaunisse et/ou urine foncée inexplicables). Si un patient présente des signes cliniques, y compris des élévations inexplicables des enzymes hépatiques ou des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique, mesurez rapidement les transaminases sériques et la bilirubine totale et interrompez ou cessez le traitement par MAVENCLAD, le cas échéant.

Immunitaire

Infections

La cladribine peut diminuer les défenses immunitaires de l'organisme et augmenter la probabilité des infections, y compris les infections opportunistes, particulièrement chez les patients qui développent une lymphopénie sévère. Le risque d'infection peut persister jusqu'à la disparition de la lymphopénie après la fin du traitement (voir 10.2 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). Des infections graves, dont certaines infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques menaçant le pronostic vital ou fatales, ont été observées pendant le traitement par MAVENCLAD.

Des infections latentes, telles que la tuberculose ou une hépatite, peuvent être activées (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Durant le programme de développement clinique, trois cas de tuberculose, dont un cas fatal, ont été rapportés (voir 8.2 Infections). Le dépistage d'infections latentes doit donc être effectué avant d'instaurer le traitement dans l'année 1 et l'année 2 (voir 4.1 Considérations posologiques). Il faut attendre que l'infection ait été adéquatement traitée avant d'instaurer le traitement par MAVENCLAD.

Après la commercialisation, des infections opportunistes graves ont été signalées, notamment la méningite causée par le virus varicelle-zona, l'histoplasmosse disséminée, l'infection à cytomégalovirus, l'encéphalite à herpès zoster, la méningite à cryptocoque, la cryptococcose pulmonaire et la nocardiose disséminée fatale. Une lymphopénie concomitante a été observée chez les patients touchés par ces infections pour qui on disposait d'un résultat de numération des lymphocytes au moment de l'événement.

Il faut informer les patients de l'augmentation possible du risque d'infection et de la nécessité d'y être

vigilant pendant le traitement et après l'arrêt du traitement par MAVENCLAD. Dans les deux études de phase III contrôlées par placebo chez des patients atteints de SP à qui l'on a administré MAVENCLAD en monothérapie à raison d'une dose cumulative de 3,5 mg/kg, le taux global d'infections et d'infections graves associé à MAVENCLAD a été légèrement plus élevé que celui associé au placebo (voir 8.2 Infections).

MAVENCLAD est contre-indiqué chez les patients à risque plus élevé d'infections opportunistes et chez les patients présentant des infections latentes ou actives, y compris les infections bactériennes, fongiques ou virales chroniques actives (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Chez les patients présentant une infection aiguë, il faut également envisager de reporter l'instauration du traitement par MAVENCLAD jusqu'à ce que l'infection ait été complètement maîtrisée.

Infections herpétiques

Les médecins doivent informer les patients de l'augmentation possible du risque d'infection, en particulier du risque d'herpès zoster (zona), et de la nécessité d'y être vigilant pendant le traitement et après l'arrêt du traitement par MAVENCLAD (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Vaccination). Des infections herpétiques ont été couramment rapportées chez des patients traités par MAVENCLAD. Les cas d'herpès zoster sont principalement survenus dans le groupe de traitement recevant la cladribine et étaient de nature métamérique (voir 8.2 Infections). Pour les patients qui développent des infections graves, les bienfaits et les risques du traitement doivent être réévalués avant la réinstauration du traitement.

La fréquence des cas d'herpès zoster a été plus élevée chez les patients présentant une lymphopénie de grade 3 et de grade 4 (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours de études cliniques). Il faut activement surveiller l'apparition de signes et de symptômes évocateurs d'une infection chez les patients ayant des numérations lymphocytaires inférieures à 500 cellules/mm³. Si les numérations lymphocytaires chutent sous le seuil de 200 cellules/mm³, il faut envisager d'administrer une prophylaxie anti-herpétique selon les normes de pratique locales pendant la durée de la lymphopénie de grade 4. Le traitement de l'herpès zoster doit suivre les lignes directrices pertinentes actuelles.

Après la commercialisation, les cas d'herpès zoster observés étaient principalement des dermatomes, mais d'autres formes (p. ex., ophtalmique) ont aussi été observées.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients recevant de la cladribine par voie parentérale dans une indication oncologique.

La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus JC (VJC) qui survient typiquement chez des patients immunocompromis et qui peut être fatale ou entraîner une invalidité sévère. Les symptômes typiquement associés à la LEMP sont variés, progressent sur plusieurs jours ou plusieurs semaines et comprennent une faiblesse progressive d'un côté du corps ou une maladresse des membres, une perturbation de la vision et des changements touchant la pensée, la mémoire et l'orientation qui entraînent une confusion et des changements dans la personnalité. Les médecins doivent être vigilants aux symptômes cliniques ou aux observations à l'IRM évoquant une LEMP. Si une LEMP est soupçonnée, il ne faut pas réinstaurer le traitement par MAVENCLAD avant d'avoir écarté une LEMP.

Des signes évoquant une LEMP peuvent être visibles à l'IRM avant l'apparition des signes ou symptômes cliniques. Des cas de LEMP, diagnostiqués sur la base des observations à l'IRM et de la détection d'ADN du VJC dans le liquide cébrospinal sans signes ni symptômes cliniques spécifiques de la LEMP, ont été rapportés chez des patients recevant des médicaments contre la SP associés à un risque de LEMP. La réalisation d'IRM peut donc être utile pour surveiller l'apparition de signes

évoquant une LEMP, et toute observation suspecte doit donner lieu à des investigations plus poussées pour permettre un diagnostic précoce de la LEMP, le cas échéant. Avant l'instauration du traitement par MAVENCLAD, une IRM récente (réalisée dans les 3 mois précédents) doit être disponible (voir 4.1 Considérations posologiques). Durant les examens d'IRM de routine (conformément aux recommandations nationales et locales), les médecins doivent être attentifs aux lésions évocatrices d'une LEMP. Des taux plus faibles de morbidité liée à la LEMP ont été rapportés après l'arrêt d'autres médicaments contre la SP associés à un risque de LEMP chez les patients qui présentaient une LEMP et étaient initialement asymptomatiques, par rapport aux patients qui présentaient des signes et symptômes cliniques au moment du diagnostic de la LEMP. On ignore si ces différences sont dues à la détection précoce et à l'arrêt du traitement de la SP ou à des différences pathologiques chez ces patients.

Vaccination

Le traitement par MAVENCLAD ne doit pas être instauré dans les 6 semaines suivant la vaccination par des vaccins vivants ou vivants atténués en raison d'un risque d'infection active par le vaccin. Les patients ne doivent pas recevoir de vaccins vivants ou vivants atténués durant le traitement par MAVENCLAD, ni après le traitement par MAVENCLAD tant que la numération leucocytaire du patient n'est pas dans les limites normales.

Une attention particulière est recommandée chez les patients sans antécédents d'exposition au virus varicelle-zona. Il est recommandé de vacciner contre la varicelle les patients ayant un résultat négatif au dosage des anticorps avant d'instaurer le traitement par MAVENCLAD. L'instauration du traitement par MAVENCLAD doit être reportée de 6 semaines afin que le plein effet de la vaccination soit obtenu (voir 4.1 Considérations posologiques).

Passer d'un autre agent à MAVENCLAD et réciproquement

Chez les patients qui ont précédemment été traités par des produits médicamenteux immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, le traitement par MAVENCLAD ne doit être instauré que si les numérations lymphocytaires ont été évaluées normales (voir 4.1 Considérations posologiques). L'utilisation de produits immunomodulateurs ou immunosuppresseurs après le traitement par MAVENCLAD peut avoir un effet additif sur le système immunitaire. La prudence est donc de mise.

Surveillance et tests de laboratoire

Les numérations lymphocytaires doivent être déterminées :

- avant l'instauration de MAVENCLAD dans l'année 1,
- avant l'instauration de MAVENCLAD dans l'année 2,
- périodiquement entre les cycles de traitement et par la suite.

Pour prendre une décision thérapeutique fondée sur les numérations lymphocytaires du patient, voir 4.1 Considérations posologiques et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire.

Les taux sériques d'aminotransférase, de phosphatase alcaline et de bilirubine totale doivent être évalués avant l'instauration du traitement à l'année 1 et à l'année 2. Il faut également envisager de surveiller les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine totale avant d'administrer les doses de la semaine 2, en particulier chez les patients qui peuvent être plus susceptibles de présenter des lésions hépatiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Reproduction

MAVENCLAD est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes et les hommes fertiles qui ne prévoient pas utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois suivant la prise de la dernière dose dans chaque cycle de traitement, car le produit peut être nocif pour le fœtus.

Des malformations et une embryolétalité ont été observées chez les animaux (voir 16 Toxicologie pour la reproduction et le développement). Les patients doivent être prévenus du risque potentiel pour le fœtus pendant le traitement par MAVENCLAD et pendant 6 mois suivant la prise de la dernière dose dans chaque cycle de traitement (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Contraception masculine et féminine

Chez les femmes aptes à procréer, il faut écarter une grossesse avant d'instaurer le traitement par MAVENCLAD dans l'année 1 et l'année 2, et prévenir la grossesse en utilisant une méthode de contraception efficace pendant le traitement par MAVENCLAD et pour au moins les 6 mois suivant la prise de la dernière dose. Les femmes qui deviennent enceintes durant le traitement par MAVENCLAD doivent cesser le traitement.

On ignore si la cladribine est détectable dans le sperme humain. Par conséquent, les patients masculins doivent utiliser une méthode barrière physique, c.-à-d. des condoms, pour prévenir toute exposition potentielle de leur partenaire à la cladribine par le biais de leur sperme pendant le traitement par MAVENCLAD et pendant 10 jours après la prise de la dernière dose.

Compte tenu de l'effet génotoxique potentiel de la cladribine sur les spermatozoïdes, une toxicité pour le développement à médiation masculine ne peut être exclue (voir 16 Toxicologie pour la reproduction et le développement). La cladribine a causé des changements dégénératifs testiculaires chez les souris et chez un singe mâle dans une étude de toxicité chronique où elle était administrée par voie s.c. (voir 16 Fertilité). L'effet de la cladribine sur la fertilité chez les hommes est inconnu. Les patients masculins doivent donc prendre des précautions pour éviter une grossesse de leur partenaire pendant le traitement par MAVENCLAD et pour au moins les 6 mois suivant la prise de la dernière dose (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Si une patiente ou la partenaire d'un patient devient enceinte durant le traitement par MAVENCLAD ou dans les 6 mois suivant la prise de la dernière dose, il est recommandé de l'informer du danger éventuel pour le fœtus.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les données portant sur des femmes enceintes exposées à MAVENCLAD avant la conception sont limitées. MAVENCLAD est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Il faut écarter une grossesse avant d'instaurer le traitement dans l'année 1 et l'année 2, et prévenir la grossesse en utilisant une méthode de contraception efficace pendant le traitement par MAVENCLAD et pour au moins les 6 mois suivant la prise de la dernière dose.

Il a été démontré que la cladribine inhibe la synthèse de l'ADN. Or, d'autres substances actives qui inhibent la synthèse de l'ADN (p. ex., le méthotrexate) ont été rapportées tératogènes chez les

humains. Par conséquent, la cladribine peut faire augmenter le risque de malformations congénitales lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse (voir 16 Toxicologie pour la reproduction et le développement).

Des études réalisées chez les animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir 16 Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si la cladribine est excrétée dans le lait maternel chez l'humain. On ne peut exclure un risque pour les nouveau-nés/nourrissons. MAVENCLAD est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Il faut recommander aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par MAVENCLAD et pendant 10 jours après la prise de la dernière dose.

7.1.3 Enfants et adolescents(< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur MAVENCLAD dans le traitement de la SP n'ont pas inclus un nombre de patients âgés de 65 ans et plus suffisant pour déterminer si leur réponse est différente de celle des patients plus jeunes. Il faut procéder avec prudence lors de l'administration de MAVENCLAD chez les patients âgés, compte tenu de l'éventuelle fréquence plus élevée de diminutions de la fonction hépatique ou rénale (voir 10.3 Élimination), de maladies concomitantes et d'autres traitements médicaux.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus pertinents sur le plan clinique à avoir été rapportés chez des patients atteints de SP ayant reçu MAVENCLAD à la dose cumulative recommandée de 3,5 mg/kg sur une période de 2 ans dans des études cliniques ont été la lymphopénie et l'herpès zoster. L'incidence d'herpès zoster a été plus élevée dans la période où les patients présentaient une lymphopénie de grade 3 (< 500 à 200 cellules/mm³) ou de grade 4 (< 200 cellules/mm³) que dans la période où ils ne présentaient pas de lymphopénie de grade 3 ou de grade 4 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques

s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le Tableau 4 présente les effets indésirables apparus sous traitement d'après les données regroupées de deux études de phase III contrôlées par placebo chez des patients atteints de SP à qui l'on a administré MAVENCLAD en monothérapie à une dose cumulative de 3,5 mg/kg. La base de données de l'analyse de l'innocuité de ces études se compose de 1 303 patients.

Tableau 4 Effets indésirables apparus sous traitement dans deux études contrôlées par placebo (survenant chez ≥ 1 % des patients et rapportés dans le groupe recevant MAVENCLAD à 3,5 mg/kg à une fréquence plus élevée de ≥ 1 % par rapport à celle observée dans le groupe recevant le placebo)

Classification par système et organe Terme préférentiel	Cladribine à 3,5 mg/kg dose cumulative n = 662 n (%)	Placebo n = 641 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Lymphopénie* ¹	132 (19,9)	8 (1,2)
Leucopénie	26 (3,9)	3 (0,5)
Diminution de la numération des neutrophiles* ²	18 (2,7)	5 (0,8)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	70 (10,6)	58 (9,0)
Douleur abdominale haute	34 (5,1)	21 (3,3)
Mal de dents	27 (4,1)	20 (3,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Syndrome pseudogrippal	45 (6,8)	37 (5,8)
Pyrexie	23 (3,5)	16 (2,5)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	74 (11,2)	58 (9,0)
Grippe	49 (7,4)	40 (6,2)
Bronchite	29 (4,4)	19 (3,0)
Herpès labial*	17 (2,6)	9 (1,4)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	17 (2,6)	6 (0,9)
Infection virale des voies respiratoires	16 (2,4)	9 (1,4)
Gastroentérite	16 (2,4)	8 (1,2)
Herpès zoster*	13 (2,0)	1 (0,2)

Classification par système et organe Terme préférentiel	Cladribine à 3,5 mg/kg dose cumulative n = 662 n (%)	Placebo n = 641 n (%)
Infection vaginale	9 (1,4)	1 (0,2)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Mal de dos	50 (7,6)	41 (6,4)
Affections du système nerveux		
Céphalées	171 (25,8)	134 (20,9)
Affections psychiatriques		
Anxiété	22 (3,3)	12 (1,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Alopécie*	18 (2,7)	8 (1,2)
Dermatite allergique	16 (2,4)	3 (0,5)
Éruption cutanée*	15 (2,3)	8 (1,2)

n = nombre de patients

* terme considéré comme une réaction indésirable (c.-à-d. raisonnablement associée à la prise de cladribine par voie orale)

¹ inclut les termes lymphopénie, diminution de la numération lymphocytaire et numération lymphocytaire anormale

² inclut les termes neutropénie et diminution de la numération des neutrophiles

Néoplasmes

Dans les données regroupées de deux études cliniques de phase III contrôlées par placebo où une monothérapie était administrée sur une période de 2 ans, des événements correspondant à des cancers ont été rapportés chez 5/662 (0,76 %) patients recevant de la cladribine à une dose cumulative de 3,5 mg/kg et chez 0/641 (0 %) patient sous placebo; les événements correspondant à des cancers comprenaient les suivants : mélanome malin, cancer ovarien, carcinome pancréatique métastatique, cancer papillaire de la thyroïde et carcinome spinocellulaire.

Dans l'ensemble, dans les études cliniques et pendant le suivi à long terme, chez les patients traités par une dose cumulative de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, des incidences similaires d'événements correspondant à des cancers ont été observées. Les autres événements rapportés pendant le suivi à long terme des patients traités par la cladribine ont été les suivants : mélanome malin, cancer du sein, cancer rectal, cancer des voies biliaires et carcinome basocellulaire.

Infections

Dans les deux études de phase III contrôlées par placebo chez des patients atteints de SP à qui l'on administrait de la cladribine par voie orale en monothérapie à une dose cumulative de 3,5 mg/kg, des taux légèrement plus élevés d'infections en général (49,5 % des patients traités par la cladribine comparativement à 44,1 % des patients sous placebo) et d'infections graves (1,8 % des patients traités par la cladribine comparativement à 1,1 % des patients sous placebo) ont été observés avec la

cladribine par rapport au placebo.

À part l'herpès labial et l'herpès zoster métamérique (voir le Tableau 4 ci-dessus), seule la tuberculose a été jugée avoir un lien de causalité avec le traitement. Trois cas de tuberculose (dont 1 cas fatal) ont été observés dans le programme clinique, tous ayant été rapportés avant la mise en œuvre du dépistage préalable obligatoire de la tuberculose.

Pour des recommandations sur le dépistage des infections et les autres mesures préventives, voir 4.1 Considérations posologiques; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Infections.

CLARITY EXT

Les patients qui avaient terminé l'étude CLARITY (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES) pouvaient être admis à l'étude CLARITY EXT. Dans cette étude de prolongation, 806 patients ont reçu soit un placebo, soit une dose cumulative de cladribine de 3,5 mg/kg (selon un schéma similaire à celui utilisé dans CLARITY) sur une période d'étude de 96 semaines. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'innocuité, les critères d'évaluation de l'efficacité étant exploratoires. Les résultats pour les critères d'évaluation de l'innocuité ont été cohérents avec le profil d'innocuité observé dans la précédente étude CLARITY.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables apparus en cours de traitement énumérés ci-dessous ont été rapportés chez des patients traités par MAVENCLAD, à quelque dose que ce soit, dans des essais contrôlés par placebo dans l'indication de SP (n = 662) avec un taux d'incidence < 1 % mais au moins 0,3 % plus élevé qu'avec le placebo (n = 641). Les effets déjà énumérés dans le Tableau 4 ont été exclus. Bien qu'ils soient survenus pendant le traitement, ces effets n'ont pas nécessairement été provoqués par MAVENCLAD.

Les effets sont présentés par ordre alphabétique, selon la classification par système et organe.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie normocytaire normochrome, anisocytose, elliptocytose, éosinophilie

Affections oculaires : cataracte, conjonctivite allergique, irritation oculaire

Affections gastro-intestinales : bouche sèche, douleur abdominale basse, douleur gastro-intestinale, douleur gingivale, gêne buccale, incontinence fécale, méléna

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique non cardiaque, hyperthermie

Troubles hépatobiliaires : hyperbilirubinémie

Troubles du système immunitaire : allergie aux piqûres d'arthropodes

Infections et infestations : bactériurie, conjonctivite, infection cutanée, infection de l'œil, infection par uréaplasmes, infection staphylococcique, salpingo-ovarite, sinusite aiguë

Lésions, intoxications et complications d'interventions : accident, commotion, contusion, fracture du membre supérieur, fracture du péroné, lésion articulaire, lésion de la tête

Investigations : augmentation de l'amylase, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation du nombre d'éosinophiles, diminution du nombre de globules blancs, présence d'hématies spiculées, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, augmentation de la lipase, diminution du

nombre de monocytes, augmentation du nombre de neutrophiles, diminution de la numération plaquettaire, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, test bactérien

Troubles du métabolisme et de la nutrition : carence en vitamine D, hyperlipidémie

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : ostéochondrose

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) : papillome cutané, tumeur de la peau

Affections du système nerveux : névralgie du trijumeau, sensation de brûlure

Affections psychiatriques : diminution de la libido, tic

Affections du rein et des voies urinaires : colique néphrétique, dysurie

Affections des organes de reproduction et du sein : adénomyose, dysfonction érectile, hémorragie vaginale, enflure du sein, kyste de l'ovaire, maladie fibrokystique du sein, ménorragie, prurit vulvovaginal, règles irrégulières, sensation de brûlure vulvovaginale

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dysphonie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : lésion de la peau, purpura

Affections vasculaires : hématome, hypotension orthostatique

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Dans les études cliniques, 20 à 25 % des patients traités par une dose cumulative de 3,5 mg/kg de MAVENCLAD en monothérapie sur une période de 2 ans ont développé une lymphopénie de grade 3 ou de grade 4 temporaire, comparativement à 0,5 % des patients recevant le placebo. Une lymphopénie de grade 4 a été observée chez moins de 1 % des patients traités par la cladribine, tandis qu'aucun cas n'a été observé chez les patients recevant le placebo. La plus forte proportion de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou de grade 4 a été observée 2 mois après la prise de la première dose de cladribine dans chaque année (4,0 % et 11,3 % de patients présentant une lymphopénie de grade 3 dans l'année 1 et dans l'année 2, respectivement, et 0 % et 0,4 % de patients présentant une lymphopénie de grade 4 dans l'année 1 et dans l'année 2, respectivement) (voir 10.2 Pharmacodynamie). On s'attend à ce que la plupart des patients reviennent à des numérations lymphocytaires normales ou à une lymphopénie de grade 1 en 9 mois.

Pour réduire le risque d'une lymphopénie sévère, les numérations lymphocytaires doivent être déterminées avant, pendant et après le traitement par MAVENCLAD (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique) et les critères d'instauration et de maintien du traitement par MAVENCLAD doivent être respectés (voir 4.1 Considérations posologiques).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été signalés au cours de l'utilisation après commercialisation de MAVENCLAD. Comme ces effets sont signalés volontairement par une population dont la taille est incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer avec certitude leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Affections cardiaques : arrêt cardiaque, fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, trouble cardiaque.

Troubles hépatobiliaires : lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Infections et infestations : nocardiose, virus varicelle-zona, histoplasmosse, cryptococcose et toxoplasmose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Infections).

Troubles du système immunitaire : angioœdème, éruption cutanée, hypersensibilité, hypersensibilité médicamenteuse, prurit, rash urticarien.

Investigations : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine.

Affections du système nerveux : convulsion.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation de MAVENCLAD chez des patients immunocompromis, y compris des patients recevant un traitement immunosuppresseur, immunomodulateur ou myélosuppresseur, p. ex. par méthotrexate, cyclophosphamide, cyclosporine ou azathioprine, ou l'utilisation chronique de corticostéroïdes est contre-indiquée en raison d'un risque d'effets additifs sur le système immunitaire (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

MAVENCLAD contient de l'hydroxypropylbétadex qui peut être disponible pour former des complexes avec d'autres agents. En formant des complexes, le composant hydroxypropylbétadex du comprimé MAVENCLAD peut accroître la solubilité des médicaments peu solubles et donc augmenter l'exposition générale à ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec MAVENCLAD (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Des études *in vitro* révèlent que la cladribine est un substrat des transporteurs nucléosidiques concentratifs (p. ex., CNT2 et CNT3) et des transporteurs nucléosidiques équilibratifs (p. ex., ENT1, ENT2). La biodisponibilité, la distribution intracellulaire et l'élimination rénale de la cladribine peuvent théoriquement être modifiées par de puissants inhibiteurs des transporteurs ENT et CNT (voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). Cependant, l'altération potentielle de l'exposition à la cladribine et, de ce fait, la pertinence clinique de ces observations sont inconnues.

Au niveau de l'efflux gastro-intestinal ou rénal, les études *in vitro* ont montré que la cladribine est un substrat de BCRP. L'inhibition de BCRP/ABCG2 peut en théorie accroître la biodisponibilité orale de la

cladribine et l'exposition générale à la cladribine (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Les effets des inducteurs du transporteur d'efflux BCRP sur la biodisponibilité et l'élimination de la cladribine n'ont pas été étudiés directement.

Des études *in vitro* révèlent que l'efflux de la cladribine par la glycoprotéine P (P-gp, MDR1 [multidrug resistance protein 1]) est minime. Aucune interaction cliniquement pertinente avec les inhibiteurs ou les inducteurs de la P-gp n'est à prévoir.

Des études *in vitro* ont montré que la cladribine n'est pas un substrat des enzymes du CYP et qu'elle ne montre aucun potentiel significatif d'agir comme inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4. On ne s'attend pas à ce que l'inhibition de l'une de ces enzymes, ou des polymorphismes génétiques (p. ex., CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2C19), produise des effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de la cladribine. La cladribine n'a eu aucun effet inducteur cliniquement significatif *in vitro* sur les enzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4.

Des données *in vitro* publiées révélaient que la cladribine pourrait être dégradée à un pH acide. Des études d'interaction médicamenteuse *in vivo* ont toutefois montré que la biodisponibilité de 10 mg de MAVENCLAD n'était pas modifiée lors d'une administration en concomitance avec du pantoprazole, et que la biodisponibilité de la solution orale de cladribine n'était pas accrue lors d'une administration en concomitance avec de l'oméprazole.

9.4 Interactions médicament-médicament

À cause de la présence d'hydroxypropylbétadex dans la composition de MAVENCLAD, il est recommandé que l'administration de tout autre produit médicinal oral soit séparée de celle de MAVENCLAD d'au moins 3 heures durant le nombre limité de jours où la cladribine est administrée.

Agents hématotoxiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs

Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.1 Interactions médicamenteuses graves).

Un traitement aigu de courte durée par corticostéroïdes peut être administré durant le traitement par MAVENCLAD.

Étant donné la diminution de la numération lymphocytaire induite par la cladribine, on peut s'attendre à des effets hématologiques additifs indésirables si MAVENCLAD est administré en concomitance avec d'autres substances qui affectent le profil hématologique (p. ex., la carbamazépine). Une surveillance étroite des paramètres hématologiques est recommandée dans ces cas.

Dans les études cliniques, lorsqu'interféron-bêta a été utilisé en concomitance avec de la cladribine, un effet plus prononcé a été observé dans la réduction de la numération lymphocytaire. L'innocuité et l'efficacité de la cladribine administrée en association avec d'autres traitements de fond contre la sclérose en plaques n'ont pas été évaluées. Le traitement concomitant n'est pas recommandé.

Chez les patients qui ont déjà été traités par des immunomodulateurs ou des immunosuppresseurs, il faut tenir compte de l'effet additif potentiel, du mode d'action et de la durée de l'effet des autres médicaments avant d'instaurer le traitement par MAVENCLAD (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Passer d'un autre agent à MAVENCLAD et réciproquement).

Vaccins vivants ou vivants atténués

Le traitement par MAVENCLAD ne doit pas être instauré dans les 6 semaines suivant la vaccination par des vaccins vivants ou vivants atténués en raison d'un risque d'infection active par le vaccin. Les patients ne doivent pas recevoir de vaccins vivants ou vivants atténués durant le traitement par MAVENCLAD, ni après le traitement par MAVENCLAD tant que la numération leucocytaire du patient n'est pas dans les limites normales (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Vaccination).

Inhibiteurs des transporteurs nucléosidiques et BCRP

Il est recommandé d'éviter l'administration concomitante de puissants inhibiteurs des ENT, des CNT et du transporteur BCRP pendant le traitement d'une durée de 4 ou 5 jours par MAVENCLAD (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses). Les inhibiteurs de transporteurs nucléosidiques connus sont notamment les suivants : dilazep, dipyridamole, nifédipine, nimodipine, cilostazol, sulindac et réserpine. Les inhibiteurs de BCRP connus sont notamment les suivants : cyclosporine, géfitinib, imatinib, inhibiteurs de la transcriptase inverse, autres antiviraux (p. ex., elvitégravir, cobicistat) et eltrombopag.

Si ce n'est pas possible, il faut envisager de choisir des produits médicaux concomitants de remplacement avec des propriétés d'inhibition des transporteurs minimales ou inexistantes. Si ce n'est pas possible, il est recommandé de réduire à la dose minimale nécessaire la dose des produits médicaux contenant ces composés, de séparer le moment de l'administration de celui de l'administration de MAVENCLAD et de surveiller étroitement le patient.

Inducteurs puissants des transporteurs BCRP et P-gp

Les effets des inducteurs des transporteurs d'efflux BCRP et P-gp sur la biodisponibilité et l'élimination de la cladribine n'ont pas été étudiés directement. Une possible diminution de l'exposition à la cladribine doit être prise en compte si de puissants inducteurs des transporteurs BCRP (p. ex., des corticostéroïdes utilisés de façon prolongée) ou P-gp (p. ex., rifampine, millepertuis) sont administrés en concomitance.

Contraceptifs hormonaux

L'administration concomitante de cladribine avec un contraceptif hormonal par voie orale (contenant 150 mcg de lévonorgestrel et 30 mcg d'éthinylestradiol) n'a révélé aucune interaction pharmacocinétique pertinente sur le plan clinique avec la cladribine. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que l'utilisation concomitante de cladribine entraîne une réduction de l'efficacité des contraceptifs hormonaux. L'effet des contraceptifs hormonaux sur la cladribine n'a pas été établi.

9.5 Interactions médicament-aliment

Il est improbable que la consommation de nourriture ait un effet cliniquement pertinent sur l'ampleur de l'absorption. Par conséquent, les comprimés peuvent être pris sans égard à la consommation de nourriture (voir 10.3 Absorption).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été étudiées.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été étudiées.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La cladribine (2-chlorodésoxyadénosine) est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine. Une substitution de chlore en position 2 dans le noyau purique protège la cladribine contre la dégradation par l'adénosine désaminase, ce qui accroît le temps de résidence intracellulaire du promédicament cladribine. La phosphorylation subséquente de la cladribine par la désoxycytidine kinase (dCK) et les nucléosides kinases en sa forme active triphosphate, 2-chlorodésoxyadénosine triphosphate (Cd-ATP), est obtenue avec une efficacité particulière dans les lymphocytes T et B, en raison de leurs niveaux constitutivement élevés de dCK et relativement bas de 5'-nucléotidase (5'-NTase). Un rapport de la dCK à la 5'-NTase élevé est favorable à une accumulation intracellulaire de Cd-ATP jusqu'à un niveau toxique, prédisposant les lymphocytes se divisant et ceux ne se divisant pas à la mort cellulaire par induction de l'apoptose ou inhibition de la synthèse de l'ADN.

Les variations des niveaux d'expression de la dCK et de la 5'-NTase entre les sous-types de cellules immunitaires peuvent expliquer les différences de sensibilité des cellules immunitaires à la cladribine. En raison de ces niveaux d'expression, les cellules du système immunitaire inné sont moins touchées que les cellules du système immunitaire adaptatif.

La pathologie de la SP comporte une chaîne complexe d'événements dans lesquels différents types de cellules immunitaires, y compris les cellules T et B autoréactives, jouent un rôle clé. Le mécanisme par lequel la cladribine exerce ses effets thérapeutiques dans la SP n'est pas complètement compris, mais on croit que son effet prédominant sur les lymphocytes interrompt la cascade d'événements immunitaires jouant un rôle de premier plan dans la SP.

10.2 Pharmacodynamie

Il a été montré que la cladribine exerce des effets de longue durée en ciblant de façon préférentielle les lymphocytes et les processus auto-immuns associés à la physiopathologie de la SP.

Dans toutes les études, la plus forte proportion de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou de grade 4 (< 500 à 200 cellules/mm³ ou < 200 cellules/mm³) a été observée 2 mois après la prise de la première dose de cladribine dans chaque année, indiquant un délai entre les concentrations plasmatiques de cladribine et l'effet hématologique maximal.

Dans toutes les études cliniques, les données à la dose cumulative proposée de 3,5 mg/kg de poids corporel ont montré une amélioration progressive des numérations lymphocytaires jusqu'à atteindre l'intervalle des valeurs normales à la semaine 84 après l'administration de la première dose de cladribine (environ 30 semaines après l'administration de la dernière dose de cladribine). Les numérations lymphocytaires de plus de 75 % des patients étaient revenues dans l'intervalle des valeurs normales à la semaine 144 après l'administration de la première dose de cladribine (environ 90 semaines après l'administration de la dernière dose de cladribine).

Le traitement par cladribine orale entraîne des réductions rapides et durables du nombre des cellules T CD4+ et CD8+ circulantes. Les cellules T CD8+ subissent une diminution moins prononcée et leur numération se rétablit plus rapidement que les cellules T CD4+, ce qui entraîne un rapport des CD4 aux CD8 temporairement réduit. La cladribine entraîne une réduction du nombre des cellules B CD19+ et des cellules tueuses naturelles CD16+/CD56+, et leur numération se rétablit également plus rapidement que les cellules T CD4+.

10.3 Pharmacocinétique

La cladribine est un promédicament qui doit être phosphorylé dans l'espace intracellulaire pour devenir biologiquement actif. La pharmacocinétique de la cladribine a été étudiée chez des patients atteints de SP et des patients présentant des tumeurs malignes ainsi que dans des systèmes *in vitro*.

Tableau 5 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la cladribine chez des patients atteints de SP ou de tumeurs malignes

	C_{max}	t_½ (h)	AUC_{0-∞}	Clairance	Volume de distribution
Dose unique moyenne	22 à 29 ng/mL	23 h	80 à 101 ng·h/mL	45,6 L/h	480 à 490 L

Absorption

La cladribine est absorbée rapidement après l'administration orale. L'administration de 10 mg de cladribine a produit une C_{max} moyenne de cladribine se situant entre 22 et 29 ng/mL et une ASC moyenne correspondante entre 80 et 101 ng·h/mL (moyennes arithmétiques tirées de différentes études).

Lorsque la cladribine orale était administrée à jeun, le T_{max} médian était de 0,5 h (intervalle de 0,5 à 1,5 h). Lorsque la cladribine était administrée avec un repas à haute teneur en matières grasses, son absorption était retardée (T_{max} médian de 1,5 h, intervalle de 1 à 3 h) et la C_{max} était réduite de 29 % (d'après la moyenne géométrique), tandis que l'ASC demeurait essentiellement la même. La biodisponibilité de 10 mg de cladribine orale était d'environ 40 %.

Distribution

Le volume de distribution est grand, ce qui indique une importante distribution tissulaire et captation intracellulaire. Des études ont révélé un volume moyen de distribution de la cladribine se situant dans l'intervalle de 480 à 490 L. La liaison aux protéines plasmatiques de la cladribine est de 20 % et est indépendante de la concentration plasmatique.

La cladribine peut traverser la barrière hémato-encéphalique. Une petite étude réalisée auprès de patients cancéreux a montré un rapport des concentrations dans le liquide céphalorachidien aux concentrations dans le plasma d'environ 0,25.

La cladribine et/ou ses métabolites phosphorylés sont substantiellement accumulés et conservés dans les lymphocytes humains. Les rapports de l'accumulation intracellulaire à l'accumulation extracellulaire observés étaient de 30 à 40 dès 1 heure après l'exposition à la cladribine.

Métabolisme

Le métabolisme de la cladribine a été étudié chez des patients atteints de SP à la suite de l'administration d'un comprimé unique de 10 mg et d'une dose intraveineuse unique de 3 mg. À la suite de l'administration orale aussi bien qu'intraveineuse, la molécule mère de cladribine était le principal composant présent dans le plasma et l'urine. Le métabolite principal, la 2-chloroadénine, s'est avéré être un métabolite mineur dans le plasma aussi bien que dans l'urine, c.-à-d. ne représentant que 3 % ou moins de l'exposition plasmatique à la molécule mère après l'administration orale. Seules des traces des autres métabolites pouvaient être trouvées dans le plasma et dans l'urine.

Dans les systèmes hépatiques *in vitro*, on a observé un métabolisme négligeable de la cladribine (au

moins 90 % était de la cladribine inchangée). Les études *in vitro* ont également montré une captation négligeable médiée par des transporteurs de la cladribine dans les hépatocytes humains.

Après son entrée dans les cellules cibles, la cladribine est phosphorylée en cladribine monophosphate (Cd-AMP) par les nucléosides kinases, y compris la dCK. La Cd-AMP est phosphorylée ultérieurement en cladribine diphosphate (Cd-ADP) et en cladribine triphosphate (Cd-ATP). La déphosphorylation et la désactivation de la Cd-AMP sont catalysées par la 5'-NTase cytoplasmique.

La demi-vie intracellulaire de la Cd-AMP a été de 15 heures. La demi-vie intracellulaire de la Cd-ATP a été de 10 heures et la demi-vie plasmatique a été de 21 heures.

Élimination

D'après les données pharmacocinétiques de population regroupées des diverses études, les valeurs médianes ont été de 22,2 L/h pour la clairance rénale et de 23,4 L/h pour la clairance non rénale. La clairance rénale dépassait le taux de filtration glomérulaire, ce qui dénote une sécrétion tubulaire rénale active de la cladribine.

La demi-vie terminale estimée pour un patient type d'après l'analyse pharmacocinétique de population est d'environ 1 jour. Cela n'entraîne, toutefois, aucune accumulation du médicament après l'administration une fois par jour, car cette demi-vie représente uniquement une faible partie de l'ASC.

Profil en fonction de la dose et du temps

Après l'administration orale de cladribine sur un éventail de doses allant de 3 à 20 mg, la C_{max} et l'ASC ont augmenté d'une manière proportionnelle à la dose, ce qui suggère que l'absorption n'est pas affectée par des limitations de taux ou de volume des processus d'élimination jusqu'à une dose orale de 20 mg.

Aucune accumulation significative de la concentration de cladribine dans le plasma n'a été observée après une administration répétée. Il n'y a aucune indication que la pharmacocinétique de la cladribine pourrait changer en fonction du temps après l'administration répétée.

Populations et états pathologiques particuliers

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de la cladribine chez les patients âgés ou pédiatriques atteints de SP ou chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Une analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet de l'âge (intervalle de 18 à 65 ans) sur la pharmacocinétique de la cladribine.

Sexe

Une analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet du sexe sur la pharmacocinétique de la cladribine.

Insuffisance hépatique

Le rôle de la fonction hépatique pour l'élimination de la cladribine est considéré comme négligeable. L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la cladribine n'a pas été évalué et MAVENCLAD n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir 10.3 Métabolisme).

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la cladribine n'a pas été évalué. La clairance rénale de la cladribine s'est avérée dépendante de la clairance de la créatinine. D'après une analyse pharmacocinétique de population comprenant des patients ayant une fonction rénale normale et des patients ayant une insuffisance rénale légère, la diminution de la clairance totale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($Cl_{Cr} = 65$ mL/min) est estimée à 18 %. La diminution prédite de la clairance de la cladribine est de 30 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($Cl_{Cr} = 40$ mL/min) et de 40 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{Cr} = 20$ mL/min). MAVENCLAD est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 10.3 Élimination).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Entreposer MAVENCLAD à la température ambiante (15 à 30 °C).

Conserver le produit dans son emballage original pour le protéger de l'humidité.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Le patient doit avoir les mains sèches pour manipuler les comprimés et il doit se laver les mains à fond après les avoir manipulés.

Étant donné que les comprimés ne sont pas enrobés, ils doivent être avalés dès qu'ils sont retirés de la plaquette alvéolée et ils ne doivent pas être laissés exposés sur des surfaces ni être manipulés pendant plus de temps que nécessaire à l'administration. Si un comprimé reste sur une surface, ou si un comprimé est retiré de la plaquette alvéolée cassé ou en morceaux, la zone qui a été en contact avec le comprimé doit être lavée à fond.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Cladribine (2-chlorodésoxyadénosine)

Nom chimique : (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-chloropurin-9-yl)-2-(hydroxyméthyl)oxolan-3-ol (IUPAC)

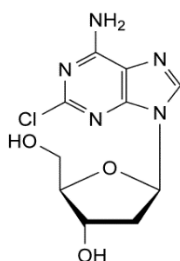
2-chloro-2'-désoxyadénosine (USP)

2-chloro-9-(2-désoxy-β-D-érythro-pentofuranosyl)-9H-purin-6-amine (Ph. Eur.)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{10}H_{12}ClN_5O_3$

285,7

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à presque blanche; solubilité entre 6,3 mg/mL et 4,4 mg/mL sur une plage de pH de 1,0 à 7,5.

14 ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de MAVENCLAD dans le traitement de la SP rémittente ont été démontrées dans une étude de phase III contrôlée par placebo.

14.1 Études cliniques par indication

Sclérose en plaques rémittente

Tableau 6 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'essai clinique sur MAVENCLAD pour le traitement de la SP rémittente

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
CLARITY (Étude 25643)	Étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, à trois groupes de traitement, contrôlée par placebo et multicentrique chez des sujets atteints de SP rémittente	Cladribine à 3,5 mg/kg, cladribine à 5,25 mg/kg ou placebo, selon une répartition aléatoire dans un rapport de 1:1:1, administrés en deux cycles de traitement à 1 an d'intervalle	Cladribine à 3,5 mg/kg : n = 433 Cladribine à 5,25 mg/kg : n = 456 Placebo : n = 437	3,5 mg/kg : 37,9 ans 5,25 mg/kg : 39,1 ans Placebo : 38,7 ans Intervalle : 18 - 65 ans	F : 898 H : 428

CLARITY était une étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, à 3 groupes de traitement, contrôlée par placebo et multicentrique visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de MAVENCLAD chez des patients atteints de SP rémittente.

Au total, 1 326 patients ont été répartis aléatoirement dans trois groupes de traitement dans un rapport égal. Les patients recevaient un placebo ou une dose cumulative de cladribine de 3,5 mg/kg ou de 5,25 mg/kg de poids corporel sur une période d'étude de 96 semaines (2 ans), en 2 cycles de traitement. Les patients répartis aléatoirement de façon à recevoir la dose cumulative de 3,5 mg/kg ont reçu un premier cycle de traitement aux semaines 1 et 5 de la première année et un second cycle de traitement aux semaines 1 et 5 de la deuxième année. Les patients répartis aléatoirement de façon à recevoir la dose cumulative de 5,25 mg/kg ont reçu un traitement supplémentaire aux semaines 9 et 13 de la première année. La cladribine a été administrée oralement sous forme de comprimés de 10 mg, le nombre de comprimés pris chaque jour étant basé sur le poids corporel du patient en utilisant des plages de poids de 10 kg (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

La plupart des patients des groupes de traitement recevant le placebo (87,0 %), la cladribine à 3,5 mg/kg (91,9 %) et la cladribine à 5,25 mg/kg (89,0 %) ont terminé les 96 semaines de l'étude. L'âge moyen allait de 37,9 ans dans le groupe recevant la cladribine à 3,5 mg/kg à 39,1 ans dans le groupe recevant la cladribine à 5,25 mg/kg. La plupart (> 97 %) des patients étaient blancs, et environ 70 % étaient des femmes.

Les patients devaient avoir eu au moins 1 poussée au cours des 12 mois précédents. Dans la population de l'étude globale, la durée moyenne de la SP avant l'admission à l'étude était de 8,7 ans, et l'incapacité neurologique médiane au départ d'après le score sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) dans tous les groupes de traitement était de 3,0 (intervalle de 0 à 6,0). Plus des deux tiers

des patients de l'étude étaient naïfs de traitement de fond (modificateur de la maladie) contre la SP. Environ 29 % des patients avaient reçu un autre traitement de fond (modificateur de la maladie) avant l'entrée dans l'étude, l'interféron-bêta et l'acétate de glatiramère étant les traitements antérieurs les plus fréquents (utilisés chez 28,7 % et 6,5 % de tous les patients, respectivement).

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de MAVENCLAD par rapport au placebo pour la réduction du taux annualisé de poussées (TAP) durant 96 semaines de traitement chez des patients atteints de SP rémittente. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet de MAVENCLAD sur le ralentissement de la progression de l'invalidité (EDSS) et la diminution des lésions actives à l'IRM.

Les patients atteints de SP rémittente recevant MAVENCLAD à 3,5 mg/kg ont montré des améliorations statistiquement significatives dans le taux annualisé de poussées comparativement aux patients sous placebo (voir le Tableau 7).

Tableau 7 Résultats cliniques de l'étude CLARITY (96 semaines)

Paramètre	Placebo (n = 437)	Dose cumulative de MAVENCLAD de 3,5 mg/kg (n = 433)
Taux annualisé de poussées (IC à 95 %)	0,33 (0,29, 0,38)	0,14* (0,12, 0,17)
Réduction relative (cladribine vs placebo)		57,6 %

* p < 0,001 par rapport au placebo

Sur le plan des critères d'évaluation secondaires à l'IRM, le groupe de traitement par MAVENCLAD à 3,5 mg/kg a montré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo en ce qui a trait au nombre et à la réduction relative des lésions rehaussées par le gadolinium (Gd+) en T1, des lésions actives en T2 et des lésions actives uniques combinées (CUA pour Combined Unique Active) à l'IRM du cerveau sur l'ensemble des 96 semaines de l'étude. Comparativement au groupe recevant le placebo, les patients recevant MAVENCLAD ont montré une réduction relative de 86 % du nombre moyen de lésions Gd+ en T1, une réduction relative de 73 % du nombre moyen de lésions actives en T2 et une réduction relative de 74 % du nombre moyen de lésions CUA par patient par examen d'imagerie (p < 0,001 pour les 3 résultats d'IRM).

Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de patients sans poussée sur 96 semaines et le temps écoulé avant une progression du score EDSS maintenue sur 3 mois. La proportion de patients sans poussée sur 96 semaines a été plus importante chez les patients recevant MAVENCLAD à 3,5 mg/kg que chez ceux recevant le placebo (79,7 % vs 60,9 %). Le traitement par MAVENCLAD à 3,5 mg/kg a prolongé le temps écoulé avant une progression du score EDSS maintenue sur 3 mois comparativement au placebo. Les critères d'évaluation tertiaires comprenaient le temps écoulé avant une première poussée. Le traitement par MAVENCLAD à 3,5 mg/kg a prolongé le temps écoulé avant une première poussée comparativement au placebo.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

L'évaluation non clinique de l'innocuité de la cladribine chez la souris et le singe a donné lieu à des observations qui pouvaient principalement être attribuées au mécanisme pharmacologique du médicament. Ces observations comprenaient une diminution de la numération des lymphocytes et d'autres cellules sanguines, une déplétion lymphocytaire des tissus lymphoïdes, une déplétion médullaire ou des changements de la graisse médullaire, une toxicité rénale (dégénérescence tubulaire rénale et caryomégalie), une toxicité gastro-intestinale (atrophie ou nécrose des muqueuses) et des effets testiculaires (voir 16 Toxicologie pour la reproduction et le développement; Fertilité). Une atrophie de la zone réticulaire et une diminution des vacuolisations dans la zone fasciculée de la glande surrénale ont également été observées chez le singe dans une étude d'une durée de 1 an, mais n'ont été rapportées dans aucune autre étude.

Bien que les marges d'exposition n'aient pas été élevées chez le singe, particulièrement dans l'étude d'une durée de 1 an, la toxicité observée a été considérée comme réversible et généralement légère. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que la cladribine pose un risque significatif pour les patients atteints de SP lorsqu'administrée selon le schéma posologique intermittent et à administration peu fréquente proposé pour l'indication dans la SP, à l'exception de la toxicité pour la reproduction décrite ci-dessous.

Cancérogénicité

Le potentiel carcinogène de la cladribine a été évalué dans une étude de 22 mois avec administration s.c. chez des souris et dans une étude à court terme de 6 mois avec administration par voie orale chez des souris Tg rasH2. Dans l'étude de 22 mois, la cladribine était administrée selon un schéma posologique cyclique de sept jours de traitement, suivis d'une période de 21 jours sans médicament, pendant environ 22 cycles, à des doses de 0,1, 1,0, et 10 mg/kg/jour. Dans l'étude de carcinogénicité d'une durée de 6 mois, la cladribine sous forme de comprimés (produit médicamenteux formulé avec de la 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine) ou la substance médicamenteuse cladribine ont été administrées à des souris Tg rasH2 selon un schéma thérapeutique cyclique de cinq jours de traitement, suivis d'une période de 23 jours sans médicament, pour 6 cycles plus 5 jours de traitement supplémentaires à des doses de 5, 15 et 30 mg/kg/jour.

La seule observation d'ordre néoplasique liée au traitement a été une incidence plus élevée de tumeurs bénignes des glandes de Harder chez des souris CD-1 mâles et femelles auxquelles on avait administré 10 mg/kg/jour, ce qui n'est pas jugé constituer un risque pour les patients, puisqu'il n'y a pas de structure anatomique équivalente chez l'humain. On a estimé que l'exposition systémique à la cladribine à une dose de 10 mg/kg/jour chez des souris CD-1 était d'environ 15 fois celle attendue chez les patients prenant des doses de 20 mg, tandis que l'exposition systémique à une dose de 30 mg/kg/jour chez des souris transgéniques était d'environ 25 fois celle chez les patients.

Génotoxicité

La cladribine a été génotoxique, causant des dommages aux chromosomes dans la moelle osseuse de souris *in vivo* et dans des cellules mammaliennes *in vitro* avec ou sans activation métabolique par foie de rat. On s'attendait à ces observations, car la cladribine peut causer une inhibition de la synthèse et de la réparation de l'ADN et des ruptures de brins d'ADN par des mécanismes comprenant une incorporation de l'ADN, un déséquilibre des pools de désoxynucléotides triphosphates et/ou une

déplétion du nicotinamide adénine dinucléotide intracellulaire. La cladribine n'a pas été mutagène lors de tests sur des cellules bactériennes (Ames) et *in vitro* sur des cellules mammaliennes. Une clastogénicité *in vivo* a été détectée chez la souris à une dose de 10 mg/kg, qui était la plus faible dose testée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Bien qu'il n'y ait aucun effet sur la fertilité, la fonction reproductive ou la performance générale des petits, la cladribine a été embryocide lorsqu'administrée à des souris gravides, et tératogène chez les souris et les lapins. Les effets embryocides et tératogènes observés sont cohérents avec les mécanismes pharmacologiques de la cladribine.

Dans une étude de fertilité chez la souris mâle, des fœtus malformés présentant une agénésie de portions d'un ou plusieurs appendices en distal de l'humérus et/ou du fémur ont été observés. L'incidence des fœtus de souris affectés dans cette étude a été du même ordre que l'incidence spontanée d'amélie ou de phocomélie dans cette souche de souris, et ces changements n'ont pas été considérés comme liés à l'administration de cladribine. Cependant, étant donné la génotoxicité de la cladribine, des effets à médiation masculine liés à une altération génétique potentielle des cellules spermatiques en différenciation ne peut être écartée.

Chez des souris femelles, la cladribine a été administrée par voie s.c. une fois par jour en commençant 14 jours avant la cohabitation avec des mâles non traités, en continuant tout au long de la période de cohabitation, et en terminant le jour 6 de la gestation à raison de 1, 2, 4 ou 8 mg/kg/jour (groupe de 24 souris femelles). Sur la base des résultats de cette étude, la cladribine n'a pas causé de toxicité maternelle directe, n'a pas influencé le cours de l'œstrus ou le taux de grossesses, mais a été embryocide à une dose de 8 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 4 mg/kg/jour.

La cladribine a été administrée par voie i.v. à des souris gravides à des doses de 0,5, 1,5 ou 3,0 mg/kg/jour depuis le jour 6 jusqu'au jour 15 de la gestation. Une augmentation significative des variations dans la croissance/le développement du fœtus (c.-à-d. une augmentation des cas de côte cervicale, de forme irrégulière de la partie latérale de l'os occipital et de variation de l'ossification sternale) a été observée à une dose de 1,5 mg/kg/jour, et une augmentation des résorptions, une diminution de la taille des portées et une augmentation des malformations fœtales ont été observées à une dose de 3 mg/kg/jour (principalement une exencéphalie et des variations squelettiques). Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à 0,5 mg/kg/jour. La DSENO a été de 3 mg/kg/jour pour la femelle gravide adulte et de 0,5 mg/kg/jour pour le fœtus.

La cladribine a été administrée par voie i.v. à des lapines New Zealand White gravides une fois par jour durant la période d'organogenèse à 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/kg/jour depuis le jour 7 jusqu'au jour 19 de la gestation. Il n'y a eu aucun signe de toxicité maternelle dans cette étude. La cladribine a été tératogène à 3,0 mg/kg/jour, cet effet se manifestant principalement par de nombreuses anomalies des membres. Il y a eu également une diminution significative du poids moyen du fœtus à ce niveau de dose. La DSENO a été de 3,0 mg/kg/jour pour la toxicité maternelle et de 1,0 mg/kg/jour pour la toxicité embryo-fœtale.

Des souris femelles accouplées ont reçu de la cladribine par voie i.v. à 0,5, 1,5 ou 3,0 mg/kg/jour depuis l'implantation jusqu'à la fin de la lactation. Il n'y a eu aucun signe de toxicité maternelle dans cette étude. Un accroissement des variations du squelette du fœtus a été observé à 1,5 mg/kg/jour. À 3,0 mg/kg/jour, une exencéphalie et/ou des paupières ouvertes chez les petits morts, une diminution du nombre de petits vivants et de l'indice des naissances, et un accroissement des anomalies et des variations squelettiques ont été observés. Aucun effet indésirable n'a été observé sur les fonctions

reproductives ou la performance générale des petits. Sur la base des résultats de cette étude, la DSENO pour la fonction reproductive maternelle et la toxicité générale a été de 3 mg/kg/jour, tandis que la DSENO pour la toxicité pour le développement a été de 0,5 mg/kg/jour.

Fertilité

La cladribine, à une dose quotidienne de 1, 5, 10 ou 30 mg/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 28 jours avant la cohabitation avec des femelles non traitées, n'a pas affecté la fertilité de souris mâles, mais des effets testiculaires se sont traduits par des poids réduits des testicules à 10 et 30 mg/kg/jour et par des nombres accrus de spermatozoïdes non motiles à 30 mg/kg/jour. La dose de 5 mg/kg/jour a été un niveau de dose sans effet auquel l'exposition systémique à la cladribine a été estimée à environ 8 fois supérieure à celle chez les patients atteints de SP prenant 20 mg/jour.

Une dégénérescence testiculaire a été observée chez un singe à 1,0 mg/kg/jour dans l'étude d'une durée d'un an avec administration sous-cutanée, dans laquelle la dose de 0,3 mg/kg/jour a été une dose sans effet à laquelle l'exposition systémique était probablement similaire à celle chez les patients. Une diminution de la motilité des spermatozoïdes, en l'absence d'observations microscopiques corrélées, a été observée chez des singes recevant une dose orale intermittente de 6 mg/kg/jour pour 3 cycles, la dose de 3 mg/kg/jour étant une dose sans effet à laquelle l'exposition systémique était variable, mais généralement inférieure à celle chez les patients prenant 20 mg/jour.

Un poids réduit des testicules et une dégénérescence des tubules séminifères ou des signes d'atrophie de l'épithélium germinale ont été observés dans une étude de 4 mois avec administration orale chez des souris CD-1 (étude combinée) et une étude de carcinogénicité d'une durée de 26 semaines chez des souris Tg rasH2 à raison de 30 mg/kg/jour, ainsi que dans une étude d'une durée de 3 mois avec administration sous-cutanée à des doses de 10 et de 30 mg/kg/jour chez des souris CD-1. La fertilité des souris femelles n'a pas été affectée par des doses s.c. allant jusqu'à 8 mg/kg/jour.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **MAVENCLAD**^{MD}

Comprimés de cladribine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **MAVENCLAD** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MAVENCLAD**.

Pourquoi utilise-t-on MAVENCLAD?

- MAVENCLAD sert à traiter les patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente. La sclérose en plaques (SP) est une maladie qui atteint le cerveau et la moelle épinière.
- Il a été démontré qu'un traitement par MAVENCLAD diminue la fréquence des poussées et ralentit la progression de l'invalidité.
- MAVENCLAD est généralement recommandé pour les patients atteints de SP qui n'ont pas bien répondu à un ou plusieurs autres traitements contre la SP ou ne les ont pas tolérés.

Comment MAVENCLAD agit-il?

La cladribine, la substance active dans MAVENCLAD, est cytotoxique, ce qui signifie qu'elle entraîne la mort de cellules. La cladribine agit de plusieurs façons spécifiques sur des cellules de votre système immunitaire appelées les lymphocytes B et les lymphocytes T. La cladribine contribue à réduire l'inflammation présente dans votre organisme à cause de la SP.

Quels sont les ingrédients de MAVENCLAD?

Ingrédient médicamenteux : cladribine

Ingrédients non médicinaux : hydroxypropyl bétadex, sorbitol et stéarate de magnésium. Peut contenir des traces d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide chlorhydrique.

MAVENCLAD se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 10 mg de cladribine.

N'utilisez pas MAVENCLAD dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à la cladribine ou à tout autre ingrédient que contient MAVENCLAD.
- Vous êtes à risque d'infection parce que votre système immunitaire est affaibli pour l'une des raisons suivantes :
 - traitements que vous recevez (traitements contre le cancer [médicaments ou radiothérapie], corticostéroïdes pris de façon prolongée, greffe[s] de moelle osseuse, etc.);

- affection médicale que vous avez (par exemple, si vous êtes infecté par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]).
- Vous avez une infection active ou inactive (passée), par exemple la tuberculose ou une inflammation du foie (hépatite).
- Vous avez ou avez eu une infection rare du cerveau appelée la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Vous avez un cancer actif.
- Vous avez des problèmes de rein modérés ou graves.
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- Vous êtes une femme apte à procréer ou un homme susceptible d'engendrer un enfant et que vous n'utilisez pas de méthode de contraception.

Discutez avec votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain que l'une des contre-indications précédentes s'applique à vous.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MAVENCLAD, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si votre système immunitaire est affaibli pour l'une des raisons suivantes :
 - traitements que vous recevez (traitements contre le cancer [médicaments ou radiothérapie], greffe[s] de moelle osseuse, etc.);
 - affection médicale que vous avez (par exemple, si vous êtes infecté par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]);
- si vous avez une infection;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez récemment reçu un vaccin;
- si vous avez ou avez déjà eu un cancer;
- si vous avez besoin de transfusions sanguines;
- si vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte, car MAVENCLAD peut nuire à votre bébé;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter;
 - On ne sait pas si MAVENCLAD passe dans le lait maternel;
 - Vous ne devez pas allaiter les jours où vous prenez MAVENCLAD et pendant 10 jours suivant la prise de votre dernière dose;
- si vous avez moins de 18 ans.

Autres mises en garde

Analyses sanguines

Vous devrez passer des analyses sanguines avant de commencer le traitement pour vérifier si vous pouvez prendre MAVENCLAD. Votre professionnel de la santé vous fera aussi passer des analyses sanguines pendant et après le traitement pour s'assurer que vous pouvez continuer à prendre MAVENCLAD. Les tests permettront de déterminer si vous développez des complications à cause du traitement.

Infections en général

Vous subirez des tests pour vérifier si vous avez une infection quelconque avant de commencer le traitement par MAVENCLAD. Il est important que vous discutiez avec votre professionnel de la santé si vous pensez avoir une infection avant, pendant ou après le traitement, car elle pourrait être grave et pourrait même mettre votre vie en danger. Les symptômes d'infection peuvent comprendre les suivants :

- fièvre,
- courbatures, douleurs musculaires,
- maux de tête,
- sensation de malaise généralisé,
- perte d'appétit.

Votre professionnel de la santé peut retarder le début du traitement ou interrompre le traitement en cours jusqu'à ce que l'infection disparaisse.

Vaccination

Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez récemment reçu ou si vous pourriez recevoir certains vaccins (appelés vaccins « vivants » ou « vivants atténués »).

- Le traitement par MAVENCLAD peut seulement commencer 6 semaines après la vaccination.
- Si nécessaire, vous serez vacciné contre la varicelle avant le début du traitement.
- Vous ne devez pas recevoir de vaccin pendant le traitement par MAVENCLAD.
- Vous pouvez seulement vous faire vacciner après le traitement par MAVENCLAD une fois que le nombre de vos globules blancs est normal.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Parlez à votre professionnel de la santé si vous pensez que votre SP s'aggrave ou si vous constatez de nouveaux symptômes comme les suivants :

- faiblesse sur un côté du corps qui s'aggrave,
- maladresse avec vos bras ou vos jambes,
- trouble de la vision,
- changements affectant votre capacité de penser et votre mémoire, qui entraînent une confusion et des changements dans votre personnalité.

Ces symptômes pourraient être ceux d'un trouble rare du cerveau provoqué par une infection et appelé leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). La LEMP est une affection grave pouvant entraîner une invalidité grave ou même la mort.

Par précaution, il se peut que l'on réalise un examen d'IRM (imagerie par résonance magnétique) de votre tête dans les 3 mois précédant le début du traitement. Cela est particulièrement important si vous avez déjà pris d'autres médicaments contre la sclérose en plaques associés à un risque de LEMP.

Risque de cancer

MAVENCLAD peut endommager l'ADN (génétoxicité) et supprimer le système immunitaire. De ce fait, MAVENCLAD pourrait potentiellement augmenter le risque de cancer. Dans les études sur MAVENCLAD, il y a eu des cas uniques de patients qui ont développé différents types de cancer, comme un cancer de la peau, de l'ovaire, de la thyroïde, du sein et du pancréas.

Suivez les instructions données par votre professionnel de la santé concernant le dépistage du cancer.

Intolérance au fructose

MAVENCLAD contient du sorbitol. Ne prenez pas MAVENCLAD si vous avez des problèmes héréditaires d'intolérance au fructose.

Grossesse et fertilité

- Il est important que :
 - les femmes qui prennent MAVENCLAD préviennent toute grossesse pendant le traitement et pour au moins 6 mois après la prise de la dernière dose.
 - les hommes qui prennent MAVENCLAD préviennent toute grossesse de leur partenaire pendant qu'ils prennent MAVENCLAD et pour au moins 6 mois après la prise de la dernière dose.
- Si vous ou votre partenaire devenez enceinte pendant le traitement ou dans les 6 mois qui suivent la prise de la dernière dose, il peut y avoir un risque pour l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé arrêtera le traitement par MAVENCLAD si vous êtes une femme et que vous devenez enceinte pendant le traitement.
- MAVENCLAD peut porter atteinte à la fertilité chez les hommes. Parlez à votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.
- On ignore si MAVENCLAD est détectable dans le sperme des patients masculins. Une méthode de contraception barrière (par exemple, des condoms) doit être utilisée pendant le traitement par MAVENCLAD et pendant 10 jours après la prise de la dernière dose.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecines douces.

Les produits suivants pourraient interagir avec MAVENCLAD :

- médicaments utilisés pour supprimer le système immunitaire (p. ex., cyclosporine, cyclophosphamide et azathioprine);
- méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter certaines affections comme le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde;
- corticostéroïdes, des médicaments utilisés pour réduire l'inflammation;
- carbamazépine, un médicament utilisé pour traiter les convulsions;
- médicaments utilisés pour traiter les maladies du cœur et des vaisseaux sanguins (p. ex., dipyridamole, dilazep, nimodipine et cilostazol);
- sulindac, un médicament utilisé pour réduire la douleur et l'inflammation;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (p. ex., nifédipine et réserpine);
- médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., géfitinib ou imatinib);
- médicaments utilisés pour traiter le VIH/sida (p. ex., elvitégravir et cobicistat);
- eltrombopag, un médicament utilisé pour traiter les troubles sanguins;
- rifampine, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose;
- millepertuis, un produit à base de plante médicinale utilisé pour traiter la dépression.

Ne prenez pas MAVENCLAD en même temps que tout autre médicament administré par voie orale. Il pourrait interagir avec d'autres médicaments dans votre estomac. Prenez vos autres médicaments 3 heures avant ou 3 heures après avoir pris MAVENCLAD.

Comment utiliser MAVENCLAD?

A. Comprendre le fonctionnement de l'emballage de MAVENCLAD

Suivez les étapes suivantes pour ouvrir l'emballage de MAVENCLAD et pour savoir comment manipuler les comprimés. Comme MAVENCLAD est cytotoxique, il est important que vous suiviez les instructions ci-dessous afin d'être certain de manipuler et de prendre MAVENCLAD en toute sécurité.

1. Préparez un verre d'eau et assurez-vous que vos mains sont propres et sèches avant de prendre votre ou vos comprimés.
2. Prenez la boîte, le côté comportant les instructions vers le haut.
3. Ouvrez l'emballage de la façon suivante (voir la figure A ci-dessous) :
 - i. Ouvrez le rabat sur le côté gauche.
 - ii. Enfoncez simultanément les deux crochets sur les côtés de la boîte. Utilisez votre index et votre pouce pour maintenir les crochets enfoncés.
 - iii. Tirez sur le plateau jusqu'à la butée. N'essayez pas de retirer le plateau de la boîte. Il est important que le plateau demeure dans la boîte afin d'empêcher que quiconque touche les comprimés, en particulier les enfants.

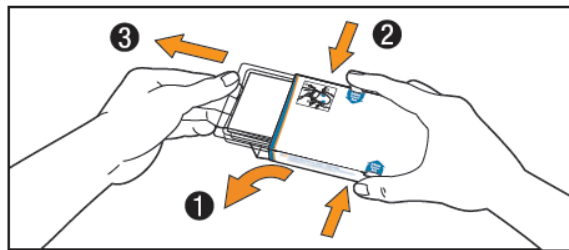


Figure A

4. Retirez la notice d'accompagnement du plateau et lisez-la entièrement avant de prendre MAVENCLAD.
5. Soulevez la plaquette alvéolée en enfonçant le doigt dans l'orifice du plateau (voir la figure B ci-dessous). Placez la main sous la plaquette alvéolée et enfoncez 1 ou 2 comprimés pour les faire tomber dans votre main, selon la dose qui vous a été prescrite.

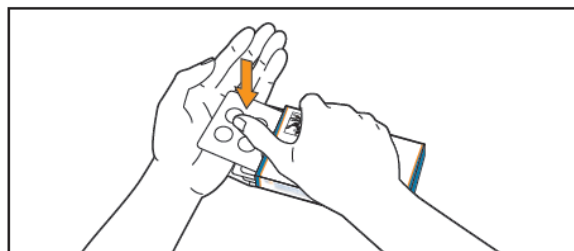


Figure B

6. Il faut avaler les comprimés entiers, sans les croquer ni les laisser fondre dans la bouche. Avalez le ou les comprimés avec de l'eau immédiatement après les avoir retirés de la plaquette alvéolée.
 - i. Ne laissez pas votre ou vos comprimés exposés sur une surface, par exemple sur une table, ou ne manipulez pas le comprimé plus longtemps que nécessaire.
 - ii. Si un comprimé reste sur une surface ou si vous retirez un comprimé cassé ou en morceaux, la zone qui a été en contact avec le comprimé doit être lavée à fond.
 - iii. Si vous perdez un comprimé, communiquez avec votre professionnel de la santé pour savoir quoi faire.
7. **Lavez soigneusement vos mains avec de l'eau et du savon avant de toucher votre nez, vos yeux et d'autres parties du corps.**
8. Poussez le plateau pour le faire rentrer dans la boîte.
9. Gardez les comprimés dans la plaquette alvéolée jusqu'au moment de prendre la dose suivante. Il est important que les comprimés restent dans la plaquette alvéolée pour contribuer à éviter que quiconque touche les comprimés ou les prenne par erreur.

B. Comprendre vos cycles de traitement

Vous recevrez MAVENCLAD en **deux cycles de traitement** sur **2 ans**.

Un cycle de traitement correspond à **2 semaines de traitement**, à un mois d'intervalle l'une de l'autre, au début de chaque année de traitement.

Une **semaine de traitement** consiste à prendre **1 ou 2 comprimés chaque jour pendant 4 ou 5 jours**.

Exemple : si vous commencez votre traitement à la mi-avril, vous prendrez vos comprimés de la manière présentée ci-dessous.

	Année 1		Année 2
1 ^{ère} semaine de traitement	1 ou 2 comprimés chaque jour pendant 4 ou 5 jours, mi-avril	1 ^{ère} semaine de traitement	1 ou 2 comprimés chaque jour pendant 4 ou 5 jours, mi-avril
2 ^e semaine de traitement	1 ou 2 comprimés chaque jour pendant 4 ou 5 jours, mi-mai	2 ^e semaine de traitement	1 ou 2 comprimés chaque jour pendant 4 ou 5 jours, mi-mai

Avant le début de votre cycle de traitement, votre professionnel de la santé vous fera passer une analyse sanguine pour s'assurer que les taux de lymphocytes (un type de globules blancs) se situent dans l'intervalle des valeurs acceptables. Si ce n'est pas le cas, votre traitement sera retardé.

Une fois que vous aurez terminé les 2 années de traitement, votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant 2 autres années, au cours desquelles vous n'aurez pas besoin de prendre le médicament. L'efficacité de prendre MAVENCLAD pendant plus de 2 ans n'a pas encore été établie.

Dose habituelle

Prenez toujours MAVENCLAD exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé. Prenez le ou les comprimés environ à la même heure chaque jour. Il n'est pas nécessaire de prendre les comprimés à l'heure des repas. Vous pouvez les prendre avec ou sans nourriture. Votre professionnel de la santé peut vous recommander

de prendre tout autre médicament à prise orale 3 heures avant ou 3 heures après avoir pris MAVENCLAD.

1. On vous prescrira le nombre approprié de comprimés pour chaque semaine de traitement selon votre poids corporel, conformément au tableau ci-dessous.
2. Dans la colonne de gauche du tableau ci-dessous, repérez la ligne qui correspond à votre poids (en kg), puis vérifiez le nombre de comprimés devant se trouver dans le ou les emballages pour la semaine de traitement que vous entamerez.
3. Si le nombre de comprimés contenus dans votre ou vos emballages ne correspond pas au nombre affiché pour votre poids dans le tableau ci-dessous, parlez-en avec votre professionnel de la santé.
4. Veuillez noter que, pour certaines plages de poids, le nombre de comprimés peut varier d'une semaine de traitement à l'autre.

Exemple : si vous pesez 85 kg et que vous êtes sur le point de commencer la semaine de traitement 1, vous recevrez 8 comprimés.

Votre poids en	Nombre de comprimés à prendre			
	Cycle de traitement de l'année 1		Cycle de traitement de l'année 2	
kg	Semaine de traitement 1	Semaine de traitement 2	Semaine de traitement 1	Semaine de traitement 2
Moins de 40 kg	Votre professionnel de la santé vous dira combien de comprimés prendre			
40 à < 50	4	4	4	4
50 à < 60	5	5	5	5
60 à < 70	6	6	6	6
70 à < 80	7	7	7	7
80 à < 90	8	7	8	7
90 à < 100	9	8	9	8
100 à < 110	10	9	10	9
110 ou plus	10	10	10	10

Durée d'une semaine de traitement

Selon le nombre total de comprimés que l'on vous a prescrit, vous devez les prendre sur une période de 4 jours ou sur une période de 5 jours, durant chaque semaine de traitement.

Le tableau ci-dessous précise le nombre de comprimés (1 ou 2 comprimés) que vous devez prendre chaque jour. Si votre dose quotidienne est de 2 comprimés, prenez les 2 comprimés au même moment.

Exemple : si vous devez prendre 8 comprimés, vous prendrez **2 comprimés** le Jour 1, le Jour 2 et le Jour 3, puis **1 comprimé** le Jour 4 et le Jour 5.

Nombre total de comprimés par semaine de traitement	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 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

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, posez-les à votre professionnel de la santé.

Surdose

L'expérience en matière de surdosage de MAVENCLAD est limitée. On sait que plus la dose de ce médicament est élevée, plus le nombre de globules blancs dans votre organisme peut diminuer.

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MAVENCLAD, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844-POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose et que vous vous en rendez compte le jour où vous deviez la prendre	Si vous oubliez une dose et que vous ne vous en rendez pas compte avant le jour suivant
Prenez la dose que vous avez oubliée le jour même.	Ne prenez pas la dose oubliée avec la prochaine dose prévue. Prenez la dose oubliée le jour suivant et prolongez le nombre de jours dans cette semaine de traitement.

Exemple : Si vous avez oublié de prendre la dose du Jour 3 et que vous vous en rendez seulement compte le Jour 4, prenez la dose du Jour 3 le Jour 4, et prolongez de 1 jour le nombre total de jours durant la semaine de traitement. Si vous oubliez 2 doses consécutives (par exemple les doses du Jour 3 et du Jour 4), prenez les doses oubliées pendant les 2 jours suivants, puis prolongez de 2 jours la semaine de traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, posez-les à votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MAVENCLAD?

En prenant MAVENCLAD, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- Nausées

- Maux de tête

Effets secondaires fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Feux sauvages (herpès labial)
- Éruption cutanée (« rash »)
- Amincissement des cheveux ou perte de cheveux
- Fièvre
- Douleur abdominale
- Mal de dents
- Grippe et symptômes faisant penser à ceux de la grippe
- Symptômes de rhume
- Bronchite ou autres infections pulmonaires
- Symptômes de gastroentérite (diarrhée, vomissements, douleur abdominale)
- Mal de dos
- Anxiété
- Infection vaginale

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Diminution du nombre de globules blancs : infections, sensation de fatigue inhabituelle, fièvre, courbatures, douleur ou symptômes faisant penser à ceux de la grippe.		✓	
COURANT			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, fièvre, respiration sifflante, écoulement nasal, démangeaisons aux yeux et larmolement.			✓
Zona : douleur aiguë et éruption cutanée avec des cloques sur une « bande » localisée, habituellement sur un côté du haut du corps ou du visage, maux de tête, sensation de brûlure, picotements, engourdissement ou démangeaison de la peau dans la zone touchée, sensation de malaise généralisé ou fièvre durant les premiers stades de l'infection.		✓	
RARE			
Problèmes de foie : nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, perte		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
d'appétit, fatigue, urines foncées et jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.			
TRÈS RARE			
Tuberculose : toux qui persiste, fièvre ou perte de poids.		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Encéphalite et/ou méningite (inflammation du cerveau et/ou des membranes qui recouvrent le cerveau, pouvant être causée par des infections fongiques [cryptocoque] ou virales [varicelle]) : maux de tête accompagnés de raideur au cou, sensibilité à la lumière, nausées, vomissements répétés, confusion ou convulsions (crises).		✓	
Autres infections (y compris des infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques) : fièvre, frissons, nausées, vomissements, diarrhée, sensation de malaise généralisé, perte d'appétit, confusion, transpiration abondante, essoufflement, douleurs musculaires, éruption cutanée, fatigue ou douleur thoracique.		✓	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- En visitant le site Web de signalement des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez MAVENCLAD à la température ambiante (15 à 30 °C).
- Conservez le médicament dans son emballage original pour le protéger de l'humidité.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur MAVENCLAD :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <https://medinfo.emdserono.ca/fr>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-677-3243.

Le présent dépliant a été rédigé par EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada.

Dernière révision : 7 août 2024

MAVENCLAD est une marque déposée de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, ou de ses filiales.