

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

1.1 DENOMINATION COMMERCIALE, DOSAGE ET FORME

MAVENCLAD 10 mg comprimés

1.2 DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE (D.C.I.)

Cladribine

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 DESCRIPTION GENERALE

Chaque comprimé contient 10 mg de cladribine.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 64 mg de sorbitol.

2.2 DESCRIPTION GENERALE

Liste des excipients

Hydroxypropylbétadex (2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine)

Sorbitol

Stéarate de magnésium

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 64 mg de sorbitol.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 8,5 mm de diamètre, portant la lettre « C » gravée sur une face et le nombre « 10 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par MAVENCLAD doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP.

Posologie

La dose cumulée recommandée de MAVENCLAD est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Chaque cycle est composé de 2 semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Chaque semaine de traitement est composée de 4 ou 5 jours au cours desquels le patient reçoit 10 mg ou 20 mg (un ou deux comprimé[s]) en une prise

quotidienne unique, selon son poids corporel. Pour des précisions supplémentaires, voir les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Après la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne sera nécessaire au cours des années 3 et 4 (voir rubrique 5.1). La réinstauration du traitement après l'année 4 n'a pas été étudiée.

Conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement

Le nombre de lymphocytes doit être :

- normal avant l'instauration du traitement par MAVENCLAD lors de l'année 1 ;
- d'au moins 800 cellules/mm³ avant le second cycle de traitement de l'année 2.

Si nécessaire, le cycle de traitement de l'année 2 pourra être retardé de 6 mois maximum, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise. Si le retour à la normale nécessite plus de 6 mois, le patient ne devra plus recevoir MAVENCLAD.

Répartition de la dose

La répartition de la dose totale sur les 2 années de traitement est présentée dans le tableau 1. Pour certaines tranches de poids, le nombre de comprimés pourra être différent d'une semaine de traitement à la suivante. L'utilisation de cladribine par voie orale chez les patients pesant moins de 40 kg n'a pas été étudiée.

Tableau 1 Dose de MAVENCLAD par semaine de traitement selon le poids du patient au cours de chaque année de traitement

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

Le tableau 2 montre la répartition du nombre total de comprimés par semaine de traitement au cours des différentes journées. Il est recommandé que les doses quotidiennes de cladribine, au cours de chaque semaine de traitement, soient prises à 24 heures d'intervalle, à peu près à la même heure chaque jour. Lorsque la dose quotidienne comprend deux comprimés, les deux comprimés doivent être pris simultanément.

Tableau 2 Répartition des comprimés de 10 mg de MAVENCLAD sur les jours 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

En cas d'oubli, la dose doit être prise dès que l'oubli est constaté, le jour même, suivant le calendrier de traitement.

Si la dose oubliée n'a pu être prise le jour de l'oubli, elle sera à prendre le jour suivant la fin de traitement prévue initialement (traitement prolongé d'un jour). Si deux doses consécutives sont oubliées, la même règle s'applique et la semaine de traitement devra être prolongée de deux jours.

Utilisation concomitante d'autres médicaments par voie orale

Il est recommandé que l'administration de tout autre médicament oral soit espacée d'au moins 3 heures de la prise de MAVENCLAD pendant les quelques jours de traitement (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min), aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire (voir rubrique 5.2).

La sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère n'ont pas été établies. Par conséquent, MAVENCLAD est contre-indiqué chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Bien que le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine soit considéré comme négligeable (voir rubrique 5.2), 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).

Patients âgés

Les études cliniques sur cladribine par voie orale dans la SEP n'ont pas inclus de patients âgés de plus de 65 ans ; par conséquent, on ne sait pas si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes.

En cas d'utilisation de MAVENCLAD chez des patients âgés, il est recommandé de procéder avec prudence, compte tenu de la fréquence potentiellement plus élevée des altérations de la fonction hépatique ou rénale, des comorbidités et de la prise d'autres médicaments.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de MAVENCLAD chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

MAVENCLAD doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être ingérés avec de l'eau et être avalés sans être mâchés. Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas.

Les comprimés n'étant pas pelliculés, ils doivent être avalés immédiatement dès qu'ils sont retirés de la plaquette thermoformée et ne doivent pas être laissés posés sur une surface, ni manipulés plus longuement que le temps nécessaire à la prise. Si un comprimé est posé sur une surface ou si un comprimé cassé ou fragmenté est sorti de la plaquette, la surface concernée en contact doit être soigneusement lavée.

Le patient doit avoir les mains sèches lors de la manipulation des comprimés et les laver soigneusement après la prise.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Infection chronique active (tuberculose ou hépatite).

Instauration du traitement par cladribine chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant actuellement un traitement immunosupresseur ou myélosupresseur (voir rubrique 4.5).

Affection maligne évolutive

Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir rubrique 5.2).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance hématologique

Le mécanisme d'action de cladribine entraîne une réduction du nombre de lymphocytes. Cet effet sur le nombre de lymphocytes est dose dépendant. Des réductions du nombre de polynucléaires neutrophiles, du nombre de globules rouges, de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine ou de la numération plaquettaire par rapport aux valeurs initiales ont également été observées lors des études cliniques, bien que ces paramètres soient généralement restés dans les limites de la normale.

On peut s'attendre à des effets indésirables hématologiques additionnels si cladribine est administrée avant ou simultanément à d'autres substances ayant un effet sur le bilan hématologique (voir rubrique 4.5).

Le nombre de lymphocytes doivent être mesuré :

- avant l'instauration du traitement par MAVENCLAD lors de l'année 1 ;
- avant l'instauration du traitement par MAVENCLAD lors de l'année 2 ;
- 2 et 6 mois après le début du traitement au cours de chaque année de traitement. Si le nombre de lymphocytes est inférieur à 500 cellules/mm³, il convient de procéder à un suivi attentif de la numération jusqu'à ce que le nombre de lymphocytes augmente à nouveau.

Pour les décisions thérapeutiques à prendre en fonction du nombre de lymphocytes du patient, voir la rubrique 4.2 et la sous-rubrique « Infections » ci-dessous.

Infections

Cladribine peut affaiblir les défenses immunitaires de l'organisme et peut augmenter le risque d'infection. Il convient d'exclure la présence d'une infection par le VIH, d'une tuberculose active et d'une hépatite active avant d'instaurer le traitement par cladribine (voir rubrique 4.3).

Les infections latentes, notamment la tuberculose ou l'hépatite, peuvent être activées. Par conséquent, un dépistage des infections latentes, en particulier de la tuberculose et des hépatites B et C, doit être effectué avant d'instaurer le traitement lors de l'année 1 et de l'année 2. L'instauration du traitement par MAVENCLAD doit être reportée jusqu'à ce que l'infection soit correctement traitée.

Chez les patients présentant une infection aiguë, un report du traitement par cladribine doit également être envisagé jusqu'à ce que l'infection ait été totalement contrôlée.

Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients qui n'ont jamais été exposés au virus varicelle-zona. En l'absence d'anticorps, il est recommandé de vacciner les patients avant d'instaurer le traitement par cladribine. L'instauration du traitement par MAVENCLAD doit être reportée de 4 à 6 semaines, le temps que la vaccination soit pleinement efficace.

L'incidence du zona a été accrue chez les patients sous cladribine. Si le nombre de lymphocytes chuteen dessous de 200 cellules/mm³, une prophylaxie anti-herpétique conforme aux pratiques locales habituelles devra être envisagée pendant la durée de la lymphopénie de grade 4 (voir rubrique 4.8).

Les patients dont le nombre de lymphocytes est inférieur à 500 cellules/mm³ doivent être surveillés attentivement quant à la présence d'éventuels signes et symptômes évocateurs d'une infection, en particulier du zona. Si des signes et symptômes de ce type apparaissent, un traitement anti-infectieux doit être instauré selon les indications cliniques. L'interruption ou le report du traitement par MAVENCLAD peuvent être envisagés jusqu'à la résolution de l'infection.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés avec la cladribine administrée par voie parentérale chez des patients traités pour une leucémie à tricholeucocytes avec un schéma thérapeutique différent.

D'après la base de données des études cliniques concernant la cladribine dans la SEP (1 976 patients, 8 650 patient-années), aucun cas de LEMP n'a été signalé. Cependant, il convient de procéder à la réalisation d'un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) avant d'instaurer le traitement par MAVENCLAD (en général dans les 3 mois).

Affections malignes

Dans les études cliniques, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine que chez les patients ayant reçu un placebo (voir rubrique 4.8).

L'utilisation de MAVENCLAD est contre-indiquée chez les patients atteints de SEP et présentant une affection maligne évolutive (voir rubrique 4.3). Une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant l'instauration d'un traitement par MAVENCLAD chez des patients ayant des antécédents d'affection maligne. Il convient de conseiller aux patients traités par MAVENCLAD de respecter les recommandations de dépistage des cancers.

Contraception

Avant l'instauration du traitement lors de l'année 1 et de l'année 2, les femmes en âge de procréer et les hommes susceptibles de procréer doivent être informés qu'il existe un risque grave pour le fœtus et qu'il est nécessaire d'utiliser une contraception efficace (voir rubrique 4.6).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par cladribine et pendant au moins 6 mois après la dernière prise (voir rubrique 4.5).

Les patients de sexe masculin doivent prendre des précautions pour éviter toute grossesse chez leur partenaire pendant le traitement par cladribine et pendant au moins 6 mois après la dernière prise.

Transfusions sanguines

Chez les patients devant recevoir des transfusions sanguines, il est recommandé d'irradier les produits sanguins avant l'administration afin d'éviter toute réaction du greffon contre l'hôte liée à la transfusion. Il est conseillé de consulter un hématologue.

Passage d'un autre traitement à cladribine et inversement

Chez les patients ayant été précédemment traités par des médicaments immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, le mécanisme d'action et la durée des effets de ces autres médicaments doivent être pris en compte avant d'instaurer le traitement par MAVENCLAD. L'éventualité d'un effet additif sur le système immunitaire doit également être prise en compte lorsque des médicaments de ce type sont utilisés après le traitement par MAVENCLAD (voir rubrique 4.5).

Si MAVENCLAD est instauré après un autre traitement médicamenteux contre la SEP, une IRM de référence doit être réalisée (voir la sous-rubrique « Infections » ci-dessus).

Insuffisance hépatique

Bien que le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine soit considéré comme négligeable (voir rubrique 5.2), 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) (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

MAVENCLAD contient de l'hydroxypropylbétadex, qui est susceptible de former des complexes avec d'autres médicaments, ce qui peut conduire à une augmentation de la biodisponibilité de ces produits (en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments à faible solubilité). Par conséquent, il est recommandé que l'administration de tout autre médicament oral soit espacée d'au moins 3 heures de la prise de MAVENCLAD pendant les quelques jours de traitement par cladribine.

Médicaments immunosuppresseurs

L'instauration d'un traitement par cladribine est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés, notamment les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélosupresseur par le méthotrexate, le cyclophosphamide, la ciclosporine ou l'azathioprine, par exemple, ou en cas d'utilisation chronique de corticoïdes, en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire (voir rubrique 4.3).

L'administration d'un traitement aigu de courte durée par des corticoïdes à usage systémique est permise pendant le traitement par cladribine.

Autres traitements de fond

L'utilisation concomitante de MAVENCLAD avec l'interféron bêta induit un risque accru de lymphopénie. La sécurité et l'efficacité de MAVENCLAD en association avec d'autres traitements de fond de la SEP n'ont pas été établies. Un traitement concomitant n'est pas recommandé.

Médicaments hématotoxiques

En raison de la baisse du nombre de lymphocytes induit par cladribine, on ne peut pas exclure la possibilité d'effets indésirables hématologiques additifs lors de l'administration préalable ou concomitante de cladribine et d'autres substances modifiant le bilan hématologique (par exemple, la carbamazépine). Dans ce cas, une étroite surveillance des paramètres hématologiques est recommandée.

Vaccins vivants ou vivants atténus

Le traitement par MAVENCLAD ne doit pas être instauré dans les 4 à 6 semaines suivant l'administration de vaccins vivants ou vivants atténus en raison du risque d'infection active due aux vaccins. L'administration de vaccins vivants ou vivants atténus doit être évitée pendant et après le traitement par cladribine tant que la numération leucocytaire du patient n'est pas revenue dans les limites de la normale.

Inhibiteurs puissants des transporteurs ENT1, CNT3 et BCRP

Au niveau de l'absorption de cladribine, la seule voie d'interaction concevable et cliniquement pertinente semble être celle de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP ou ABCG2). L'inhibition de la BCRP dans le tractus gastro-intestinal pourrait augmenter la biodisponibilité orale de cladribine et l'exposition systémique à cette substance. L'eltrombopag fait partie des inhibiteurs connus de la BCRP susceptibles de modifier la pharmacocinétique des substrats de la BCRP à hauteur de 20 % *in vivo*.

Les études *in vitro* indiquent que cladribine est un substrat des protéines de transport « équilibrantes » (ENT1) et « concentrantes » (CNT3) des nucléosides. Par conséquent, la biodisponibilité, la distribution intracellulaire et l'élimination rénale de cladribine peuvent en théorie être altérées par les puissants inhibiteurs des transporteurs ENT1 et CNT3 tels que le dilazep, la nifédipine, la nimodipine, le cilostazol, le sulindac ou la réserpine. Cependant, il est difficile de prévoir le résultat final en termes de modification potentielle de l'exposition à cladribine.

Bien que la pertinence clinique de ces interactions ne soit pas connue, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante de puissants inhibiteurs des transporteurs ENT1, CNT3 ou BCRP pendant les 4 à 5 jours de traitement par cladribine. Si cela n'est pas possible, la sélection d'autres médicaments dotés de propriétés inhibitrices nulles ou minimes sur les transporteurs ENT1, CNT3 ou BCRP devra être envisagée. Si cela est également impossible, il sera recommandé de réduire au minimum requis la dose des médicaments contenant ces composés, d'espacer les administrations et de surveiller étroitement l'état du patient.

Inducteurs puissants des transporteurs BCRP et P-gp

Les effets des inducteurs puissants des transporteurs d'efflux BCRP et glycoprotéine P (P-gp) sur la biodisponibilité et l'élimination de cladribine n'ont pas été formellement étudiés. La possible diminution de l'exposition à la cladribine doit être prise en compte en cas d'administration concomitante de puissants inducteurs des transporteurs BCRP (corticoïdes, par exemple) ou P-gp (rifampicine, millepertuis, par exemple).

Contraceptifs hormonaux

À l'heure actuelle, on ignore si la cladribine réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Par conséquent, les femmes ayant recours à un contraceptif hormonal doivent utiliser en complément une méthode de contraception mécanique durant le traitement par cladribine et pendant au moins 4 semaines après la dernière prise lors de chaque année de traitement (voir rubrique 4.6).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les patients de sexe masculin et féminin

Avant l'instauration du traitement lors de l'année 1 comme de l'année 2, les femmes en âge de procréer et les hommes susceptibles de procréer doivent être informés qu'il existe un risque grave pour le fœtus et qu'il est nécessaire d'utiliser une contraception efficace.

Chez les femmes en âge de procréer, toute grossesse doit être exclue avant d'instaurer le traitement par MAVENCLAD lors de l'année 1 et de l'année 2, et doit être évitée au moyen d'une contraception

efficace qui doit être utilisée pendant le traitement par cladribine et pendant au moins 6 mois après la dernière prise. Les femmes ayant recours à un contraceptif hormonal doivent utiliser en complément une méthode de contraception mécanique durant le traitement par cladribine et pendant au moins 4 semaines après la dernière prise de chaque cycle de traitement (voir rubrique 4.5). Les femmes débutant une grossesse sous MAVENCLAD doivent arrêter le traitement.

La cladribine interférant avec la synthèse de l'ADN, des effets indésirables sur la gamétogenèse humaine pourraient se produire (voir rubrique 5.3). Les patients de sexe masculin doivent, par conséquent, prendre des précautions pour éviter toute grossesse chez leur conjointe pendant le traitement par cladribine et pendant au moins 6 mois après la dernière prise.

Grossesse

Compte-tenu des données disponibles avec d'autres substances inhibant la synthèse de l'ADN, cladribine pourrait provoquer des malformations congénitales graves chez l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

MAVENCLAD est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si cladribine est excrétée dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par MAVENCLAD et pendant 1 semaine après la dernière prise (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Chez la souris, aucun effet sur la fertilité ou sur les fonctions de reproduction de la progéniture n'a été observé. Cependant, des effets sur les testicules ont été observés chez la souris et chez le singe (voir rubrique 5.3).

La cladribine interférant avec la synthèse de l'ADN, des effets indésirables sur la gamétogenèse humaine pourraient se produire. Les patients de sexe masculin doivent donc prendre des précautions pour éviter toute grossesse chez leur conjointe durant le traitement par cladribine et pendant au moins 6 mois après la dernière prise (voir ci-dessus).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MAVENCLAD n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus pertinents d'un point de vue clinique qui ont été signalés chez les patients atteints de SEP ayant reçu cladribine à la dose cumulée recommandée de 3,5 mg/kg sur 2 ans au cours des études cliniques ont été la lymphopénie et le zona. L'incidence du zona a été plus élevée pendant la période où les patients présentaient une lymphopénie de grade 3 ou 4 (< 500 à 200 cellules/mm³ ou < 200 cellules/mm³) que pendant les périodes où les patients ne présentaient pas de lymphopénie de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés dans la liste ci-dessous sont issus des données groupées des études cliniques sur la SEP au cours desquelles cladribine orale a été utilisée en monothérapie à une dose

cumulée de 3,5 mg/kg. Les données de sécurité issues de ces études portent sur un total de 923 patients.

Les catégories de fréquence utilisées ci-après répondent aux définitions suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)

Très rare ($< 1/10\,000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections et infestations

Fréquent : Herpès buccal, zona touchant un dermatome.

Très rare : Tuberculose (voir rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Lymphopénie.

Fréquent : Baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Éruption cutanée, alopecie.

Description de certains effets indésirables particuliers

Lymphopénie

Au cours des études cliniques, 20 % à 25 % des patients traités par une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine sur 2 ans en monothérapie ont développé une lymphopénie transitoire de grade 3 ou 4. Une lymphopénie de grade 4 a été observée chez moins de 1 % des patients. La proportion la plus importante de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 a été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année (4,0 % et 11,3 % de patients présentant une lymphopénie de grade 3 lors de l'année 1 et de l'année 2 ; 0 % et 0,4 % de patients présentant une lymphopénie de grade 4 lors de l'année 1 et de l'année 2). Chez la plupart des patients, un retour à un nombre de lymphocytes normal ou à une lymphopénie de grade 1 peut être attendu dans un délai de 9 mois.

Afin de réduire le risque de lymphopénie sévère, les nombres de lymphocytes doivent être mesurés avant, pendant et après le traitement par cladribine (voir rubrique 4.4) et les conditions requises pour l'instauration et la poursuite du traitement par cladribine doivent être scrupuleusement respectées (voir rubrique 4.2).

Affections malignes

Au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine (10 événements rapportés chez 3 414 patient-années [0,29 évènement pour 100 patient-années]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patient-années [0,15 évènement pour 100 patient-années]) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience en matière de surdosage de cladribine orale est limitée. La lymphopénie est connue pour être dose-dépendante (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Il est recommandé de surveiller les paramètres hématologiques avec une attention toute particulière chez les patients ayant été exposés à un surdosage de cladribine.

On ne connaît aucun antidote spécifique au surdosage en cladribine. Le traitement consistera à surveiller étroitement le patient et à prendre les mesures de traitement symptomatique appropriées. Il pourra être nécessaire d'envisager l'arrêt de MAVENCLAD. En raison de la distribution intracellulaire et tissulaire rapide et importante du médicament, il est peu probable que l'hémodialyse permette d'obtenir une élimination significative de cladribine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA40

Mécanisme d'action

Cladribine est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine. La substitution chlorée au sein du noyau purique protège la cladribine contre la dégradation par l'adénosine désaminase, ce qui augmente le temps de séjour intracellulaire de la prodrogue cladribine. La phosphorylation ultérieure de cladribine en sa forme active triphosphatée, la 2-chlorodésoxyadénosine triphosphate (Cd-ATP), se produit efficacement dans les lymphocytes du fait de leur teneur élevée en désoxycytidine kinase (DCK) et relativement faible en 5'-nucléotidase (5'-NTase). Une proportion élevée de la DCK par rapport à la 5'-NTase favorise l'accumulation de Cd-ATP, rendant les lymphocytes particulièrement sensibles à la mort cellulaire. La proportion de DCK par rapport à la 5'-NTase étant plus faible dans les autres cellules dérivées de la moelle osseuse, elles sont moins affectées que les lymphocytes. La DCK est l'enzyme limitant le taux de conversion de la prodrogue cladribine en sa forme active triphosphatée, entraînant une déplétion sélective des lymphocytes T et B mitotiques et non mitotiques.

La Cd-ATP exerce une action directe et indirecte sur la synthèse de l'ADN et la fonction mitochondriale, et il s'agit là du mécanisme d'action à l'origine de l'induction de l'apoptose. Dans les cellules mitotiques, la Cd-ATP perturbe la synthèse de l'ADN en inhibant la ribonucléotide réductase et en faisant concurrence à la désoxyadénosine triphosphate pour être incorporée dans l'ADN par les ADN polymérasées. Dans les cellules non-mitotiques, cladribine provoque des cassures monobrins de l'ADN, une consommation rapide du nicotinamide adénine dinucléotide, une déplétion de l'ATP et la mort cellulaire. Certains éléments indiquent que cladribine peut également provoquer directement une apoptose dépendante et indépendante des caspases *via* la libération de cytochrome c et de facteur inducteur d'apoptose dans le cytosol des cellules non-mitotiques.

La physiopathologie de la SEP fait intervenir une succession complexe d'événements au sein de laquelle différents types de cellules immunitaires, y compris les lymphocytes T et B autoréactifs, jouent un rôle clé. Le mécanisme par lequel cladribine exerce ses effets thérapeutiques dans la SEP n'est pas entièrement élucidé mais il semblerait que son effet prépondérant sur les lymphocytes B et T vienne interrompre la cascade d'événements immunitaires jouant un rôle central dans la SEP.

Les variations des niveaux d'expression de la DCK et des 5'-NTases selon les sous-types de cellules immunitaires pourraient expliquer les différences de sensibilité des cellules immunitaires à cladribine. En raison de ces niveaux d'expression, les cellules du système immunitaire inné sont moins affectées que les cellules du système immunitaire acquis.

Effets pharmacodynamiques

Il a été montré que cladribine exerce des effets durables en ciblant préférentiellement les lymphocytes et les processus auto-immuns impliqués dans la physiopathologie de la SEP.

Dans les différentes études, le plus fort pourcentage de patients présentant une lymphopénie de grade 3 ou 4 (< 500 à 200 cellules/mm³ ou < 200 cellules/mm³) a été observée 2 mois après la première prise de cladribine de chaque année, montrant ainsi un décalage entre les concentrations plasmatiques de cladribine et l'effet hématologique maximal.

Au cours des différentes études cliniques, les données recueillies à la dose cumulée proposée de 3,5 mg/kg de poids corporel ont montré une amélioration progressive des numérasions médianes lymphocytaires avec un retour à la normale à la semaine 84 après la première prise de cladribine (environ 30 semaines après la dernière prise de cladribine). Les numérasions lymphocytaires étaient revenues à la normale chez plus de 75 % des patients à la semaine 144 après la première prise de cladribine (environ 90 semaines après la dernière prise de cladribine).

Le traitement oral par cladribine conduit à des réductions rapides des lymphocytes T CD4+ et CD8+ circulants. La réduction des lymphocytes T CD8+ est moins marquée et leur numération se normalise plus rapidement que celle des lymphocytes T CD4+, ce qui conduit à une diminution temporaire du ratio entre CD4 et CD8. Cladribine réduit les lymphocytes B CD19+ et les cellules NK CD16+/CD56+, le retour à la normale de leur numération étant également plus rapide que celui des lymphocytes T CD4+.

Efficacité et sécurité cliniques

SEP récurrente-rémittente

L'efficacité et la sécurité de cladribine orale ont été évaluées au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (CLARITY) menée chez 1 326 patients atteints de SEP récurrente-rémittente. L'étude avait pour objectifs d'évaluer l'efficacité de cladribine par comparaison au placebo en termes de diminution du taux annualisé de poussées (TAP) (critère d'évaluation primaire), de ralentissement de la progression du handicap et de réduction des lésions actives mesurées à l'IRM.

Les patients ont reçu soit le placebo (n = 437) soit une dose cumulée de 3,5 mg/kg (n = 433) ou de 5,25 mg/kg de poids corporel (n = 456) de cladribine pendant les 96 semaines (2 ans) de la période d'étude avec 2 cycles de traitement. Les patients randomisés dans le groupe traité par une dose cumulée de 3,5 mg/kg ont reçu un premier cycle de traitement les semaines 1 et 5 de la première année et un deuxième cycle de traitement les semaines 1 et 5 de la deuxième année. Les patients randomisés dans le groupe traité par une dose cumulée de 5,25 mg/kg ont reçu un traitement supplémentaire les semaines 9 et 13 de la première année. La majorité des patients du groupe placebo (87,0 %) et des groupes cladribine à 3,5 mg/kg (91,9 %) et à 5,25 mg/kg (89,0 %) ont terminé la période de 96 semaines de l'étude.

Les patients devaient avoir eu au moins 1 poussée au cours des 12 mois précédents. Dans la population globale de l'étude, l'âge médian était de 39 ans (intervalle : 18 à 65 ans) et le sexe-ratio femmes/hommes était de 2 femmes pour 1 homme. La durée moyenne de la SEP avant l'inclusion dans l'étude était de 8,7 ans et le niveau médian de handicap neurologique initial mesurée sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) de Kurtzke dans l'ensemble des groupes de traitement était de 3,0 (intervalle : 0 à 6,0). Plus des deux tiers des patients de l'étude n'avaient jamais reçu de traitement de fond (*DMDs, disease-modifying drugs*) de la SEP. Les autres avaient été traités précédemment par interféron bêta-1a, interféron bêta-1b, acétate de glatiramère ou natalizumab.

Chez les patients atteints de SEP récurrente-rémittente ayant reçu 3,5 mg/kg de cladribine, une réduction significative du taux annualisé de poussées, du pourcentage de patients sans poussée sur 96 semaines, du pourcentage de patients sans progression du handicap sur 96 semaines et du délai

avant progression du score EDSS confirmé à 3 mois a été observée par comparaison au placebo (voir le tableau 3).

Tableau 3 Résultats cliniques observés dans l'étude CLARITY (96 semaines)

Paramètre	Placebo (n = 437)	Dose cumulée de cladribine	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Taux annualisé de poussée (IC à 95 %)	0,33 (0,29 ; 0,38)	0,14* (0,12 ; 0,17)	0,15* (0,12 ; 0,17)
Réduction relative (cladribine <i>versus</i> placebo)		57,6 %	54,5 %
Proportion de patients sans poussée sur 96 semaines	60,9 %	79,7 %	78,9 %
Délai avant progression du score EDSS confirmé à 3 mois, 10 ^e centile (mois)	10,8	13,6	13,6
<i>Hazard ratio</i> (IC à 95 %)		0,67 (0,48 ; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49 ; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 par comparaison avec le placebo

Par ailleurs, l'effet de la cladribine à la dose de 3,5 mg/kg a été supérieur à celui du placebo, et ce de manière statistiquement significative, sur le nombre et la réduction relative des lésions Gd+ en T1, des lésions actives en T2 et des lésions combinées uniques mises en évidence par l'IRM cérébrale sur l'ensemble des 96 semaines de l'étude. Par comparaison au groupe placebo, les patients traités par cladribine ont présenté une réduction relative de 86 % du nombre moyen de lésions Gd+ en T1 (le nombre moyen ajusté pour le groupe cladribine à 3,5 mg/kg et le groupe placebo était respectivement de 0,12 et 0,91), une réduction relative de 73 % du nombre moyen de lésions actives en T2 (le nombre moyen ajusté pour le groupe cladribine à 3,5 mg/kg et le groupe placebo était respectivement de 0,38 et 1,43) et une réduction relative de 74 % du nombre moyen de lésions uniques combinées par patient par scanner (le nombre moyen ajusté pour le groupe cladribine à 3,5 mg/kg et le groupe placebo était respectivement de 0,43 et 1,72) (p < 0,001 pour l'ensemble des 3 critères d'évaluation IRM).

L'analyse post hoc du délai avant progression du score EDSS confirmée à 6 mois a montré une réduction de 47 % du risque de progression du handicap dans le groupe cladribine à 3,5 mg/kg par comparaison au placebo (*Hazard ratio* = 0,53 ; IC à 95 % : 0,36-0,79 ; p < 0,05) ; le 10^e centile a été atteint au bout de 245 jours dans le groupe placebo et n'a pas été atteint pendant la période de l'étude dans le groupe cladribine à 3,5 mg/kg.

Comme montré dans le tableau 3 ci-dessus, des doses cumulées supérieures n'ont pas montré de bénéfice supplémentaire significatif sur le plan clinique, mais ont été associées à une incidence plus importante des lymphopénies de grade ≥ 3 (44,9 % dans le groupe traité à 5,25 mg/kg contre 25,6 % dans le groupe traité à 3,5 mg/kg).

Les patients ayant terminé l'étude CLARITY pouvaient être recrutés dans l'étude d'extension CLARITY. Au cours de cette étude d'extension, 806 patients ont reçu soit le placebo soit une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine (selon un calendrier similaire à celui utilisé dans l'étude CLARITY) sur une période d'étude de 96 semaines. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance, les critères d'évaluation de l'efficacité étant exploratoires.

La taille de l'effet en ce qui concerne la réduction de la fréquence des poussées et le ralentissement de la progression du handicap chez les patients ayant reçu la dose de 3,5 mg/kg sur 2 ans a été maintenue au cours des années 3 et 4 (voir rubrique 4.2).

Efficacité dans les formes très actives de la SEP-RR

Des analyses post hoc de l'efficacité ont été réalisées chez un sous-groupe de patients présentant une maladie très active et traités par cladribine orale à la dose cumulée recommandée de 3,5 mg/kg. Les patients évalués comprenaient :

- ceux ayant présenté 1 poussée au cours de l'année précédente et ayant présenté au moins 1 lésion Gd+ en T1 ou 9 lésions ou plus en T2 alors qu'ils recevaient d'autres traitements de fond ;
- ceux ayant présenté 2 poussées ou plus au cours de l'année précédente, qu'ils aient été ou non sous traitement de fond.

L'analyse des données de l'étude CLARITY a mis en évidence un effet constant du traitement sur les poussées, le taux annualisé de poussées ayant été compris entre 0,16 et 0,18 dans les groupes cladribine et entre 0,47 et 0,50 dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). Par rapport à la population générale, un effet plus important sur le délai avant la progression du handicap confirmé à 6 mois a été observé, cladribine ayant réduit le risque de progression du handicap de 82 % (*Hazard ratio* = 0,18 ; IC à 95 % : 0,07 ; 0,47). Pour le placebo, le 10^e centile pour la progression du handicap a été atteint au bout de 16 à 23 semaines, tandis qu'il n'a pas du tout été atteint pendant la durée de l'étude dans les groupes traités par cladribine.

SEP progressive secondaire avec poussées

Une étude complémentaire menée chez des patients traités par cladribine en plus d'interféron bêta *versus* placebo + interféron bêta incluait également un nombre limité de patients atteints d'une SEP progressive secondaire (26 patients). Chez ces patients, le traitement par cladribine 3,5 mg/kg a entraîné une réduction du taux annualisé de poussées par rapport au placebo (0,03 *versus* 0,30, rapport de risque : 0,11, $p < 0,05$). Il n'y avait aucune différence dans le taux annualisé de poussées entre les patients atteints d'une SEP récurrente-rémittante et les patients atteints d'une SEP progressive secondaire avec poussées. Un effet sur la progression du handicap n'a pu être démontré dans aucun sous-groupe.

Les patients atteints d'une SEP progressive secondaire étaient exclus de l'étude CLARITY. Néanmoins, une analyse post hoc d'une cohorte mixte incluant des patients de l'étude CLARITY et de l'étude ONWARD, ayant un score EDSS ≥ 3 comme identificateur d'une SEP progressive secondaire, a mis en évidence une réduction du taux annualisé de poussées comparable à celle des patients dont le score EDSS était inférieur à 3.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec MAVENCLAD dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre de la sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Cladribine est une prodrogue qui doit être phosphorylée au niveau intracellulaire pour devenir biologiquement active. Les propriétés pharmacocinétiques de cladribine ont été étudiées après administration orale et intraveineuse chez des patients atteints de SEP et des patients atteints de tumeurs malignes, ainsi que dans des systèmes *in vitro*.

Absorption

Après administration orale, cladribine est rapidement absorbée. L'administration de 10 mg de cladribine a abouti à une C_{max} moyenne de cladribine comprise entre 22 et 29 ng/mL et à une ASC moyenne correspondante comprise entre 80 et 101 ng•h/mL (moyennes arithmétiques issues de différentes études).

Lorsque cladribine orale a été administrée à jeun, le T_{max} médian a été de 0,5 h (intervalle : 0,5 à 1,5 h). Lorsqu'elle a été administrée avec un repas à forte teneur lipidique, l'absorption de cladribine a été retardée (T_{max} médian : 1,5 h ; intervalle : 1 à 3 h) et la C_{max} a été réduite de 29 % (sur la base de la moyenne géométrique), tandis que l'ASC est demeurée inchangée. La biodisponibilité de cladribine orale à 10 mg a été d'environ 40 %.

Distribution

Le volume de distribution est important, ce qui indique une distribution tissulaire et une absorption intracellulaire importantes. Les études ont montré que le volume de distribution moyen de cladribine était compris entre 480 et 490 L. Le taux de liaison de cladribine avec les protéines plasmatiques est de 20 % et est indépendant de la concentration plasmatique.

La distribution de cladribine à travers les membranes biologiques est facilitée par diverses protéines de transport, notamment ENT1, CNT3 et BCRP.

Les études *in vitro* indiquent que l'efflux de cladribine n'est lié à la P-gp que de façon minime. Aucune interaction cliniquement pertinente avec les inhibiteurs de la P-gp n'est attendue. Les conséquences potentielles de l'induction de la P-gp sur la biodisponibilité de cladribine n'ont pas été formellement étudiées.

Les études *in vitro* ont montré que l'absorption de cladribine dans les hépatocytes humains par l'intermédiaire des transporteurs était négligeable.

Cladribine peut franchir la barrière hémato-encéphalique. Une petite étude menée chez des patients atteints de cancer a montré un ratio entre concentrations dans le liquide céphalorachidien et dans le plasma d'environ 0,25.

Cladribine et/ou ses métabolites phosphorylés font l'objet d'une accumulation et d'une rétention importantes dans les lymphocytes humains. *In vitro*, des ratios entre accumulation intracellulaire et extracellulaire d'environ 30 à 40 ont été constatés 1 heure seulement après l'exposition à cladribine.

Biotransformation

Le métabolisme de cladribine a été étudié chez des patients atteints de SEP après administration d'un comprimé unique de 10 mg et d'une dose intraveineuse unique de 3 mg. Dans les deux cas, administration orale et intraveineuse, la substance mère, cladribine, a été le principal composant retrouvé dans le plasma et l'urine. Le métabolite 2-chloroadénine a été un métabolite mineur dans le plasma comme dans l'urine, représentant seulement une valeur \leq à 3 % de la concentration plasmatique de la substance mère après administration orale. Les autres métabolites n'ont été retrouvés qu'à l'état de traces dans le plasma et l'urine.

Dans les systèmes hépatiques *in vitro*, un métabolisme négligeable de cladribine a été observé (la cladribine sous forme inchangée ayant représenté au moins 90 %).

Cladribine n'est pas un substrat important des enzymes du cytochrome P450 et ne présente aucun potentiel significatif d'inhibition des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4. L'inhibition de ces enzymes ou des variants liés à un polymorphisme génétique (CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2C19, par exemple) ne devrait pas avoir d'effets cliniquement significatifs sur les propriétés pharmacocinétiques de cladribine ou sur l'exposition à cette substance. Cladribine n'a aucun effet inducteur qui soit notable sur le plan clinique sur les enzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4.

Une fois entrée dans les cellules cibles, cladribine est phosphorylée en cladribine monophosphate (Cd-AMP) par la DCK (mais également par la désoxyguanosine kinase dans les mitochondries). La Cd-AMP est à nouveau phosphorylée pour donner cladribine diphosphate (Cd-ADP) et triphosphate

(Cd-ATP). La déphosphorylation et la désactivation de la Cd-AMP sont catalysées par la 5'-NTase cytoplasmique. Lors d'une étude sur les propriétés pharmacocinétiques intracellulaires de la Cd-AMP et de la Cd-ATP chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique, le taux de Cd-ATP a été équivalent à approximativement la moitié du taux de Cd-AMP.

La demi-vie intracellulaire de la Cd-AMP a été de 15 h. La demi-vie intracellulaire de la Cd-ATP a été de 10 h.

Élimination

D'après les données groupées de pharmacocinétique de population issues de diverses études, les valeurs médianes d'élimination 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 a dépassé le taux de filtration glomérulaire, ce qui indique une sécrétion tubulaire rénale active de cladribine.

La part non rénale de l'élimination de cladribine (environ 50 %) est constituée d'un métabolisme hépatique négligeable et d'une distribution intracellulaire très importante avec un piégeage de la forme active de cladribine (Cd-ATP) à l'intérieur du compartiment intracellulaire ciblé (c.-à-d. des lymphocytes), suivie de l'élimination de la Cd-ATP intracellulaire conformément au cycle biologique et aux voies d'élimination de ces cellules.

La demi-vie terminale estimée chez un patient type, d'après l'analyse de la pharmacocinétique de population, est d'environ 1 jour. Toutefois, cela ne conduit pas à une accumulation du médicament après une administration quotidienne unique car cette demi-vie ne représente qu'une petite portion de l'ASC.

Rapport à la dose et à la durée du traitement

Après administration orale de cladribine dans un intervalle de doses allant de 3 à 20 mg, la C_{max} et l'ASC ont augmenté de façon proportionnelle à la dose, ce qui semble indiquer 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 plasmatique de cladribine n'a été observée après administration répétée. Rien n'indique que les propriétés pharmacocinétiques de cladribine soient susceptibles de changer en fonction du temps après administration répétée.

Populations particulières

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques de cladribine chez les patients âgés ou chez les patients pédiatriques atteints de SEP, ni chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Une analyse cinétique de population n'a fait apparaître aucun effet de l'âge (intervalle : 18 à 65 ans) ou du sexe sur les propriétés pharmacocinétiques de cladribine.

Insuffisance rénale

Il a été montré que la clairance rénale de cladribine dépend de la clairance de la créatinine. D'après une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus des patients présentant une fonction rénale normale et des patients atteints d'insuffisance rénale légère, une réduction modérée de la clairance totale devrait se produire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ($Cl_{Cr} = 60 \text{ mL/min}$), avec pour conséquence une augmentation de 25 % de l'exposition.

Insuffisance hépatique

Le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine est considéré comme négligeable.

Interactions pharmacocinétiques

Une étude d'interaction médicamenteuse réalisée chez des patients atteints de SEP a montré que la biodisponibilité de cladribine orale à 10 mg n'était pas modifiée par l'administration concomitante de pantoprazole.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'évaluation pharmacologique et toxicologique non clinique de la sécurité de cladribine chez les modèles animaux appropriés pour évaluer la sécurité de cladribine n'a pas donné lieu à des observations significatives en dehors de ce qui était attendu d'après le mécanisme d'action pharmacologique de cladribine. Les organes cibles primaires identifiés dans les études de toxicologie à doses répétées par voie parentérale (intraveineuse et sous-cutanée) d'une durée allant jusqu'à 1 an, menées chez les souris et les singes, concernaient le système lymphoïde et le système hématopoïétique. Les autres organes cibles après une administration plus longue (14 cycles) de cladribine par voie sous-cutanée chez les singes étaient les reins (caryomégalie des cellules épithéliales tubulaires), les glandes surrénales (atrophie du cortex et réduction de la vacuolisation), le tractus gastro-intestinal (atrophie de la muqueuse) et les testicules. Les effets sur les reins ont été également observés chez les souris.

Mutagénicité

La cladribine est incorporée dans les brins d'ADN et inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN. La cladribine n'a pas induit de mutation de gènes dans des cellules bactériennes ou des cellules de mammifères mais s'est avérée clastogène, provoquant des lésions chromosomiques dans des cellules de mammifères *in vitro* à une concentration qui était 17 fois supérieures à la C_{max} clinique attendue. *In vivo*, une clastogénicité chez les souris a été décelée à 10 mg/kg, qui était la plus faible dose testée.

Cancérogénicité

Le potentiel cancérogène de cladribine a été évalué dans le cadre d'une étude à long terme, sur 22 mois, avec administration sous-cutanée chez la souris et d'une étude à court terme, sur 26 semaines, par voie orale chez la souris transgénique.

- Lors de l'étude de cancérogenèse à long terme chez la souris, la plus haute dose utilisée était de 10 mg/kg, laquelle s'est montrée génotoxique dans le test du micronoyau (ce qui équivaut à environ 16 fois l'exposition clinique attendue, d'après l'ASC, chez les patients prenant la dose quotidienne maximale de 20 mg de cladribine). Aucune augmentation de l'incidence des troubles lymphoprolifératifs ou des autres types de tumeur (à l'exception des tumeurs de la glande de Harder, principalement des adénomes) n'a été observée chez la souris. Les tumeurs de la glande de Harder ne sont pas considérées comme significatives sur le plan clinique dans la mesure où l'être humain ne possède pas de structure anatomique comparable.

Lors de l'étude de cancérogenèse à court terme chez la souris Tg rasH2, aucune augmentation liée à cladribine de l'incidence des troubles lymphoprolifératifs ou des autres types de tumeurs n'a été observée aux doses testées allant jusqu'à 30 mg/kg par jour (ce qui équivaut à environ 25 fois l'exposition clinique attendue, d'après l'ASC, chez les patients prenant la dose quotidienne maximale de 20 mg de cladribine).

La cladribine a également été évaluée lors d'une étude d'une année chez le singe, en administration sous-cutanée. Aucune augmentation de l'incidence des troubles lymphoprolifératifs et aucune tumeur n'ont été observées lors de cette étude.

En dépit du caractère potentiellement génotoxique de la cladribine, les données à long terme obtenues chez la souris et le singe n'ont pas mis en évidence une augmentation significative du risque de cancérogénicité chez l'Homme.

Toxicité pour la reproduction

Si aucun effet sur la fertilité des femelles, les fonctions de reproduction ou les performances générales de la progéniture n'a été observé, cladribine s'est toutefois montrée embryolétale lorsqu'elle a été administrée à des souris gravides et le composé a été tératogène chez la souris (y compris après traitement des mâles uniquement) et le lapin. Les effets embryolétaux et tératogènes observés sont cohérents avec les mécanismes pharmacologiques de cladribine. Lors d'une étude sur la fertilité des souris mâles, des malformations fœtales avec une agénésie de portions d'une ou plusieurs appendice(s) de l'extrémité distale de l'humérus et/ou du fémur ont été observées. L'incidence des anomalies fœtales constatées chez les souris de cette étude était du même ordre que l'incidence spontanée de l'amélie et de la phocomélie chez cette souche de souris. Cependant, étant donné la génotoxicité de cladribine, des effets reliés aux mâles et liés à l'altération génétique potentielle des spermatozoïdes en cours de différenciation ne peuvent être exclus.

Cladribine n'a pas affecté la fertilité des souris mâles, mais les effets testiculaires observés ont été une réduction de la masse des testicules et une augmentation du nombre de spermatozoïdes dépourvus de motilité. Une dégénérescence testiculaire et une réduction réversible du nombre de spermatozoïdes présentant une motilité progressive rapide ont également été observées chez le singe. Au niveau histologique, la dégénérescence testiculaire n'a été observée que chez un singe mâle lors d'une étude de toxicologie sur 1 an avec administration sous-cutanée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylbétadex (2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine)
Sorbitol
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en polyamide orienté (PAO)/aluminium (alu)/polychlorure de vinyle (PVC) – aluminium (alu) soudée dans un étui en carton et conditionnée dans un emballage extérieur de sécurité enfant. Boîtes de 1, 4, 6, comprimé(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. CONDITION DE DELIVRANCE

Liste I

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. INFORMATIONS ADMINISTRATIVES

8.1 NOM ET ADRESSE DU DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8.2 NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT

CLINICA GROUP, CITE LES DUNES, DOMAINE PROPRIETAIRE N°389 / LOTISSEMENT N°4,
16002 CHERAGA, ALGER – ALGERIE

8.3 NOM ET ADRESSE DES DIFFERENTS INTERVENANTS DANS LA FABRICATION DU PRODUIT FINI, LE SITE DE PRODUCTION DES : PRODUITS INTERMEDIAIRES/VRACS/CONDITIONNEMENTS (PRIMAIRE ET SECONDAIRE)

NERPHARMA S.R.L VIALE PASTEUR, 10, MILANO (MI), 20014, Italie	Produit Fini: <ul style="list-style-type: none">• Fabrication• Controle qualité• Site conditionnement primaire
NERPHARMA S.R.L VIALE PASTEUR, 10, MILANO (MI), 20014, Italie Ou R-PHARM GERMANY GmbH Heinrich-Mack-Str. 35, Illertissen, Bayern, 89257, Allemagne	Produit fini: <ul style="list-style-type: none">• Site conditionnement secondaire• Site de liberation

8.4 NUMERO DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT

23/15G137/062

8.5 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

31 JANVIER 2023

9. DETAILS COMPLET SUR LA DOSIMETRIE INTERNE DES RAYONNEMENTS

NON APPLICABLE

10. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

NON APPLICABLE

**11. POUR LES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES , INSTRUCTION
SUPPLEMENTAIRE POUR LA PREPARATION EXTEMPORANEE ET LE
CONTROLE QUALITE DE CETTE PREARATION**

NON APPLICABLE