

MERCK

MAVENCLAD[®]

(cladribine comprimés, 10 mg)

Guide destiné aux neurologues

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

SOMMAIRE

Présentation de MAVENCLAD® *p.5*

Schéma thérapeutique *p.6*

Surveillance avant et pendant le traitement *p.10*

- Numération lymphocytaire *p.10*
- Bilan hépatique *p.11*
- Infections sévères *p.11*
- Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) *p.12*
- Affections malignes *p.12*

Contraception *p.13*

- Informations relatives aux patientes de sexe féminin *p.13*
- Informations relatives aux patients de sexe masculin *p.14*

Présentation de MAVENCLAD®

MAVENCLAD® (cladribine comprimés) est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de Sclérose En Plaques Récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).

La prescription est réservée aux spécialistes en neurologie.

Le traitement doit être instauré et supervisé par un neurologue expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de Sclérose En Plaques.

Ce guide a été développé dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR). Vous devez le lire avant de prescrire **MAVENCLAD®**. Le PGR prévoit les documents suivants :

- Une roue posologique indiquant le nombre de comprimés à prendre et le type de conditionnement adapté, selon le poids du patient
- Une checklist de prescription
- Le présent guide, destiné aux neurologues prescripteurs, qui contient les principales informations liées au traitement.
- Un guide à remettre aux patients (ce guide contient un QR Code permettant de visualiser ces informations sous forme de vidéo). L'utilisation de ce guide lors de votre discussion avec le patient peut contribuer à l'identification précoce d'effets indésirables potentiels et à leur prise en charge rapide.

*Il est à noter que le guide destiné aux neurologues, présenté ici, ne couvre pas tous les risques associés à l'utilisation de **MAVENCLAD®** et ne remplace pas le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).*

*Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques de **MAVENCLAD®** sur la base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.*

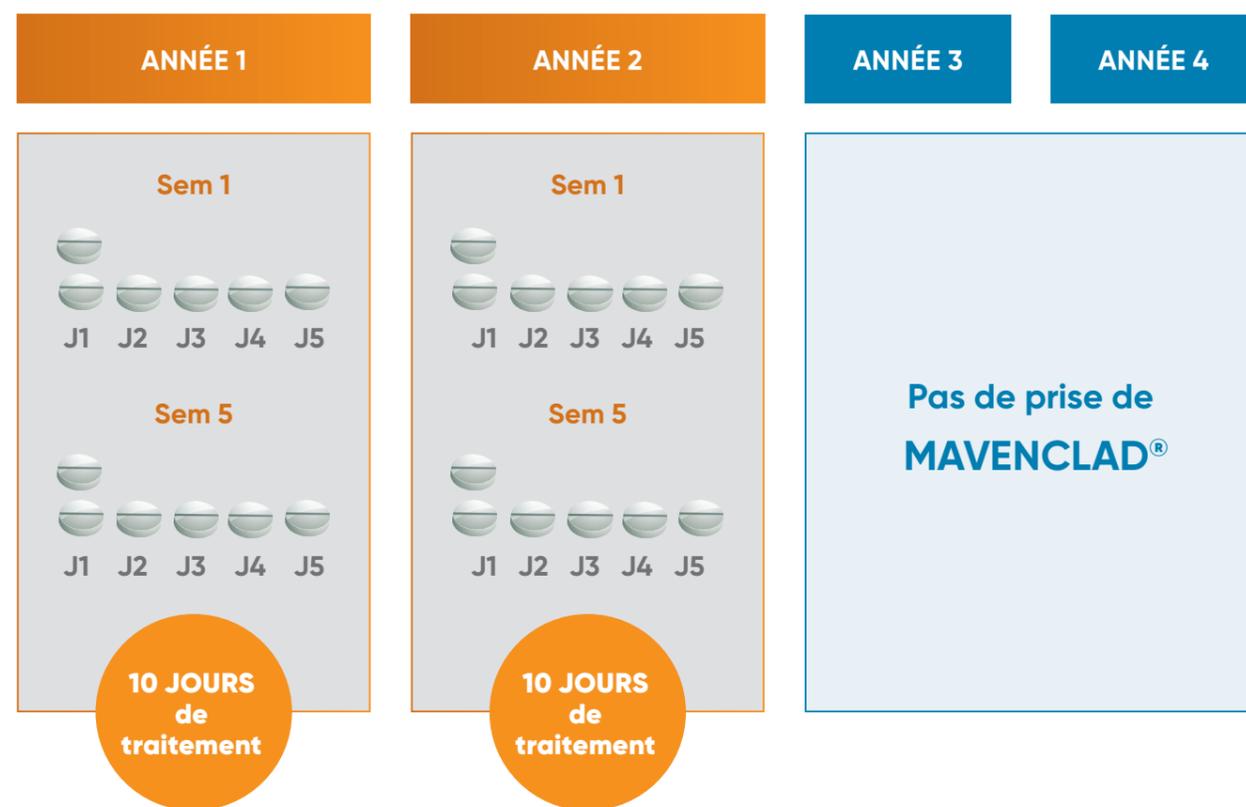
Schéma thérapeutique

1 • Vue d'ensemble du schéma thérapeutique

Le traitement par **MAVENCLAD**[®] est composé de 2 séquences de traitement administrées au cours de 2 années consécutives. Chaque séquence de traitement est composée de 2 semaines, une 1^{ère} semaine (semaine 1) le 1^{er} mois, suivie d'une 2^{ème} semaine 28 jours plus tard (semaine 5). La dose administrée dépend du poids du patient.

Une fois les 2 séquences de traitement achevées (année 1 & année 2), aucun autre traitement par **MAVENCLAD**[®] n'est requis lors des années 3 et 4 (cf. figure 1).

FIGURE 1
EXEMPLE POUR UN PATIENT DE 67 KG



Les comprimés de **MAVENCLAD**[®] sont conditionnés dans un étui refermable, avec sécurité enfant. La notice patient comporte un guide détaillé expliquant comment manipuler l'étui et prendre les comprimés.

2 • Définition du nombre de comprimés à prescrire en fonction du poids du patient

Le nombre de comprimés de **MAVENCLAD**[®] est calculé en fonction du poids du patient. La dose cumulée recommandée est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'une séquence de traitement de 1,75 mg/kg par an.

Le tableau ci-dessous indique le nombre de comprimés à prendre lors de chacune des 2 semaines de traitement pour chacune des 2 années. Il est à noter que, pour les patients dont le poids est compris entre 80 kg et moins de 110 kg, le nombre de comprimés nécessaires est différent d'une semaine de traitement à l'autre.

TABLEAU 1
DOSE DE MAVENCLAD[®] PAR ANNÉE ET PAR SEMAINE
SELON LE POIDS DU PATIENT

TRANCHE DE POIDS	DOSE EN MG (nombre de comprimés de 10 mg) PAR SEMAINE	
	1 ^{ÈRE} SEMAINE DE TRAITEMENT	2 ^{ÈME} SEMAINE DE TRAITEMENT
40 à < 50 kg	40 mg (4 comprimés)	40 mg (4 comprimés)
50 à < 60 kg	50 mg (5 comprimés)	50 mg (5 comprimés)
60 à < 70 kg	60 mg (6 comprimés)	60 mg (6 comprimés)
70 à < 80 kg	70 mg (7 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
80 à < 90 kg	80 mg (8 comprimés)	70 mg (7 comprimés)
90 à < 100 kg	90 mg (9 comprimés)	80 mg (8 comprimés)
100 à < 110 kg	100 mg (10 comprimés)	90 mg (9 comprimés)
110 kg et plus	100 mg (10 comprimés)	100 mg (10 comprimés)

Le nombre de comprimés à prendre chaque jour pour atteindre la dose totale calculée en fonction du poids est indiqué dans le tableau ci-dessous.

Lorsque la dose quotidienne comprend 2 comprimés, les 2 comprimés doivent être pris simultanément. Les doses quotidiennes doivent être prises à 24 heures d'intervalle, à peu près à la même heure chaque jour.

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

3 • Prescription de MAVENCLAD®

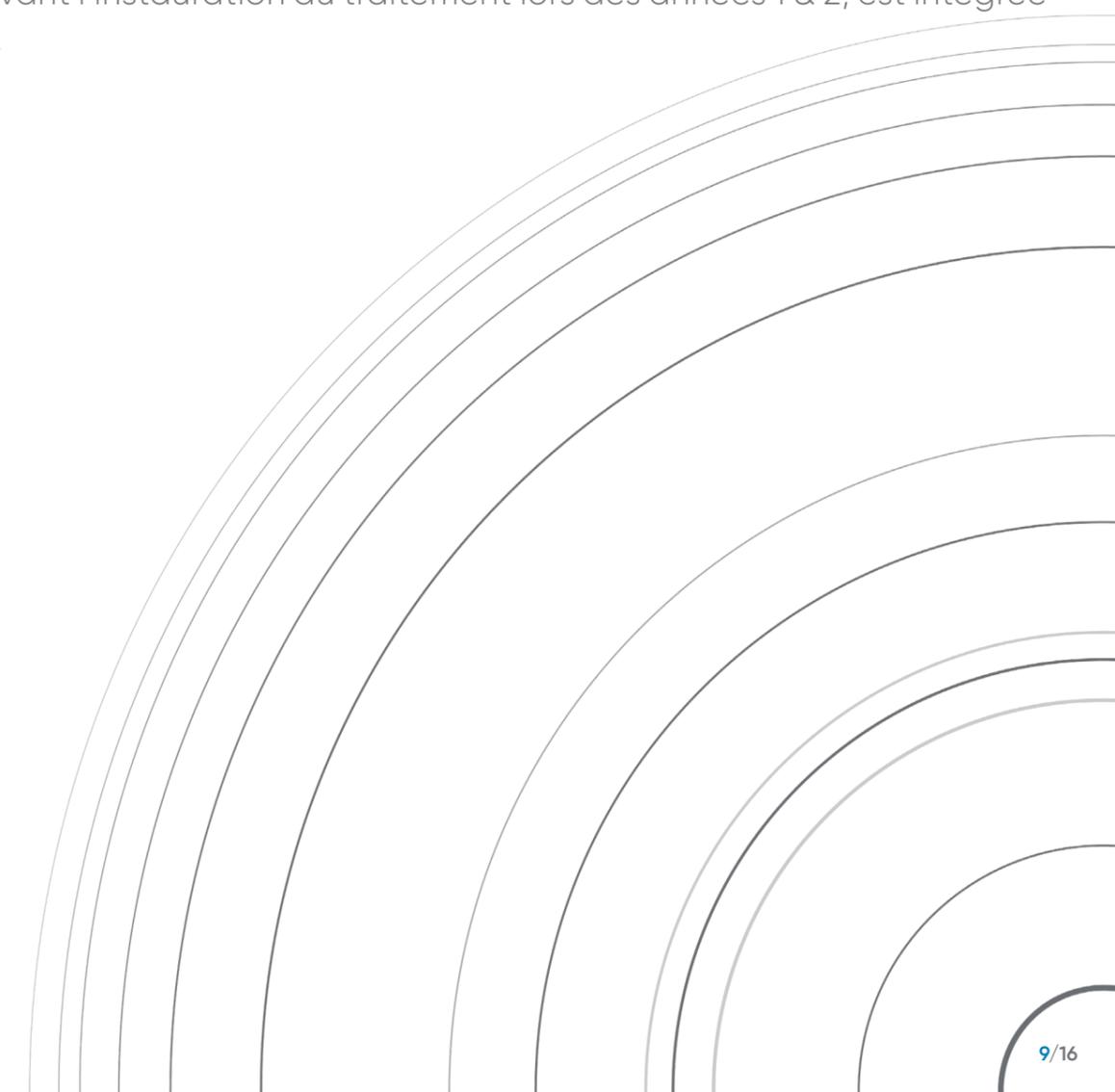
Afin de prévenir les erreurs de dose, nous vous recommandons de prescrire à votre patient le nombre exact de comprimés dont il/elle a besoin pour chaque semaine de traitement sur une seule et même ordonnance.

Pour calculer la dose adaptée, vous pouvez également vous référer à la "roue posologique" intégrée à ce guide.

Il est à noter que, selon le poids du patient, il peut lui être dispensé plusieurs boîtes.

Le conditionnement unitaire peut être utilisé pour permettre d'atteindre le nombre de comprimés nécessaires, mais aussi comme comprimé de remplacement, si le patient perd un comprimé, par exemple.

Pour vous aider à la prescription de MAVENCLAD®, une check-list des contrôles à effectuer avant l'instauration du traitement lors des années 1 & 2, est intégrée à ce guide.



Surveillance avant et pendant le traitement

NUMÉRATION LYMPHOCYTAIRE

Le mécanisme d'action de **MAVENCLAD**[®] entraîne une réduction du nombre de lymphocytes. Cet effet sur le nombre de lymphocytes est dose-dépendant.

Une numération lymphocytaire doit être réalisée :

- 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.



Avant l'instauration du traitement initial, le nombre de lymphocytes du patient doit être dans les valeurs normales.

A 2 et 6 mois après le début du traitement, si le nombre de lymphocytes est inférieur à 500 cellules/mm³, il doit être régulièrement contrôlé jusqu'à ce que le nombre de lymphocytes augmente à nouveau. 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 le nombre de lymphocytes d'un patient chute en dessous de 200 cellules/mm³, une prophylaxie anti-herpétique devra être envisagée jusqu'à ce que le nombre de lymphocytes remonte à plus de 200 cellules/mm³.

Avant l'instauration de la séquence de traitement de l'année 2, le nombre de lymphocytes du patient doit être d'au moins 800 cellules/mm³.

Si nécessaire, le traitement par **MAVENCLAD**[®] pour l'année 2 peut être différé d'un maximum de 6 mois, le temps que le nombre de lymphocytes se normalise. Si cette normalisation prend plus de 6 mois, le traitement par **MAVENCLAD**[®] doit être arrêté.

BILAN HÉPATIQUE

Des atteintes hépatiques, y compris des cas graves, ont été rapportées chez des patients traités par **MAVENCLAD**[®], en particulier chez des patients ayant des antécédents médicaux de bilans hépatiques anormaux. Avant d'initier **MAVENCLAD**[®], une anamnèse complète du patient concernant des épisodes antérieurs d'atteintes hépatiques avec d'autres médicaments ou des troubles hépatiques sous-jacents doit être recueillie.

Les dosages sériques suivants doivent être effectués avant le début du traitement en année 1 et en année 2 :

- Transaminases
- Bilirubine totale
- Phosphatase alcaline

Si un patient développe des signes cliniques, y compris des élévations inexplicables des enzymes hépatiques ou des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique (par exemple, nausées inexplicables, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie, jaunisse et/ou urine foncée), réaliser rapidement un dosage sérique des transaminases et de la bilirubine totale. Interrompre ou arrêter définitivement le traitement par **MAVENCLAD**[®], selon les cas.

INFECTIONS SÉVÈRES

Comme les autres traitements agissant sur le système immunitaire, **MAVENCLAD**[®] peut affaiblir les défenses immunitaires de l'organisme et peut augmenter le risque d'infection. Le risque d'infection doit être discuté avec le patient.

Avant l'instauration du traitement, il convient d'exclure la présence d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'une tuberculose active et d'une hépatite active.

Le dépistage des infections latentes, en particulier des hépatites B et C et de la tuberculose, doit être effectué avant l'instauration du traitement par **MAVENCLAD**[®] lors de l'année 1 et de l'année 2. En cas d'infection, l'instauration du traitement par **MAVENCLAD**[®] doit être reportée jusqu'à ce que l'infection soit correctement traitée et contrôlée.

La survenue d'une infection doit être activement recherchée chez les patients ayant un nombre de lymphocytes inférieur à 500 cellules/mm³. Les patients traités par **MAVENCLAD**[®] doivent être étroitement surveillés, à la recherche d'éventuels signes et symptômes évocateurs d'une infection, en particulier d'un zona ou d'infections opportunistes comme par exemple une réactivation de tuberculose. Si des signes et symptômes évocateurs d'une infection apparaissent, un traitement anti-infectieux, y compris des

traitements antiviraux appropriés, 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.

LEUCO-ENCÉPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE (LEMP)

Aucun cas de LEMP n'a été signalé dans les essais cliniques impliquant des patients atteints de Sclérose En Plaques (1 976 patients, 8 650 patient-années) traités par **MAVENCLAD**[®].

Chez des patients traités pour une leucémie, des cas de LEMP ont été rapportés avec la cladribine administrée par voie parentérale et à des doses supérieures.

Les patients doivent être informés du risque potentiel de LEMP associé à **MAVENCLAD**[®] ainsi que des premiers signes et symptômes évocateurs d'une LEMP.

Il convient de procéder à un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM*) avant d'instaurer le traitement par **MAVENCLAD**[®], en général dans les 3 mois précédant l'initiation du traitement. Lors des IRM de routine suivantes, les médecins devront être particulièrement attentifs aux lésions évocatrices d'une LEMP.

La LEMP ne peut survenir que si le virus John Cunningham (virus JC) est présent dans l'organisme. Lorsqu'une sérologie JC est réalisée chez un patient traité par **MAVENCLAD**[®], l'influence de la lymphopénie sur l'exactitude du résultat n'a pas été étudiée. Par ailleurs, une sérologie JC négative, en présence d'un nombre de lymphocytes normal n'exclut pas la possibilité d'une infection actuelle ou ultérieure par le virus JC.

*Protocole OFSEP.

AFFECTIONS MALIGNES

Les patients atteints de SEP et présentant une affection maligne active ne doivent pas être traités par **MAVENCLAD**[®].

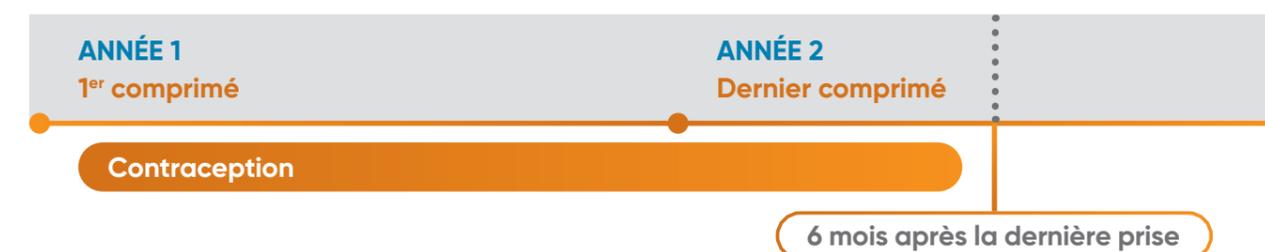
Dans les études cliniques, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine que chez les patients ayant reçu un placebo. Il convient de conseiller aux patients traités par **MAVENCLAD**[®] de respecter les recommandations standards relatives au dépistage du cancer pendant et après le traitement.

Contraception

MAVENCLAD[®] inhibe la synthèse de l'ADN et est embryolétal chez les souris gravides, et tératogène chez les souris et les lapins.

Les patientes et les partenaires féminines de patients masculins traités par **MAVENCLAD**[®] doivent donc être informées, avant l'instauration du traitement lors de l'année 1 et de l'année 2, qu'il pourrait exister un risque grave pour l'enfant à naître et qu'il est donc nécessaire d'utiliser une contraception efficace pour éviter toute grossesse.

A la fois chez l'homme et chez la femme, une contraception efficace est recommandée pendant le traitement par **MAVENCLAD**[®] et jusqu'à 6 mois après la dernière prise.



Si une grossesse survient pendant un traitement par **MAVENCLAD**[®], veuillez la signaler à l'adresse ICSR_FRA@merckgroup.com. Vous pourrez être contacté(e) par le département de pharmacovigilance de Merck afin de collecter les informations de suivi les plus pertinentes.

1 • Informations relatives aux patientes de sexe féminin

Vous devez informer les patientes que l'utilisation de **MAVENCLAD**[®] est contre-indiquée chez la femme enceinte du fait du risque d'effets graves pour l'enfant à naître. Toute grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement par **MAVENCLAD**[®] lors de l'année 1 et de l'année 2.

Vous devez informer les patientes en âge de procréer qu'elles doivent éviter toute grossesse en utilisant une méthode de contraception efficace pendant le traitement par **MAVENCLAD**[®] et pendant au moins 6 mois après la dernière prise de **MAVENCLAD**[®].

Les patientes qui débutent une grossesse pendant ces périodes doivent en informer le neurologue le plus rapidement possible afin de recevoir des conseils adaptés.

Vous devez vous assurer que les patientes utilisent une méthode de contraception efficace. Il convient notamment de les sensibiliser au fait qu'une contraception hormonale n'est pas pleinement efficace dès son instauration (voir le RCP du produit concerné).

À l'heure actuelle, on ignore si **MAVENCLAD**[®] 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 et pendant au moins 4 semaines après la dernière prise et ce lors de chaque année de traitement.

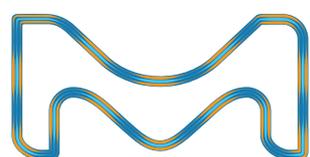
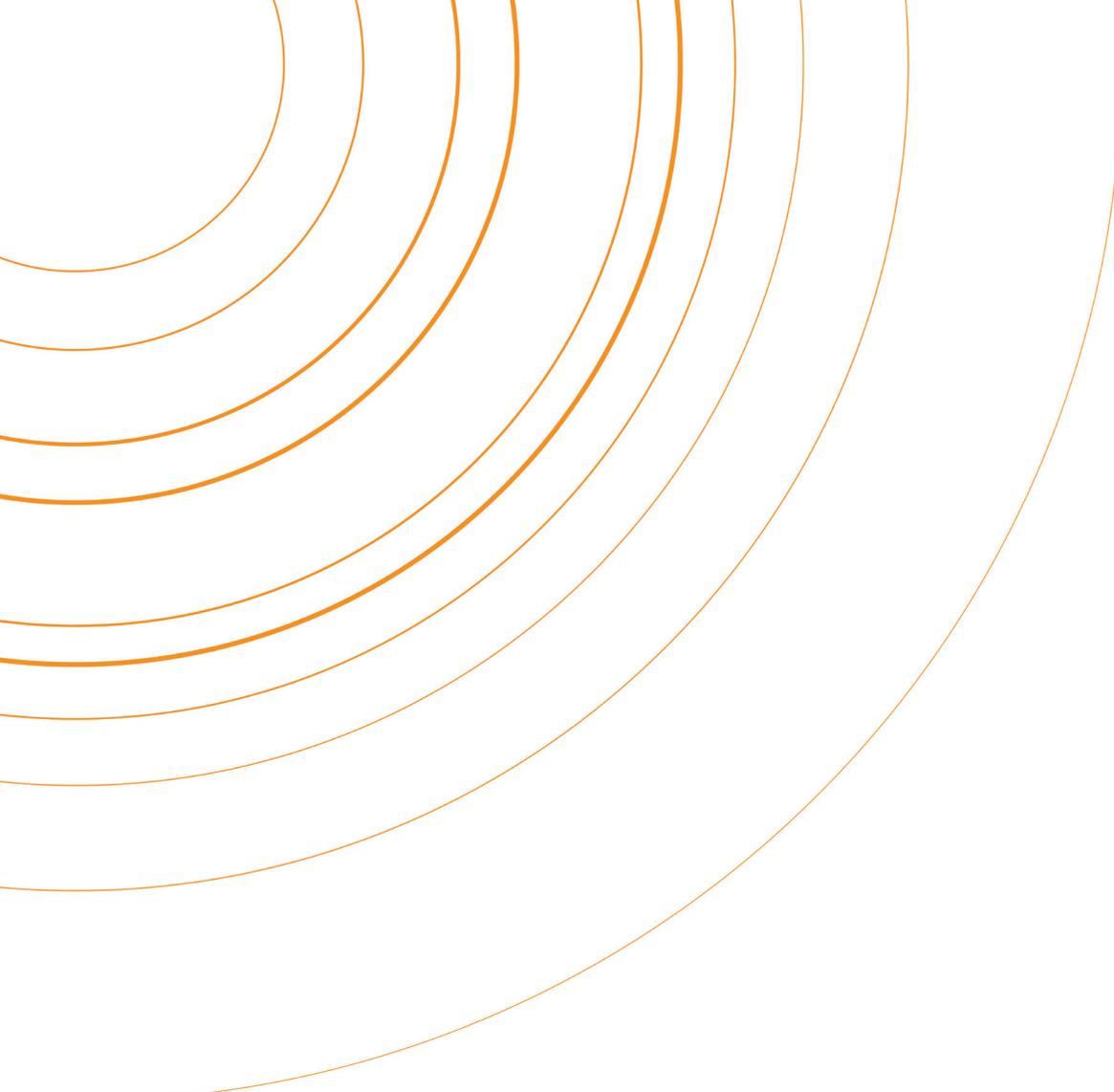
2 • Informations relatives aux patients de sexe masculin

Vous devez informer les patients de sexe masculin que **MAVENCLAD**[®] interférant avec la synthèse de l'ADN, des effets indésirables sur la gamétogenèse humaine pourraient se produire et qu'il risque de nuire au fœtus. Ils doivent donc prendre les précautions nécessaires pour éviter une grossesse chez leur partenaire pendant le traitement par **MAVENCLAD**[®] et pendant au moins 6 mois après la dernière prise de **MAVENCLAD**[®], en utilisant une méthode de contraception efficace.

Si malgré tout leur conjointe débute une grossesse pendant ces périodes, ils doivent en informer leur médecin le plus rapidement possible afin de recevoir des conseils adaptés.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.



Merck

www.merck.fr



Information médicale/Pharmacovigilance

pour les patients, des aidants et des professionnels de santé

0 800 888 024 (Service & appel gratuits)

E-mail : infoqualit@merckgroup.com

Merck Serono s.a.s. - 37 rue Saint-Romain - 69008 Lyon