

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

MAVENCLAD 10 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 10 mg af kladríbíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 64 mg af sorbítóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur, 8,5 mm í þvermál, sem í er grafið „C“ öðrum megin og „10“ hinum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

MAVENCLAD er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mjög virkt heila- og mænusigg (*multiple sclerosis*, MS) með köstum, skilgreint samkvæmt klínískum einkennum eða myndgreiningu (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal aðeins hafin og framkvæmd undir umsjón læknis með reynslu af meðferð MS.

Skammtar

Ráðlagður samantlagður skammtur er 3,5 mg/kg líkamsþyngdar á 2 árum, gefinn sem 1 meðferðarlota með 1,75 mg/kg á ári. Hver meðferðarlota felur í sér 2 meðferðarvikur, eina í byrjun fyrsta mánaðar og aðra í byrjun annars mánaðar viðkomandi meðferðarárs. Ef á þarf að halda af lækisfræðilegum ástæðum (t.d. til að ná eðlilegum fjölda eítílfrumna á ný) má seinka meðferðarlotu á ári 2 í allt að 6 mánuði. Í hverri meðferðarviku fær sjúklingurinn 10 mg eða 20 mg (eina eða tvær töflur) einu sinni á dag í 4 eða 5 daga, eftir líkamsþyngd. Sjá frekari upplýsingar í töflu 1 og 2 hér að neðan.

Að loknum 2 meðferðarlotum er ekki þörf á frekari meðferð með kladríbíni á árum 3 og 4 (sjá kafla 5.1). Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á því að hefja meðferð að nýju eftir 4 ár.

Forsendur fyrir því að hefja og halda áfram meðferð

Fjöldi eítílfrumna verður að vera

- eðlilegur áður en meðferð hefst á ári 1,
- að minnsta kosti 800 frumur/mm³ áður en meðferð hefst á ári 2.

Ef á þarf að halda má seinka meðferðarlotu á ári 2 í allt að 6 mánuði til að ná eðlilegum fjölda eítílfrumna á ný. Ef það tekur meira en 6 mánuði á sjúklingur ekki að fá kladríbín-töflur aftur.

Dreifing skammts

Dreifing á heildarskammti í 2 ára meðferð er gefin í töflu 1. Í sumum þyngdarflokkum getur fjöldi taflna verið breytilegur milli meðferðarvika. Notkun kladríbíns til inntöku hjá sjúklingum sem vege minna en 40 kg hefur ekki verið könnuð.

Tafla 1 Skammtur kladríbíns á meðferðarviku, eftir þyngd sjúklinga á hverju meðferðarári

Þyngdarflokkur kg	Skammtur í mg (fjöldi taflna) á meðferðarviku	
	Meðferðarvika 1	Meðferðarvika 2
40 til < 50	40 mg (4 töflur)	40 mg (4 töflur)
50 til < 60	50 mg (5 töflur)	50 mg (5 töflur)
60 til < 70	60 mg (6 töflur)	60 mg (6 töflur)
70 til < 80	70 mg (7 töflur)	70 mg (7 töflur)
80 til < 90	80 mg (8 töflur)	70 mg (7 töflur)
90 til < 100	90 mg (9 töflur)	80 mg (8 töflur)
100 til < 110	100 mg (10 töflur)	90 mg (9 töflur)
110 og yfir	100 mg (10 töflur)	100 mg (10 töflur)

Tafla 2 sýnir hvernig heildarfjöldi taflna á meðferðarviku dreifist á einstaka daga. Mælt er með því að taka daglega skammta af kladríbíni í hverri meðferðarviku með 24 klst. millibili, nokkurn veginn á sama tíma á hverjum degi. Ef daglegur skammtur felur í sér tvær töflur skal taka báðar töflurnar saman sem stakan skammt.

Tafla 2 Fjöldi taflna á vikudag

Heildarfjöldi taflna á viku	Dagur 1	Dagur 2	Dagur 3	Dagur 4	Dagur 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

Gleymist einn skammtur á að taka hann um leið og þess verður vart sama dag, samkvæmt meðferðaráætlun.

Gleymist einn skammtur má ekki taka hann með næsta áætlaða skammti næsta dag. Ef skammtur gleymist verður sjúklingurinn að taka skammtinn sem gleymdist næsta dag og framlengja fjölda daga í þeirri meðferðarviku. Gleymast tveir skammtar í röð gildir sama regla, og fjölda daga í meðferðarvikunni er fjölgað um tvo daga.

Samhliða notkun annarra lyfja til inntöku

Ráðlagt er að gefa önnur lyf til inntöku a.m.k. 3 klst. fyrir eða eftir töku MAVENCLAD á þeim fáu dögum sem kladríbín er gefið (sjá kafla 4.5).

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Engar sérhæfðar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 60-89 ml/mín) er ekki talin þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Kladríbín má því ekki nota hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Þó lifrarstarfsemi sé talin hafa óverulega þýðingu hvað varðar brotthvarf kladríbíns (sjá kafla 5.2) er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi, þar sem engar upplýsingar liggja fyrir. Ekki er mælt með notkun kladríbíns hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig > 6).

Aldraðir

Ráðlegt er að gæta varúðar þegar kladríbín er notað handa öldruðum og taka skal mið af því að oftast getur verið um að ræða minnkaða lifrar- eða nýrnastarfsemi, samhliða sjúkdóma og aðrar lyfjameðferðir hjá þessum sjúklingahópi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun MAVENCLAD hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

MAVENCLAD er til inntöku. Töflurnar verður að taka með vatni og þeim er kyngt án þess að tyggja þær. Töflurnar má taka óháð neyslu fæðu.

Vegna þess að töflurnar eru óhúðaðar verður að gleypa þær samstundis eftir að þær hafa verið teknar úr þynnupakkningunni og ekki má skilja þær eftir á einhverjum fleti eða handfjatla í lengri tíma en þarf fyrir inntöku. Ef tafla er skilin eftir á einhverjum fleti eða ef brotin eða sködduð tafla er tekin úr þynnupakkningunni, verður að þvo svæðið vandlega.

Hendur sjúklings verða að vera þurrar þegar töflurnar eru meðhöndlaðar og vandlega þvegnar eftir það.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

HIV sýking.

Virk langvinn sýking (berklar eða lifrabólga).

Að hefja meðferð með kladríbíni hjá sjúklingum með skert ónæmiskerfi, þar með töldum sjúklingum sem fá ónæmisbælandi eða mergbælandi meðferð (sjá kafla 4.5).

Virkur illkynja sjúkdómur.

Miðlungs eða alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 60 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).

Meðganga og brjósttagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit með blóðgildum

Verkunarháttur kladríbíns er nátengdur lækkun á fjölda eítílfrumna. Áhrifin á fjölda eítílfrumna eru háð skammtastærð. Fækkun daufkyrninga eða rauðra blóðkorna, lækkun blóðkornahlutfalls eða blóðrauða eða fækkun blóðflagna, borið saman við grunnviðmiðunargildi, hefur einnig komið fram í klínískum rannsóknum, þó svo að þessi gildi séu vanalega innan eðlilegra marka.

Búast má við viðbótar aukaverkunum á blóðgildi ef kladríbín er gefið á undan eða samhliða öðrum efnum sem hafa áhrif á blóðgildi (sjá kafla 4.5).

Ákvarða þarf fjölda eítílfrumna

- áður en meðferð hefst á ári 1,
- áður en meðferð hefst á ári 2,
- 2 og 6 mánuðum eftir að meðferð er hafin hvoru meðferðarári. Ef fjöldi eítílfrumna er undir 500 frumum/mm³, ætti að viðhafa virkt eftirlit þar til gildin hækka á ný.

Um meðferðarákvarðanir á grundvelli fjölda eítílfrumna sjúklingsins, sjá kafla 4.2 og undirkaflann „Sýkingar“ hér að neðan.

Sýkingar

Kladríbín getur dregið úr ónæmisvörnum líkamans og kann að auka líkur á sýkingum. Útiloka þarf HIV sýkingu, virka berkla og virka lifrabólgu áður en notkun kladríbíns hefst (sjá kafla 4.3).

Duldar sýkingar kunna að verða virkar, þar með talið berklar eða lifrabólga. Þess vegna þarf að skima fyrir duldum sýkingum, einkum berklum og lifrabólgu B og C, áður en meðferð hefst á ári 1 og ári 2. Seinka skal því að hefja notkun MAVENCLAD þar til sýkingin hefur verið meðhöndluð á fullnægjandi hátt.

Einnig skal íhuga að seinka því að hefja notkun kladríbíns hjá sjúklingum með bráða sýkingu þar til sýkingin hefur verið fyllilega meðhöndluð.

Mælt er með því að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem ekki hafa sögu um útsetningu fyrir hlaupabólu-ristilveirunni. Mælt er með bólusetningu hjá mótefnaneikvæðum sjúklingum áður en meðferð er hafin með kladríbíni. Fresta skal því að hefja meðferð með MAVENCLAD í 4 til 6 vikur til þess að bóluefnið veiti fulla verkun.

Nýgengi ristils var aukið hjá sjúklingum sem fengu kladríbín. Ef fjöldi eítílfrumna fer niður fyrir 200 frumur/mm³ skal íhuga fyrirbyggjandi meðferð gegn herpesveirum í samræmi við venjulegar starfsvenjur á viðkomandi stað meðan á eítílfrumnafeð af stigi 4 stendur (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal á virkan hátt með sjúklingum með fjölda eítílfrumna undir 500 frumur/mm³ varðandi merki og einkenni sem gætu bent til sýkinga, einkum ristils. Komi fram slík merki eða einkenni skal hefja meðferð gegn sýkingu samkvæmt klínískum ábendingum. Íhuga má að hætta eða fresta notkun MAVENCLAD þar til viðunandi bati er fenginn á sýkingunni.

Tilkynnt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) við notkun kladríbíns með inndælingu hjá sjúklingum sem fá meðferð við hárfnumhvítblæði samkvæmt annarri meðferðaráætlun.

Þrátt fyrir að ekki hafi verið tilkynnt um neitt tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu við notkun kladríbín-taflna, skal framkvæma segulómun (MRI) við upphaf rannsóknar áður en meðferð með kladríbín-töflum er hafin (venjulega innan 3 mánaða).

Illkynja sjúkdómar

Í klínískum rannsóknum varð oftast vart við illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu kladríbín en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8).

MAVENCLAD er frábending hjá MS sjúklingum með virka illkynja sjúkdóma (sjá kafla 4.3). Framkvæma skal einstaklingsbundið mat á ávinningi og áhættu áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem áður hafa fengið illkynja sjúkdóm. Ráðleggja skal sjúklingum sem fá meðferð með kladríbíni að fylgja hefðbundnum leiðbeiningum um krabbameinsskimun.

Lifrarstarfsemi

Tilkynnt hefur verið um lifrarskaða í sjaldgæfum tilvikum, þ.m.t. alvarleg tilfelli, hjá sjúklingum sem fá meðferð með MAVENCLAD.

Áður en meðferð með MAVENCLAD er hafin á að taka nákvæma sjúkrasögu sjúklings með tilliti til fyrri atvika lifrarskaða með öðrum lyfjum eða undirliggjandi lifrarkvilla. Mæla skal gildi amínótransferasa og alkalísks fosfatasa í sermi og heildargallrauða áður en meðferð er hafin á ári 1 og ári 2. Hafa skal eftirlit með lifrarendinum og gallrauða meðan á meðferð stendur á grundvelli klínískra teikna og einkenna.

Ef sjúklingur sýnir klínísk teikn, óútskýrða hækkun lifrarendsímna eða einkenni sem gefa til kynna truflun á starfsemi lifrar (t.d. óútskýrð ógleði, uppköst, kviðverkir, þreyta, lystarleysi eða gula og/eða dökkt þvag), skal mæla transamínasa í sermi og heildargallrauða strax. Gera skal hlé á meðferð eða hætta meðferð með MAVENCLAD, eftir því sem við á.

Getnaðarvarnir

Áður en meðferð er hafin, bæði á ári 1 og 2, skal veita konum á barneignaraldri og karlmönnum sem geta hugsanlega getið barn ráðgjöf varðandi möguleika á alvarlegri áhættu fyrir fóstrið og þörf á öruggri getnaðarvörn (sjá kafla 4.6).

Konur á barneignaraldri verða að koma í veg fyrir þungun með því að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með kladríbíni og í allt að 6 mánuði eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.5).

Karlkyns sjúklingar verða að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir þungun hjá kvenkyns maka sínum meðan á meðferð stendur með kladríbíni og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðasta skammt.

Blóðgjöf

Hjá sjúklingum sem þurfa blóðgjöf er geislun blóðhluta ráðlögð á undan gjöfinni, til þess að koma í veg fyrir hýsilsótt af völdum blóðgjafarinnar. Mælt er með því að haft sé samráð við blóðsjúkdómalækni.

Þegar skipt er yfir í og úr meðferð með kladríbíni

Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með ónæmismótandi eða ónæmisbælandi lyfjum skal íhuga verkunarhátt og lengd verkunar hins lyfsins áður en meðferð er hafin. Einnig skal íhuga möguleg samleggjandi áhrif á ónæmiskerfið þegar slík lyf eru notuð eftir meðferð (sjá kafla 4.5).

Þegar skipt er yfir úr öðru MS lyfi skal framkvæma segulómun við upphaf meðferðar (sjá undirkaflann „Sýkingar“ hér að ofan).

Skert lifrarstarfsemi

Þó lifrarstarfsemi sé talin hafa óverulega þýðingu hvað varðar brotthvarf kladríbíns (sjá kafla 5.2) er ekki mælt með notkun kladríbíns, þar sem engar upplýsingar liggja fyrir, hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig > 6) (sjá kafla 4.2).

Sorbitól

Gera þarf ráð fyrir samantölum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfið inniheldur hýdroxýprópýlbetadex sem kann að vera aðgengilegt til myndunar klósambands með öðrum lyfjum og getur því hugsanlega aukið aðgengi viðkomandi lyfs (einkum lyfja með litla leysni). Því er ráðlagt að láta líða að minnsta kosti 3 klukkustundir milli gjafar annarra lyfja til inntöku og inntöku MAVENCLAD þessa fáu daga sem kladríbín er gefið.

Ónæmisbælandi lyf

Ekki má hefja meðferð með kladríbíni hjá sjúklingum með skert ónæmiskerfi, þar með taldir sjúklingar sem fá ónæmisbælandi eða mergbælandi meðferð með t.d. metótrexati, cýklófosfamíði, cýklósporíni, asatíópríni eða langvarandi notkun barkstera, vegna hættu á samleggjandi áhrifum á ónæmiskerfið (sjá kafla 4.3).

Gefa má bráða skammtíameðferð með altækum barksterum meðan á meðferð með kladríbíni stendur.

Önnur sjúkdómstemplandi lyf

Notkun kladríbíns með interferón beta veldur aukinni hættu á eitilfrumnafæð. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kladríbíns samhliða öðrum sjúkdómstemplandi meðferðum við MS. Ekki er mælt með samhliða meðferð.

Lyf sem valda eiturverkunum á blóð

Vegna fækkunar eitilfrumna af völdum kladríbíns má búast við viðbótar aukaverkunum á blóð ef kladríbín er gefið á undan eða samhliða öðrum efnum sem hafa áhrif á blóðmynd (til dæmis karbamasepíni). Mælt er með því að vandlega sé fylgst með blóðgildum í slíkum tilvikum.

Lifandi eða veikluð lifandi bóluefni

Meðferð skal ekki hefja innan 4 til 6 vikna frá bólusetningu með lifandi eða veikluðum lifandi bóluefnum vegna hættu á virkri sýkingu frá bóluefninu. Forðast skal bólusetningu með lifandi eða veikluðum lifandi bóluefnum við og eftir meðferð með kladríbíni á meðan fjöldi hvítra blóðfrumna hjá sjúklingnum er ekki innan eðlilegra marka.

Öflugir hemlar ENT1, CNT3 og BCRP flutningspróteina

Eina leið mögulegrar milliverkunar sem hefði áhrif á frásog kladríbíns virðist vera um prótein sem tengist viðnámi gegn brjóstakrabbameini (BCRP eða ABCG2). Hemlun BCRP í meltingarvegi gæti aukið aðgengi kladríbíns eftir inntöku og altæka útsetningu þess. Meðal þekktra BCRP hemla sem kunna að breyta lyfjahlöfnum BCRP hvarfefna sem nemur 20% *in vivo* er eltrombopag.

In vitro rannsóknir gefa til kynna að kladríbín sé hvarfefni flutningspróteinanna ENT1 (equilibrative nucleoside transporter 1) og CNT3 (concentrative nucleoside transporter 3). Í samræmi við þetta er fræðilegur möguleiki á því að öflugir ENT1 og CNT3 hemlar, svo sem dílazep, nífedípín, nímódípín, cílóstasól, súlindak eða reserpín, geti breytt aðgengi og innanfrumudreifingu kladríbíns og brotthvarfi

þess um nýru. Hins vegar er erfitt að segja fyrir um endanleg áhrif hvað varðar mögulegar breytingar á útsetningu fyrir kladríbíni.

Þótt klínískt mikilvægi slíkra milliverkana sé óþekkt er mælt með því að forðast samhliða gjöf öflugra ENT1, CNT3 eða BCRP hemla þá 4 til 5 daga sem hver meðferð með kladríbíni tekur. Sé þetta ekki hægt skyldi íhuga að velja önnur samhliða lyf með enga, eða sem minnsta ENT1, CNT3 eða BCRP flutningsferjuhamlandi eiginleika. Sé þetta ekki hægt, er mælt með því að lækka skammta lyfja sem innihalda þessi efni niður í lágmarksskammta, aðskilja gjafir lyfjanna og fylgjast gaumgæfilega með sjúklingnum.

Öflugir örvar BCRP og P-gp flutningspróteina

Áhrif öflugra örva útlæðisferjanna BCRP og P-glýkópróteins (P-gp) á aðgengi og dreifingu og brotthvarf kladríbíns hafa ekki verið formlega rannsökuð. Íhuga skal möguleika á minnkaðri útsetningu fyrir kladríbíni ef öflugir örvar BCRP (t.d. barksterar) eða P-gp (t.d. rifampicín, Jóhannesarjurt) eru gefnir samhliða.

Hormónagetnaðarvarnir

Sem stendur er ekki þekkt hvort kladríbín getur dregið úr öryggi hormónagetnaðarvarna með altæka verkun. Því ættu konur sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun einnig að nota verjur meðan á meðferð stendur með kladríbíni og í a.m.k. 4 vikur eftir síðasta skammtinn á hverju meðferðarári (sjá kafla 4.6).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Áður en meðferð er hafin, bæði á ári 1 og 2, skal veita konum á barneignaraldri og karlmonnum sem geta hugsanlega getið barn ráðgjöf varðandi möguleika á alvarlegri áhættu fyrir fóstrið og þörf á öruggri getnaðarvörn.

Hjá konum á barneignaraldri skal útiloka þungun áður en notkun MAVENCLAD er hafin á ári 1 og ári 2 og koma skal í veg fyrir þungun með notkun öruggrar getnaðarvarnar meðan á meðferð stendur með kladríbíni og í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta skammt. Konur sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun ættu einnig að nota verjur meðan á meðferð stendur með kladríbíni og í a.m.k. 4 vikur eftir síðasta skammtinn á hverju meðferðarári (sjá kafla 4.5). Konur sem verða þunguðar meðan á meðferð stendur með MAVENCLAD skulu hætta meðferð.

Þar sem kladríbín truflar DNA nýmyndun má búast við aukaverkunum á kynfrumumyndun hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Því verða karlkyns sjúklingar að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir þungun hjá maka sínum meðan á meðferð stendur með kladríbíni og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðasta skammt.

Meðganga

Samkvæmt reynslu af notkun annarra efna hjá mönnum sem hamla DNA nýmyndun, gæti kladríbín valdið meðfæddum vansköpunum ef það er notað á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

MAVENCLAD er frábending hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.3).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort kladríbín skilst út í brjóstamjól. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum hjá brjóstmylkingum er brjóstgjöf frábending meðan á meðferð með MAVENCLAD stendur og í 1 viku eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Hjá músum komu engin áhrif fram á frjósemi eða æxlunargetu afkvæma. Hins vegar varð vart við áhrif á eistu hjá músum og öpum (sjá kafla 5.3).

Þar sem kladríbín truflar DNA nýmyndun má búast við áhrifum á kynfrumumyndun hjá mönnum. Því verða karlkyns sjúklingar að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir þungun hjá maka sínum meðan á meðferð stendur með kladríbíni og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðasta skammt (sjá hér að ofan).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

MAVENCLAD hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Þær aukaverkanir sem hafa mesta klíníska þýðingu eru eitilfrumnafæð (25,6%) og ristill (3,0%). Nýgengi ristils var hærra meðan á eitilfrumnafæð af stigi 3 eða 4 stóð (< 500 til 200 frumur/mm³ eða < 200 frumur/mm³) en þegar sjúklingar voru lausir við eitilfrumnafæð af stigi 3 eða 4 (sjá kafla 4.4).

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem lýst er á listanum hér á eftir eru fengnar úr samanteknum gögnum úr klínískum rannsóknum á MS þar sem kladríbín til inntöku var notað til einlyfjameðferðar í samanlögðum skammti sem nam 3,5 mg/kg. Öryggisgagnagrunnur úr þessum rannsóknum tekur til 923 sjúklinga. Aukaverkanir sem komu fram við eftirlit eftir markaðssetningu eru táknaðar með stjörnu [*].

Tíðni aukaverkana hér á eftir er skilgreind á eftirtalinn hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til < 1/10), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til < 1/100), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Algengar: Áblástur, ristill í húð.
Koma örsjaldan fyrir: Berklar (sjá kafla 4.4)

Blóð og eitlar

Mjög algengar: Eitilfrumnafæð.
Algengar: Fækkun daufkyrninga.

Ónæmiskerfi

Algengar: Ofnæmi*, þ.m.t. kláði, ofsakláði, útbrot og mjög sjaldgæf tilvik ofnæmisbjúgs.

Lifur og gall

Sjaldgæfar: Lifrarskaði*.

Húð og undirhúð:

Algengar: Útbrot, skalli.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eitilfrumnafæð

Í klínískum rannsóknum fengu 20% til 25% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með samanlögðum skammti af kladríbíni, sem nam 3,5 mg/kg sem einlyfjameðferð í 2 ár, skammvinna eitilfrumnafæð af stigi 3 eða 4. Eitilfrumnafæð af stigi 4 kom fram hjá innan við 1% sjúklinga. Stærsta hlutfalls sjúklinga með eitilfrumnafæð af stigi 3 eða 4 varð vart 2 mánuðum eftir fyrsta skammtinn af kladríbíni hvoru ári (4,0% og 11,3% sjúklinga með eitilfrumnafæð af stigi 3 á ári 1 og ári 2, 0% og 0,4% sjúklinga með eitilfrumnafæð af stigi 4 á ári 1 og ári 2). Búið er við að flestir sjúklingar nái aftur annað hvort eðlilegum fjölda eitilfrumna eða eitilfrumnafæð af stigi 1 innan 9 mánaða.

Til þess að draga úr hættu á alvarlegri eitilfrumnafæð skal ákvarða fjölda eitilfrumna fyrir meðferð með kladríbíni, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.4), fylgja skal ströngum viðmiðum hvað varðar upphaf og áframhaldandi meðferð með kladríbíni (sjá kafla 4.2).

Illkynja sjúkdómar

Í klínískum rannsóknum og við langtíma eftirfylgni hjá sjúklingum sem fá samanlagðan skammt sem nemur 3,5 mg/kg af kladríbíni til inntöku varð oftast vart við illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem fengu kladríbín (10 tilvik á 3.414 sjúklingaár [0,29 tilvik á 100 sjúklingaár]) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (3 tilvik á 2.022 sjúklingaár [0,15 tilvik á 100 sjúklingaár]) (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með skammti sem var samtals 3,5 mg/kg af kladríbíni til inntöku, varð oftast vart við ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með kladríbíni (11,8%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (8,4%). Vart varð við alvarleg ofnæmisviðbrögð hjá 0,3% sjúklinga sem fengu meðferð með kladríbíni en ekki hjá neinum sjúklingum sem fengu lyfleysu. Ofnæmisviðbrögð leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 0,4% sjúklinga sem fengu meðferð með kladríbíni og hjá 0,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Lifrarskaði

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum lifrarskaða, þ.m.t. alvarleg tilvik og tilvik sem hafa leitt til þess að meðferð var hætt, með tímategsl við MAVENCLAD. Skammvinn hækkun transamínasa í sermi var yfirleitt meiri en 5-föld efri eðlileg mörk (ULN). Einangruð tilvik um skammvinna hækkun transamínasa í sermi allt að 40-föld efri eðlileg mörk og/eða lifrabólga með einkennum með skammvinnri hækkun gallrauða og gulu hafa komið fram. Tími fram að tilviki var breytilegur, flest tilvik komu fram innan 8 vikna eftir fyrstu meðferðarlotu (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er fengin af ofskömmun kladríbíns til inntöku. Vitað er að eitilfrumnafæð er skammtaháð (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Mælt er með því að fylgst sé sérstaklega vel með blóðgildum sjúklinga sem fengið hafa of stóran skammt af kladríbíni.

Ekki er vitað um neitt sérstakt móteitur gegn ofskömmun kladríbíns. Meðferðin felst í því að veita gaumgæfilegt eftirlit og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð. Hugsanlega þarf að íhuga að hætta notkun MAVENCLAD. Vegna hraðrar og umfangsmikillar dreifingar inn í frumur og til vefja er ólíklegt að blóðskilun fjarlægji kladríbín á marktækan hátt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA40

Verkunarháttur

Kladríbín er núkleósíðhliðstæða deoxýadenósíns. Klórín skiptihvarf í púrín hringnum ver kladríbín niðurbroti af völdum adenósín deamínasa og eykur viðverutíma kladríbín forlyfsins innan frumna. Í kjölfarið á sér stað fosfórun kladríbíns yfir í virkt trífosfatform þess, 2-klóródeoxýadenósín trífosfat (Cd-ATP), sem er einkum áhrifarík í eitilfrumum vegna viðvarandi hárra gilda deoxýcýtidín kínasa (*deoxycytidine kinase*, DCK) og hlutfallslega lágra gilda 5'-núkleótíðasa (5'-NTasa). Hátt hlutfall DCK miðað við 5'-NTasa eykur líkur á uppsöfnun Cd-ATP og þar með verður eitilfrumum einkar hætt við frumudauða. Vegna lægra DCK/5'-NTasa hlutfalls verða aðrar frumur úr beinmerg fyrir minni áhrifum en eitilfrumur. DCK er það ensím sem takmarkar ummyndun kladríbín forlyfsins yfir í virkt trífosfatform þess og leiðir til valbundinnar eyðingar T- og B-frumna sem eru eða eru ekki í skiptingu.

Helsti verkunarháttur Cd-ATP sem veldur stýrðum frumudauða hefur beina og óbeina virkni á DNA nýmyndun og starfsemi hvatbera. Í frumum sem eru í skiptingu truflar Cd-ATP DNA nýmyndun með því að hamla ribónúkleótíð redúktasa og keppir við deoxýadenósín trífosfat um innlimun í DNA með DNA fjölliðunarensímum. Í frumum í hvíld veldur kladríbín einþátta rofum á DNA, hraðri eyðslu nikótínamíðadenínúkleótíðs, ATP eyðingu og frumudauða. Vísbendingar liggja fyrir um það að kladríbín kunnir einnig að valda kaspasaháðum og -óháðum stýrðum frumudauða með losun sýtókróms-c og þáttar sem virkjar stýrðan frumudauða inn í frumuhlaup frumna sem eru ekki í skiptingu.

Meinafræði MS felur í sér flókna atburðarrás þar sem mismunandi tegundir ónæmisfrumna, þ.m.t. sjálfsvirkar T- og B-frumur, gegna mikilvægu hlutverki. Ekki hefur verið fyllilega varpað ljósi á þann verkunarhátt sem miðlar meðferðaráhrifum kladríbíns við MS en talið er að megináhrif hans á B- og T-eitilfrumur trufla röð ónæmisverkana sem eru mikilvægur hluti af MS.

Breytileiki á tjáningarstigi DCK og 5'-NTasa hjá mismunandi undirflokkum ónæmisfrumna kann að útskýra muninn á næmi ónæmisfrumna fyrir kladríbíni. Vegna þessara tjáningarstiga verða frumur í meðfædda ónæmiskerfinu síður fyrir áhrifum en frumur í áunna ónæmiskerfinu.

Lyfhrif

Kladríbín hefur reynst hafa langvarandi áhrif með því að beinast í forgangi að eitilfrumum og sjálfsofnæmisferlum sem tengjast meingerð MS.

Í öllum rannsóknum varð vart við stærsta hlutfall sjúklinga með eitilfrumnaþæð af stigi 3 eða 4 (<500 til 200 frumur/mm³ eða <200 frumur/mm³) þegar 2 mánuðir voru liðnir frá fyrsta skammti af kladríbíni á hvoru ári, en það gaf til kynna að tiltekinn tími liði á milli þess sem vart varð við þéttni kladríbíns í blóðvökva og hámarksáhrifa á blóð.

Í öllum klínískum rannsóknum sýndu upplýsingar um samanlagðan skammt sem nam 3,5 mg/kg líkamsþyngdar, stigvaxandi hækkun á miðgildi fjölda eitilfrumna og það var innan eðlilegra marka á ný í viku 84 frá fyrsta skammti kladríbíns (u.þ.b. 30 vikum eftir síðasta skammtinn af kladríbíni). Eitilfrumnaþæði hjá meira en 75% sjúklinga var innan eðlilegra marka á ný í viku 144 frá fyrsta skammti kladríbíns (u.þ.b. 90 vikum eftir síðasta skammtinn af kladríbíni).

Meðferð með kladríbíni til inntöku veldur hraðri lækkun CD4+ og CD8+ T-frumna í blóði. CD8+ T-frumum fækkar síður og þær ná fyrr eðlilegum gildum á ný en CD4+ T-frumur og því minnkar CD4 til CD8 hlutfallið tímabundið. Kladríbín fækkar CD19+ B-frumum og CD16+/CD56+ náttúrulegum drápsfrumum, sem ná einnig eðlilegum gildum hraðar á ný en CD4+ T-frumur.

Verkun og öryggi

MS með köstum og bata á milli (relapsing-remitting MS)

Verkun og öryggi kladríbíns til inntöku voru könnuð í slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu (CLARITY) hjá 1.326 sjúklingum með MS sem fá köst og bata á milli. Markmið rannsóknarinnar voru að meta verkun kladríbíns samanborið við lyfleysu til þess að draga úr árlegri tíðni kasta (ARR, *annualised relapse rate*) (megin endapunktur), hægja á framgangi fötlunar og fækka virkum meinsemdum samkvæmt mælingu við segulómun.

Sjúklingar fengu annað hvort lyfleysu (n = 437) eða uppsafnaðan skammt af kladríbíni 3,5 mg/kg (n = 433) eða 5,25 mg/kg líkamsþyngdar (n = 456) á 96 vikna (2 ára) rannsóknartímabili í 2 meðferðarlotum. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá uppsafnaðan skammt sem nam 3,5 mg/kg fengu fyrstu meðferðarlotuna í viku 1 og 5 á fyrsta árinu og aðra meðferðarlotu í viku 1 og 5 á öðru ári. Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá uppsafnaðan skammt sem nam 5,25 mg/kg fengu viðbótarmeðferð í viku 9 og 13 á fyrsta árinu. Meirihluti sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk lyfleysu (87,0%) og kladríbín sem nam 3,5 mg/kg (91,9%) og 5,25 mg/kg (89,0%) lauk að fullu 96 vikum rannsóknarinnar.

Sjúklingar þurftu að hafa fengið a.m.k. 1 kast á síðustu 12 mánuðum. Miðgildi aldurs alls rannsóknarhópsins var 39 ár (á bilinu 18 til 65), og hlutfall kvenna og karla var um það bil 2:1. Miðgildi þessa tíma sem sjúklingar höfðu verið með MS fyrir skráningu í rannsóknina var 8,7 ár og meðal grunngildi taugafræðilegrar fötlunar, byggt á Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) stigi allra meðferðarhópanna, var 3,0 (á bilinu 0 til 6,0). Meira en tveir þriðju sjúklinga í rannsókninni höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með sjúkdómstemplandi lyfjum gegn MS (*disease-modifying drugs*). Hinir sjúklingarnir höfðu ýmist fengið formeðferð með interferóni beta-1a, interferóni beta-1b, glatiramer asetati eða natalizumabi.

Sýnt var fram á að sjúklingar með MS sem fá köst og bata á milli og fengu kladríbín 3,5 mg/kg sýndu tölfraðilega marktæka framför hvað varðar árlega tíðni kasta, hlutfall sjúklinga sem voru lausir við köst í 96 vikur, hlutfall sjúklinga sem voru lausir við framgang fötlunar í 96 vikur og tíma fram að versnun á EDSS sem hélst í 3 mánuði samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá töflu 3).

Tafla 3 Klínískar niðurstöður í CLARITY rannsókninni (96 vikur)

Mælingar	Lyfleysa (n = 437)	Kladríbín uppsafnaður skammtur	
		3,5 mg/kg (n = 433)	5,25 mg/kg (n = 456)
Tíðni kasta, reiknuð á heilt ár (95% CI)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Hlutfallsleg minnkun (kladríbín samanborið við lyfleysu)		57,6%	54,5%
Hlutfall sjúklinga sem eru lausir við köst í 96 vikur	60,9%	79,7%	78,9%
Tími fram að versnun á EDSS sem hélst í 3 mánuði, 10. hundraðshlutamark (mánuðir)	10,8	13,6	13,6
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,67 (0,48; 0,93) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* p < 0,001 borið saman við lyfleysu

Auk þess var kladríbín 3,5 mg/kg meðferðarhópurinn tölfraðilega marktækt betri en lyfleysa hvað varðar fjölda og hlutfallslega lækkun T1 Gd+ skemmda, virkra T2 skemmda og samanlagðra stakra

skemmda eins og sýnt var fram á með segulómun á heila allar 96 vikur rannsóknarinnar. Sjúklingar sem fengu kladríbín voru með 86% hlutfallslega lækkun á meðalfjölda T1 Gd+ skemmda (aðlagður meðalfjöldi fyrir hópana sem fengu kladríbín 3,5 mg/kg og lyfleysu var 0,12 og 0,91, í þessari röð), 73% hlutfallslega lækkun á meðaltali virkra T2 skemmda (aðlagður meðalfjöldi fyrir hópana sem fengu kladríbín 3,5 mg/kg og lyfleysu var 0,38 og 1,43, í þessari röð) og 74% hlutfallslega lækkun, á meðalfjölda samanlagðra stakra skemmda á hvern sjúkling í hverri myndgreiningu, borið saman við lyfleysu meðferðarhópinn (aðlagður meðalfjöldi fyrir hópana sem fengu kladríbín 3,5 mg/kg og lyfleysu var 0,43 og 1,72, í þessari röð) ($p < 0,001$ í öllum 3 segulómunarniðurstöðunum).

Greining sem var framkvæmd síðar á tíma fram að versnun á EDSS sem var staðfest eftir 6 mánuði sýndi 47% minnkun hættu á framgangi fötlunar hjá hópnum sem fékk kladríbín 3,5 mg/kg samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,53; 95% CI [0,36; 0,79], $p < 0,05$); hjá hópnum sem fékk lyfleysu náðist 10. hundraðshlutamark eftir 245 daga og það náðist ekki meðan á rannsókn stóð hjá hópnum sem fékk kladríbín 3,5 mg/kg.

Eins og fram kemur á töflu 3 hér að ofan veittu stórir samanlagðir skammtar ekki frekari klínískt marktækan ávinning en þeir voru settir í samhengi við aukið nýgengi eitilfrumnaþæðar af stigi ≥ 3 (44,9% hjá hópnum sem fékk 5,25 mg/kg samanborið við 25,6% hjá hópnum sem fékk 3,5 mg/kg).

Sjúklingar sem höfðu lokið CLARITY rannsókninni máttu taka þátt í CLARITY framhaldsrannsókninni. Í þessari framhaldsrannsókn fengu 806 sjúklingar annað hvort lyfleysu eða samanlagðan skammt af kladríbíni 3,5 mg/kg (í svipaðri meðferðaráætlun og notuð var í CLARITY) á 96 vikna rannsóknartímabilinu. Megin markmið rannsóknarinnar var að rannsaka öryggi en verkunarendapunktur voru á tilraunastigi.

Áhrifunum sem draga úr tíðni kasta og hægja á framgangi fötlunar hjá sjúklingum sem fengu 3,5 mg/kg skammtinn í 2 ár var viðhaldið á ári 3 og 4 (sjá kafla 4.2).

Verkun hjá sjúklingum með mikla sjúkdómsvirkni

Síðari greiningar á verkun hjá undirhópum hafa verið framkvæmdar hjá sjúklingum með mikla sjúkdómsvirkni sem voru meðhöndlaðir með kladríbíni til inntöku í ráðlögðum samanlögðum skammti sem nam 3,5 mg/kg. Þetta átti m.a. við um

- sjúklinga sem höfðu fengið 1 kast á síðasta ári og a.m.k. 1 T1 Gd+ skemmd eða 9 eða fleiri T2 skemmdir, meðan á meðferð stóð með öðrum sjúkdómstemplandi lyfjum,
- sjúklinga sem höfðu fengið 2 eða fleiri köst á síðasta ári, hvort sem þeir fengu meðferð með sjúkdómstemplandi lyfjum eða ekki.

Í greiningunni á CLARITY gögnunum varð vart við samfelld meðferðaráhrif á köst og árleg tíðni kasta var á bilinu frá 0,16 til 0,18 í hópnum sem fengu kladríbín og 0,47 til 0,50 í hópnum sem fékk lyfleysu ($p < 0,0001$). Samanborið við heildarþýðið varð vart við aukin áhrif á tíma fram að varanlegri fötlun sem var staðfestur eftir 6 mánuði, en kladríbín dró úr hættunni á framgangi fötlunar sem nam 82% (áhættuhlutfall = 0,18, 95% CI [0,07; 0,47]). 10. hundraðshlutamark fyrir framgang fötlunar náðist á 16 til 23 vikum hjá þeim sem fengu lyfleysu en náðist ekki meðan á rannsókn stóð hjá hópnum sem fékk kladríbín.

Síversnandi MS (secondary progressive MS) með köstum

Stuðningsrannsókn hjá sjúklingum sem fengu kladríbín sem viðbót við interferón beta samanborið við lyfleysu + interferón beta, tók einnig til takmarkaðs fjölda sjúklinga með síversnandi MS (26 sjúklingar). Hjá þessum sjúklingum leiddi meðferð með kladríbíni 3,5 mg/kg til lækkunar á árlegri tíðni kasta samanborið við lyfleysu (0,03 samanborið við 0,30, áhættuhlutfall: 0,11; $p < 0,05$). Enginn munur kom fram á árlegri tíðni kasta hjá sjúklingum með MS með köstum og bata á milli og sjúklingum með síversnandi MS með köstum. Í hvorugum undirhópnum var hægt að sýna fram á áhrif á framgang fötlunar.

Sjúklingar með síversnandi MS voru útilokaðir frá CLARITY rannsókninni. Hins vegar sýndi greining sem var framkvæmd síðar með blönduðu þýði, þ.m.t. með CLARITY og ONWARD sjúklingum og skilgreind með EDSS stigi $\geq 3,5$ í upphafi sem áætlað gildi fyrir síversnandi MS, sambærilega lækun á árlegri tíðni kasta samanborið við sjúklinga með EDSS stig undir 3.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á MAVENCLAD hjá öllum undirhópum barna við MS (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Kladríbín er forlyf sem þarf að fosfórást innan frumu til að öðlast líffræðilega virkni. Lyfjahvörf kladríbíns voru rannsökuð eftir inntöku og gjöf í bláæð hjá MS sjúklingum og sjúklingum með illkynja sjúkdóm, og við *in vitro* aðstæður.

Frásög

Eftir inntöku kladríbín tafna frásogast kladríbín fljótt. Inntaka 10 mg kladríbín tafna leiddi til meðaltals C_{max} kladríbíns á bilinu 22 til 29 ng/ml og samsvarandi meðaltals AUC á bilinu 80 til 101 ng•klst/ml (reiknað meðaltal úr ýmsum rannsóknum).

Þegar kladríbín til inntöku var gefið á fastandi maga var miðgildi T_{max} 0,5 klst (á bilinu 0,5 til 1,5 klst). Þegar kladríbín var gefið með fituríkri máltíð seinkaði frásogi þess (miðgildi T_{max} 1,5 klst, á bilinu 1 til 3 klst) og C_{max} lækkaði um 29% (byggt á margfeldismeðaltali), á meðan AUC hélst óbreytt. Aðgengi 10 mg kladríbíns til inntöku var um það bil 40%.

Dreifing

Dreifingarrúmmálið er mikið sem gefur til kynna verulega dreifingu í vefi og upptöku innan frumna. Rannsóknir sýndu meðaltal rúmmáls dreifingar kladríbíns á bilinu 480 til 490 l. Binding kladríbíns við prótein í blóðvökva er 20% og er óháð styrk blóðvökva.

Ýmis flutningsprótein auðvelda dreifingu kladríbíns um lífrænar himnur, þ.m.t. ENT1, CNT3 og BCRP.

In vitro rannsóknir gefa til kynna að útlæði kladríbíns sé aðeins lítillega tengt P-gp. Ekki er búist við klínískt marktækum milliverkunum við P-gp hemla. Hugsanlegar afleiðingar virkjunar P-gp fyrir aðgengi kladríbíns hafa enn ekki verið formlega rannsakaðar.

In vitro rannsóknir sýndu óverulega upptöku kladríbíns fyrir tilstilli flutningspróteina í lifrarfrumum manna.

Kladríbín getur komist yfir blóð-heila þröskuld. Lítil rannsókn á krabbameinssjúklingum sýndi að hlutfall milli þéttni í heila- og mænuvökva og þéttni í blóðvökva er um það bil 0,25.

Kladríbín og/eða fosfóruð umbrotsefni þess safnast upp og viðhaldast að verulegu leyti í eitilfrumum manna. Hlutfall uppsöfnunar innan frumna samanborið við utan frumna *in vitro* reyndist vera u.þ.b. 30 til 40 strax 1 klst. eftir útsetningu fyrir kladríbíni.

Umbrot

Efnaskipti kladríbíns voru rannsökuð hjá MS sjúklingum eftir inntöku einnar 10 mg töflu og gjöf á einum 3 mg skammti í bláæð. Eftir gjöf með bæði inntöku og í bláæð var óbreytt efnið kladríbín megin þátturinn sem fannst í blóðvökva og þvagi. Niðurbrotsefnið 2-klóróadenín var minniháttar

niðurbrotsefni bæði í blóðvökva og í þvagi, þ.e. sem svaraði aðeins til $\leq 3\%$ útsetningar fyrir óbreytta lyfið í blóðvökva eftir inntöku. Aðeins snefill af öðrum niðurbrotsefnum fannst í blóðvökva og þvagi.

Í *in vitro* lifrar-kerfum kom fram óverulegt efnaumbrot kladríbíns (a.m.k. 90% var óbreytt kladríbín).

Kladríbín er ekki marktækt hvarfefni sýtókróm P450 ensíma og ólíklegt þykir að það virki sem hemill á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. Ekki er búist við að hömlun þessara ensíma eða erfðafræðileg fjölbrigðni (þ.e. CYP2D6, CYP2C9 eða CYP2C19) hafi klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf eða útsetningu kladríbíns. Kladríbín hefur engin klínískt marktæk virkjandi áhrif á CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 ensím.

Eftir að inn í markfrumuna er komið er kladríbín fosfórað yfir í kladríbín einfosfat (Cd-AMP) með DCK (og einnig með deoxýgúanósín kínasa í hvatberum). Cd-AMP er síðan fosfórað áfram yfir í kladríbín tvífosfat (Cd-ADP) og kladríbín þrífosfat (Cd-ATP). Affosfórun og afvirkjun Cd-AMP eru hvattar af 5'-NTasa í umfryminu. Í rannsókn á lyfjahvörfum Cd-AMP og Cd-ATP innan frumna í sjúklingum með langvinnt kyrningahvítblæði var gildi Cd-ATP um það bil helmingur Cd-AMP gildisins.

Helmingunartími Cd-AMP innan frumu var 15 klst. Helmingunartími Cd-ATP innan frumu var 10 klst.

Brotthvarf

Samkvæmt samantekt á þýðisgögnum varðandi lyfjahvörf úr ýmsum rannsóknum voru miðgildi brotthvarfs 22,2 l/klst. fyrir úthreinsun um nýru og 23,4 l/klst. fyrir úthreinsun utan nýrna. Úthreinsun um nýru var meiri en gauklasúnarhraði sem gaf til kynna virka nýrnapipluseytingu kladríbíns.

Sá hluti brotthvarfs kladríbíns sem á sér stað utan nýrna (u.þ.b. 50%) felur í sér óverulegt umbrot í lifur og verulega dreifingu innan frumna, auk þess sem virki kladríbín efnisþátturinn (Cd-ATP) verður eftir í markhólfi innan frumunnar (þ.e. eítílfrumurnar) og Cd-ATP innan frumna hverfur síðan brott í samræmi við lífsferil og brotthvarfsferla viðkomandi frumna.

Áætlaður helmingunartími hjá dæmigerðum sjúklingi úr lyfjahvarfagreiningunni er u.þ.b. 1 dagur. Þetta veldur hins vegar engri uppsöfnun lyfja eftir skömmtun einu sinni á dag þar sem þessi helmingunartími á aðeins við um lítinn hluta AUC gildisins.

Fylgni við skammtastærð og tíma

Eftir inntöku kladríbín taflna á skammtabili frá 3 til 20 mg aukast C_{max} og AUC í hlutfalli við skammtastærð, sem bendir til þess að frásog sé ekki háð ferlum þar sem hraði eða afköst eru takmarkandi upp að 20 mg skammti til inntöku.

Ekki hefur orðið vart við neina verulega uppsöfnun á þéttni kladríbíns í blóðvökva eftir endurtekna skömmtun. Ekkert gefur til kynna að lyfjahvörf kladríbíns kunni að breytast á tímaháðan hátt eftir endurtekna gjöf.

Sérstakir hópar

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar til að meta lyfjahvörf kladríbíns hjá öldruðum eða börnum með MS, eða hjá einstaklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi ekki fram á áhrif aldurs (á bilinu 18 til 65 ára) eða kyns á lyfjahvörf kladríbíns.

Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun kladríbíns um nýru reyndist vera háð úthreinsun kreatíníns. Byggt á lyfjahvarfahóprannsókn sem í voru sjúklingar með eðlilega nýrnastarfsemi og með vægt skerta nýrnastarfsemi, er búist við að heildarúthreinsun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi ($CL_{CR} = 60$ ml/mín) lækki í meðallagi mikið og valdi aukinni útsetningu sem nemur 25%.

Skert lifrarstarfsemi

Hlutverk lifrarstarfsemi fyrir brotthvarf kladríbíns er talið óverulegt.

Milliverkanir lyfjahvarfa

Rannsókn á milliverkunum hjá MS sjúklingum sýndi að aðgengi 10 mg kladríbíns til inntöku breyttist ekki þegar það var gefið með pantóprasóli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískt lyfjafræðilegt og eiturefnafræðilegt mat á kladríbíni í dýralíkönunum sem hafði þýðingu fyrir mat á öryggi kladríbíns veitti ekki aðrar marktækar niðurstöður en þær sem fyrirséðar voru samkvæmt lyfjafræðilegri verkun kladríbíns. Helstu markliffærin sem greindust í eiturefnafræðilegum rannsóknum með endurteknum skammti sem gefinn var með innspýtingu eða innrennsli (í bláæð eða undir húð) í allt að 1 ár hjá músunum og öpum voru eitlar og blóðmyndandi kerfi. Önnur markliffæri eftir lengri gjöf (14 lotur) kladríbíns hjá öpum með gjöf undir húð voru nýru (kjarnastækkun í þekjuvef nýrnapipla), nýrnahettur (rýrnun í berki og minnkuð frymisbólumyndun), meltingarvegur (rýrnun í slímhúð) og eistu. Áhrif á nýru sáust einnig hjá músunum.

Stökkbreytandi verkun

Kladríbín fer inn í DNA þætti og hamlar nýmyndun og viðgerð DNA. Kladríbín olli ekki genastökkbreytingu í bakteríum eða frumum spendýra, en það olli litningabrenslun sem hafði í för með sér litningaskemmdir í frumum spendýra *in vitro* við þéttni sem var 17-falt hærri en áætlað klínískt C_{max} gildi. *In vivo* litningabrenslun greindist hjá músunum við 10 mg/kg, sem var lægsti skammturinn sem var prófaður var.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif kladríbíns voru metin í 22 mánaða langtímarannsókn á gjöf undir húð hjá músunum og í 26 vikna skammtímarannsókn á inntöku hjá genaskeyttum músunum.

- Í langtímarannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músunum var stærsti skammturinn sem notast var við 10 mg/kg og í ljós kom að hann olli eiturverkunum á erfðaefni í smákjarnarannsóknum á músunum (sem jafngildir u.þ.b. 16-faldri áætlaðri útsetningu hjá mönnum hvað varðar AUC hjá sjúklingum sem taka hámarks dagsskammtinn 20 mg af kladríbíni). Ekki varð vart við aukið nýgengi eitifrumnafjölgunar eða annarra æxlistegunda (að frátöldum æxlum í Harderian kirtli, að mestu kirtilæxli) hjá músunum. Æxli í Harderian kirtli eru ekki talin hafa klíníska þýðingu þar sem menn eru ekki með sambærilega líffærafræðilega byggingu.
- Í skammtímarannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá Tg rasH2 músunum varð ekki vart við aukið nýgengi eitifrumnafjölgunar eða annarra æxlistegunda í tengslum við kladríbín við þá skammta sem prófaðir voru, allt að 30 mg/kg á dag (sem jafngildir u.þ.b. 25-faldri áætlaðri útsetningu hjá mönnum hvað varðar AUC hjá sjúklingum sem taka hámarks dagsskammtinn 20 mg af kladríbíni).

Kladríbín var einnig metið í 1 árs rannsókn á öpum með notkun undir húð. Ekki varð vart við aukið nýgengi eitifrumnafjölgunar og ekki varð vart við nein æxli í þessari rannsókn.

Þótt mögulegt sé að kladríbín valdi eiturverkunum á erfðaefni, færðu langtímaupplýsingar um mýs og apa ekki sönnur á marktæka aukningu hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum.

Eiturverkanir á æxlun

Þótt ekki kæmu fram nein áhrif á frjósemi kvendýra, æxlunarstarfsemi eða almenna hegðun afkvæma, reyndist kladríbín vera fósturdeyðandi þegar það var gefið þunguðum músum, og efnið var vanskapandi í músum (einnig þegar aðeins karldýr voru meðhöndluð) og kanínum. Fósturdeyðandi og vanskapandi áhrifin sem fram komu eru í samræmi við lyfjafræðilega verkun kladríbíns. Í frjósemisrannsókn á karlkyns músum varð vart við vansköpuð fóstur með meðfædda vöntun á hluta útlíms/-a á fjarenda upphandleggsbeins og/eða lærleggs. Nýgengi músafóstra sem urðu fyrir slíkum áhrifum var á sama bili og sjálfsprottið nýgengi útlímaleysis (*amelia*) og hreifalímunar (*phocomelia*) hjá þessum stofni músa. Þegar eiturverkanir kladríbíns á erfðaefni eru íhugaðar er hins vegar ekki hægt að útiloka áhrif frá karldýrum hvað varðar hugsanlegar erfðafræðilegar breytingar á þroska sáðfrumna.

Kladríbín hafði ekki áhrif á frjósemi karlkyns músa, en vart varð við áhrif á eistu með minnkandi þyngd eistna og fjölgun hreyfingarlausra sáðfrumna. Rýrnun eistna og afturkræf fækkun sáðfrumna með mikinn framsækinn hreyfanleika sáust einnig hjá öpum. Út frá vefjafræðilegu sjónarmiði kom hrörnun á eistum aðeins fram hjá einum karlkyns apa í 1 árs rannsókn á eiturverkunum þar sem lyfið var gefið undir húð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýdroxýprópýlbetadex (2-hýdroxýprópýl-β-cýklódextrín)
Sorbítól
Magnesíum sterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning úr pólýamíði (OPA)/áli (Al)/pólývínýlklóríði (PVC) – áli (Al), sem er límd í pappaveski og innsiglið í öskju með barnaöryggisloki.
Pakkningastærðir 1, 4, 5, 6, 7 eða 8 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1212/001
EU/1/17/1212/002
EU/1/17/1212/003
EU/1/17/1212/004
EU/1/17/1212/005
EU/1/17/1212/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. ágúst 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

NerPharMa S.R.L.
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Ítalía

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Mavenclad (kladríbíns) verða markaðsleyfishafinn og lögbær yfirvöld í hverju landi að komast að samkomulagi um innihald og útlit fræðsluefnisins, þar á meðal um samskiptaleiðir, dreifingaraðferðir og önnur atriði áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í öllum aðildarlöndum þar sem Mavenclad er markaðssett, fái allir ávísendur og sjúklingar sem búast má við að ávísi/noti Mavenclad:

- Leiðarvísi fyrir ávísanda
- Leiðarvísi fyrir sjúklinga

Leiðarvísir fyrir ávísanda skal innihalda:

- Kynningu á Mavenclad, til að minna ávísandann á að fara yfir Leiðarvísi fyrir sjúklinga á meðan hann ræðir við sjúklinginn um meðferð með Mavenclad, til að styðja snemmbúna greiningu á einkennum aukaverkana og skjóta meðhöndlun þeirra;
- Meðferðaráætlanir;
- Áminningu um að meta vandlega upplýsingar um eftirlit með blóðkornafjölda og skimun fyrir duldu sýkingum áður en meðferð er hafin;
- Áminningu um að mæla lifrargildi og skoða sögu sjúklings um lifrarskaða áður en meðferð er hafin;
- Leiðbeiningar um eftirlit með sjúklingi meðan á meðferð stendur;
- Upplýsingar um getnaðarvarnir.

Leiðarvísir fyrir sjúklinga skal innihalda kynningu á meðferð með Mavenclad, aukaverkunum þess, hugsanlegri áhættu og upplýsingar um getnaðarvarnir.

Leiðarvísir fyrir ávísanda/sjúkling skal innihalda upplýsingar um eftirfarandi öryggisvandamál:

- Mikilvæg skilgreind áhætta
 1. Alvarleg (stig ≥ 3) eitilfrumnafæð, til að tryggja að kröfur um blóðrannsóknir og meðferð séu uppfylltar;
 2. Ristilsýkingar, til að tryggja vitneskju um einkenni sem benda til þessara sýkinga;
 3. Berklar, til að auka vitneskju um þessa áhættu;
 4. Lifrarskaði, til að saga sjúklings um lifrarskaða sé skoðuð, lifrargilda sé aflað áður en meðferð hefst og tryggja vitneskju um klínísk teikn og einkenni sem benda til þessa.
- Mikilvæg hugsanleg áhætta
 1. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML), tækifærissýkingar (aðrar en PML og berklar) og alvarlegar sýkingar, til að tryggja vitneskju um einkenni sem benda til þessara áhættu;
 2. Illkynja sjúkdómar, til að vekja athygli á þessari áhættu vegna þess að:
 - a. Sjúklingar með virka illkynja sjúkdóma mega ekki fá meðferð með Mavenclad;
 - b. Ráðleggja skal sjúklingum að gangast undir hefðbundnar krabbameinsskimanir eftir meðferð með Mavenclad;

3. Vanskapandi áhrif/aukaverkanir á meðgöngu, til að tryggja að kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri/makar karlkyns sjúklinga sem fá Mavenclad:
- a. Fá ráðgjöf áður en meðferð hefst (samanstendur af tveimur meðferðarlotum sem gefnar eru í upphafi tveggja samliggjandi ára) bæði á 1. og 2. ári;
 - b. Noti örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðasta skammt.

Ekki er vitað hvort Mavenclad geti dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna með altæka verkun. Því ættu konur á barneignaraldri sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun, einnig að nota verjur meðan á meðferð með kladríbíni stendur og í allt að 4 vikur eftir síðasta skammtinn. Konur sem nota hormónagetnaðarvarnir með altæka verkun ættu einnig að nota verjur meðan á meðferð stendur með kladríbíni og í a.m.k. 4 vikur eftir síðasta skammtinn.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

MAVENCLAD 10 mg töflur
kladríbín

2. VIRKT EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af kladríbíni.

3. HJÁLPAREFNI

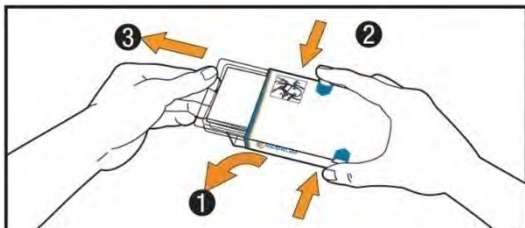
Inniheldur sorbítól. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 tafla
4 töflur
5 töflur
6 töflur
7 töflur
8 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Pakkning með barnaöryggisloki



- 1 Opnið flipann
- 2 Þrýstið og haldið hökunum
- 3 Togið bakkann út þar til hann stöðvast

Þrýstið (texti sem lýsir tveimur hökum sem þrýsta þarf á til að opna)

QR kóði sem skal fylgja www.mavenclad-instructions.com

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumdrepandi efni: Meðhöndlið með varúð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1212/001 - 1 tafla
EU/1/17/1212/002 - 4 töflur
EU/1/17/1212/003 - 5 töflur
EU/1/17/1212/004 - 6 töflur
EU/1/17/1212/005 - 7 töflur
EU/1/17/1212/006 - 8 töflur

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

mavenclad

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM

PAPPAVESKI

1. HEITI LYFS

MAVENCLAD 10 mg töflur
kladríbín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Merck Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM

ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

Cladribine 10 mg

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

MAVENCLAD 10 mg töflur kladríbín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um MAVENCLAD og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota MAVENCLAD
3. Hvernig nota á MAVENCLAD
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á MAVENCLAD
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um MAVENCLAD og við hverju það er notað

MAVENCLAD inniheldur virka efnið kladríbín, sem er frumudrepanði efni sem virkar að mestu á eitilfrumur en það eru frumur í ónæmiskerfinu sem hafa með bólgumyndun að gera.

MAVENCLAD er lyf sem er notað til að meðhöndla **heila- og mænusigg (*multiple sclerosis, MS*)** hjá **fullorðnum**. MS er sjúkdómur sem lýsir sér þannig að bólgur eyðir verndandi slíðri sem er utan um taugar.

Komið hefur í ljós að meðferð með MAVENCLAD dregur úr því að einkenni blossi upp að nýju og hægir á framgangi fötlunar.

2. Áður en byrjað er að nota MAVENCLAD

Ekki má nota MAVENCLAD

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir **kladríbíni** eða einhverju **öðru innihaldsefni** lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert **HIV jákvæður**, sem táknar að þú sért sýkt/ur af HIV veirunni.
- ef þú ert með virka berkla eða lifrabólgu.
- ef **ónæmiskerfi þitt er veiklað** af sjúkdómum eða vegna þess að þú **tekur önnur lyf sem veikja ónæmiskerfið** eða minnka framleiðslu blóðfrumna í **beinmerg**. Það á m.a. við um eftirfarandi:
 - cýklósporín, cýklófosfamíð og asatíóprín (notuð til að bæla ónæmiskerfið, t.d. eftir líffæraígræðslu);
 - metótrexat (notað til að meðhöndla sjúkdóma eins og sóra (*psoriasis*) eða liðagigt);
 - langtímanotkun barkstera (til að draga úr bólgu, t.d. í astma).Sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða MAVENCLAD“.

- ef þú ert með virkt krabbamein.
- ef þú ert með **miðlungs alvarlega eða alvarlega nýrnakvilla**
- ef þú ert **barnshafandi** eða **með barn á brjósti** (sjá einnig „Meðganga og brjóstgjöf“).

Ekki má nota MAVENCLAD og leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef óljóst er hvort ofangreint á við.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en MAVENCLAD er notað.

Blóðrannsóknir

Blóðrannsóknir verða framkvæmdar áður en meðferðin er hafin, til þess að athuga hvort þú megir taka MAVENCLAD. Læknirinn mun einnig framkvæma blóðrannsóknir meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur til þess að athuga hvort þú getur haldið töku MAVENCLAD áfram og að þú fái enga fylgikvilla vegna meðferðarinnar.

Sýkingar

Próf verða framkvæmd til þess að athuga hvort þú sért með sýkingar áður en þú hefur meðferð með MAVENCLAD. Mikilvægt er að ræða við lækinn ef þú heldur að þú sért með sýkingu. Einkenni sýkingar geta m.a. verið: hiti, verkir, eymsli í vöðvum, höfuðverkur, almenn vanlíðan eða gulnun í augum. Læknirinn kann að seinka meðferð eða gera hlé á henni þar til sýkingin batnar.

Ristill

Ef á þarf að halda verður þú bóluset/ur við ristli áður en þú hefur meðferð. Þú þarft að bíða 4 til 6 vikur til þess að bólusetningin virki. **Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú færð einkenni ristils** sem er algengur fylgikvilli MAVENCLAD (sjá kafla 4) og getur þarfnast sérstakrar meðferðar.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)

Ef þú telur að **MS sé að versna** eða ef þú **tekur eftir nýjum einkennum**, til dæmis breytingum á skapi eða hegðun, minnistapi, tal- og samskiptaörðugleikum, **skaltu ræða við lækinn eins fljótt og auðið er**. Þetta geta verið einkenni mjög sjaldgæfrar heilaröskunar af völdum sýkingar, sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er alvarlegur sjúkdómur sem getur valdið alvarlegri fötlun eða dauða.

Þótt ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hafi ekki komið fram í tengslum við MAVENCLAD er **hugsanlegt að þú farir í segulómun (MRI) á höfði** í varúðarskygni áður en þú hefur meðferð.

Krabbamein

Vart hefur orðið við stök tilvik krabbameins hjá sjúklingum sem fengu kladríbín í klínískum rannsóknum. Láttu lækinn vita ef þú hefur fengið krabbamein. Læknirinn mun ákveða hver sé besti meðferðarkosturinn fyrir þig. Til varúðar skaltu fylgja fyrirmælum um hefbundna krabbameinsskimun, samkvæmt læknisráði.

Lifrarkvillar

MAVENCLAD getur valdið lifrarkvillum. **Talaðu við lækinn áður en þú tekur MAVENCLAD ef þú ert með eða hefur fengið lifrarkvilla**. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú færð eitt eða fleiri af **eftirfarandi einkennum**: ógleði, uppköst, magaverkir, þreyta, lysterleysi, gulur litur á húð eða í augum (gula) eða dökkt þvag. Þetta gætu verið einkenni um alvarlega lifrarkvilla.

Getnaðarvarnir

Karlar og konur þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir síðasta skammt. Þetta er mikilvægt þar sem MAVENCLAD getur valdið ungbarni alvarlegum skaða.

Sjá einnig „Meðganga og brjóstgjöf“.

Blóðgjöf

Ef þú þarft á blóðgjöf að halda skaltu láta lækinn vita að þú takir MAVENCLAD. Hugsanlega þarf að geisla blóðið til þess að koma í veg fyrir fylgikvilla.

Skipt um meðferð

Ef þú skiptir úr öðrum meðferðum við MS yfir í MAVENCLAD mun læknirinn athuga hvort blóðfrumnafjöldi (eitilfrumur) sé eðlilegur áður en þú hefur meðferð.

Ef þú skiptir úr MAVENCLAD yfir í aðrar meðferðir við MS skaltu ræða við lækinn. Áhrifin á ónæmiskerfið kunna að skarast.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun MAVENCLAD hjá sjúklingum yngri en 18 ára þar sem hún hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða MAVENCLAD

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki hefja notkun MAVENCLAD samhliða lyfjum sem veikja ónæmiskerfið eða draga úr framleiðslu blóðfrumna í beinmerg. Slík lyf eru meðal annars:

- cíklósporín, cýklófosfamíð og asatíoprín (notuð til að bæla ónæmiskerfið, t.d. eftir líffæraígræðslu);
- metótrexat (notað til að meðhöndla sjúkdóma eins og sóra (*psoriasis*) eða liðagigt);
- langtíma notkun barkstera (til að draga úr bólgu, t.d. í astma) Nota má barkstera til styttri tíma ef læknirinn ávísar þeim.

Ekki má nota MAVENCLAD með öðrum lyfjum við MS nema læknirinn hafi ráðlagt þér það sérstaklega.

Taktu ekki MAVENCLAD á sama tíma og önnur lyf. Láttu að minnsta kosti **3 klukkustundir** líða milli töku MAVENCLAD og annars lyfs til inntöku. MAVENCLAD inniheldur hýdroxýprópylbetadex sem getur haft milliverkanir við önnur lyf í maganum.

Ræddu við lækinn ef þú færð eða hefur fengið meðferð með:

- lyfjum sem hafa áhrif á blóðfrumur þínar (til dæmis karbamasepíni, notað til að meðhöndla flogaveiki). Læknirinn gæti þurft að fylgjast betur með þér.
- tilteknum gerðum bóluefna (lifandi og lifandi veikluð bóluefni). Ef þú varst bóluset(ur) með tilteknum bóluefnum á síðustu 4 til 6 vikum, verður að fresta MAVENCLAD meðferð. Ekki má

bólusetja þig með slíkum bóluefnum á meðan MAVENCLAD meðferð stendur. Ónæmiskerfið þarf að jafna sig áður en þú getur fengið bólusetningu og það verður athugað með blóðprufu.

- dílasep, nífedípín, nímódípín, reserpín, cílóstasól eða súlínak (notað til að meðhöndla hjartað, háan blóðþrýsting, æðakerfi eða bólgur) eða eltrombopag (notað til að meðhöndla kvilla í tengslum við blæðingu). Læknirinn mun láta þig vita hvað gera skuli ef þú verður að nota þessi lyf.
- rifampicíni (notað til að meðhöndla tiltekna gerðir sýkinga), Jóhannesarjurt (notað til að meðhöndla þunglyndi) eða barksterum (notaðir til að bæla bólgu). Læknirinn mun láta þig vita hvað þarf að gera ef þú tekur þessi lyf.

Ræddu við lækinn ef þú tekur hormónagetnaðarvarnir (t.d. pilluna). Þú þarft að nota aukalega getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með MAVENCLAD og í a.m.k. 4 vikur eftir síðasta skammtinn.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má nota MAVENCLAD ef þú ert barnshafandi eða að reyna að verða barnshafandi. Þetta er mikilvægt þar sem MAVENCLAD getur skaðað barnið á alvarlegan hátt.

Þú verður að nota **öruggar getnaðarvarnir** til að hindra þungun í hverri meðferð með MAVENCLAD og í 6 mánuði eftir að síðasti skammturinn var tekinn. **Ræddu við lækinn** ef þú tekur hormónagetnaðarvarnir (t.d. pilluna). Þú þarft að nota aukalega getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með MAVENCLAD og í a.m.k. 4 vikur eftir síðasta skammtinn. Ef þú verður þunguð meira en 6 mánuðum eftir síðasta skammtinn á 1. árinu er ekki búist við neinni hættu hvað varðar öryggi en það þýðir að þú getur ekki fengið meðferð með MAVENCLAD meðan á meðgöngu stendur.

Karlmenn verða að nota örugga getnaðarvörn til þess að koma í veg fyrir þungun maka meðan á meðferð stendur með MAVENCLAD og í 6 mánuði eftir síðasta skammt.

Læknirinn mun veita þér leiðbeiningar um viðeigandi getnaðarvarnir.

Ekki má nota MAVENCLAD ef þú ert með barn á brjósti. Ef læknirinn telur að MAVENCLAD sé nauðsynlegt fyrir þig mun læknirinn ráðleggja þér að hætta brjóstgjöfinni meðan á meðferð stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammtinn.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að MAVENCLAD hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

MAVENCLAD inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur 64 mg af sorbitóli í hverri töflu.

3. Hvernig nota á MAVENCLAD

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Meðferðarlotur

Þú munt fá MAVENCLAD í **tveimur meðferðarlotum á 2 árum**.

Hvor meðferðarloti felur í sér **2 meðferðarvikur** með eins mánaðar millibili í byrjun hvors meðferðarárs.

Meðferðarvika felur í sér **4 eða 5 daga þar sem þú færð 1 eða 2 töflur á dag (sjá töflu 1)**.

Dæmi: ef þú hefur meðferðina um miðjan apríl skaltu taka töflurnar eins og hér er sýnt.

Tafla 1

Ár 1		Ár 2	
1. meðferðarvika	1 eða 2 töflur á dag í 4 eða 5 daga, um miðjan apríl	1. meðferðarvika	1 eða 2 töflur á dag í 4 eða 5 daga, um miðjan apríl
2. meðferðarvika	1 eða 2 töflur á dag í 4 eða 5 daga, um miðjan maí	2. meðferðarvika	1 eða 2 töflur á dag í 4 eða 5 daga, um miðjan maí

Áður en meðferðarlota er hafin mun læknirinn gera blóðrannsókn til að athuga hvort gildi eitulfrumna (tegund hvítra blóðfrumna) eru á viðunandi bili. Ef svo er ekki verður meðferðinni seinkað.

Þegar þú hefur lokið 2 meðferðarlotum á 2 árum mun læknirinn halda áfram að hafa eftirlit með heilsu þinni í 2 ár í viðbót og þú þarft ekki að taka lyfið á því tímabili.

Skammtur

1. Þú munt fá réttan fjölda af töflum fyrir hverja meðferðarviku, byggt á líkamsþynd eins og sýnt er í töflu 2.
2. Þú þarft eina eða fleiri pakkningar til þess að fá réttan fjölda af töflum.
3. Þegar þú færð lyfið afhent skaltu ganga úr skugga um að þú sért með réttan fjölda af töflum.
4. Finndu þá röð sem passar við líkamsþyngd þína (í kg) í vinstri dálk töflunnar hér að neðan og athugaðu svo þann fjölda taflna sem á að vera í pakkningunni/-unum fyrir þá meðferðarviku sem þú ert að hefja.
5. Ef fjöldi taflna í pakkningunni/-unum er ekki sá sami og talan sem er gefin upp fyrir þyngd þína í töflunni hér að neðan skaltu ræða við lækinn.
6. Athugaðu að fyrir sum þyngdarbil getur fjöldi taflna verið mismunandi eftir meðferðarvikum.

Dæmi: ef þú vegur 85 kg og ert að fara að hefja meðferðarviku 1 færðu 8 töflur.

Tafla 2

Þyngd þín	Fjöldi taflna sem þarf að taka			
	Meðferðarlota á ári 1		Meðferðarlota á ári 2	
	Meðferðarvika 1	Meðferðarvika 2	Meðferðarvika 1	Meðferðarvika 2
innan við 40 kg	Læknirinn mun láta þig vita hversu margar töflur þú átt að taka			
40 til innan við 50 kg	4	4	4	4
50 til innan við 60 kg	5	5	5	5
60 til innan við 70 kg	6	6	6	6
70 til innan við 80 kg	7	7	7	7
80 til innan við 90 kg	8	7	8	7
90 til innan við 100 kg	9	8	9	8
100 til innan við 110 kg	10	9	10	9
110 kg og yfir	10	10	10	10

Hvernig taka á lyfið

Taktu töfluna/töflurnar á um það bil sama tíma á hverjum degi. Kyngdu þeim með vatni og án þess að tyggja. Þú þarft ekki að taka töflurnar á matmálstíma. Þær má taka með máltíðum eða á milli máltíða.

Lestu „Ítarlegar leiðbeiningar“ í lok þessa fylgiseðils um hvernig eigi að meðhöndla pakkningu með barnaöryggisloki og hvernig eigi að taka töflurnar í pakkningunni.

Mikilvægt

- Gakktu úr skugga um að hendur þínar séu þurrar áður en þú tekur upp töfluna/-urnar.
- Þrýstu töflunni/-unum gegnum þynnupakkninguna og kyngdu henni tafarlaust.
- Ekki skilja töflu(r) eftir á einhverjum fleti, til dæmis á borði, eða handfjatla töfluna lengur en þarf.
- Ef tafla er skilin eftir á einhverjum fleti eða ef hún brotnar og brot detta úr þynnupakkningunni, verður að þvo svæðið vandlega.
- Þvoðu þér vandlega um hendurnar eftir meðhöndlun taflnanna.
- Ef tafla týnist skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Tímalengd meðferðarviku

Það fer eftir heildarfjölda þeirra taflna sem þér voru ávísaðar hvort þú þarft að taka þær á 4 eða 5 dögum í hverri meðferðarviku.

Tafla 3 sýnir hversu margar töflur (1 eða 2 töflur) þú þarft að taka á hverjum degi. Ef dagsskammtur er 2 töflur skal taka þær samtímis.

Dæmi: ef þú ættir að taka 8 töflur myndir þú taka **2 töflur** á degi 1, degi 2 og degi 3, en síðan **1 töflu** á degi 4 og degi 5.

Tafla 3

Heildarfjöldi taflna í meðferðarviku	Dagur 1	Dagur 2	Dagur 3	Dagur 4	Dagur 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

Ef tekinn er stærri skammtur MAVENCLAD en mælt er fyrir um

Ef teknar eru fleiri töflur en mælt er fyrir um, skaltu hafa samstundis samband við lækinn. Læknirinn mun ákveða hvort hætta þurfi meðferð eða ekki.

Takmörkuð reynsla er fengin af ofskömmtun MAVENCLAD. Vitað er að eftir því sem þú tekur meira af lyfinu fækkar eiti-frumunum í líkamanum og það veldur eiti-frumnafæð (sjá kafla 4).

Ef gleymist að taka MAVENCLAD

Ef gleymist að taka einn skammt og þess verður vart sama dag og skammturinn skyldi tekinn	Gleymist einn skammtur og þess verður ekki vart fyrir en næsta dag
Taka skal skammtinn sama dag.	Ekki taka skammtinn sem gleymdist ásamt næsta skammti samkvæmt áætlun. Taka skal skammtinn sem gleymdist næsta dag og framlengja dagafjölda þeirrar meðferðarviku.

Dæmi: Ef gleymist að taka skammt dags 3 og þess verður ekki vart fyrir en á degi 4, skal taka skammt dags 3 á degi 4 og framlengja heildardagafjölda meðferðarvikkunnar um 1 dag. Ef 2 skammtar í röð gleymast (til dæmis bæði skammtar dags 3 og dags 4) skal taka skammtana sem gleymdust næstu 2 daga og framlengja vikuna um 2 daga.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir gætu verið eða gætu orðið alvarlegar

Eitilfrumnafæð og ristill (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Aukaverkunin sem mestu máli skiptir er fækkun hvítra blóðkorna sem nefnast eitilfrumur (**eitilfrumnafæð**), sem er mjög algeng og getur verið alvarleg. Eitilfrumnafæð getur aukið hættuna á sýkingum. Algeng sýking tengd MAVENCLAD er **ristill**.

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú færð einkenni ristils, svo sem mikinn verk og blöðrumyndun ásamt útbrotum, yfirleitt á annarri hlið efri hluta líkamans eða andliti. Önnur einkenni geta verið höfuðverkur, sviði, smástingir, doði eða kláði í húð á viðkomandi svæði, almenn vanlíðan eða hiti á fyrstu stigum sýkingar.

Meðhöndla þarf ristil og hugsanlega þarf að stöðva MAVENCLAD meðferðina uns sýkingin er horfin.

Lifrarkvillar (sjaldgæfar - geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú færð einkenni eins og ógleði, uppköst, magaverki, þreytu, lystarleysi, gulan lit á húð eða í augum (gulu) eða dökkt þvag. Hugsanlega þarf að stöðva eða gera hlé á MAVENCLAD meðferðinni.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- áblástur (herpes á munni)
- útbrot
- hárlós
- fækkun tiltekinna hvítra blóðfrumna (daufkyrninga)
- ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. kláði, ofsakláði, útbrot og bólga í vörum, tungu eða andliti

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- berklar

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á MAVENCLAD

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á pappaveskinu og öskjunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

MAVENCLAD inniheldur

- Virka innihaldsefnið er kladríbín. Hver tafla inniheldur 10 mg af kladríbíni.
- Önnur innihaldsefni eru hýdroxýprópýlbetadex, sorbítól og magnesíum sterat.

Lýsing á útliti MAVENCLAD og pakkningastærðir

MAVENCLAD töflur eru hvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur sem í er grafið „C“ öðrum megin og „10“ hinum megin. Hver pakkning inniheldur 1, 4, 5, 6, 7 eða 8 töflur í þynnupakkningu sem er innsiglið í pappaveski og fest í öskju með barnaöryggisloki. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

Framleiðandi

NerPharMa S.R.L.
Viale Pasteur 10
20014 Nerviano, Milan
Ítalía

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

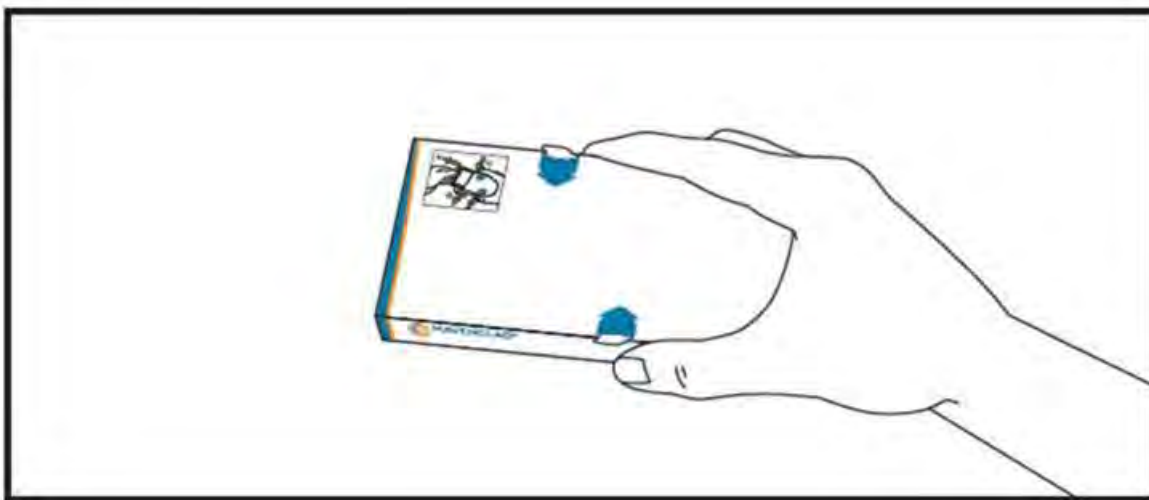
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Ítarlegar leiðbeiningar um töku MAVENCLAD 10 mg taflna

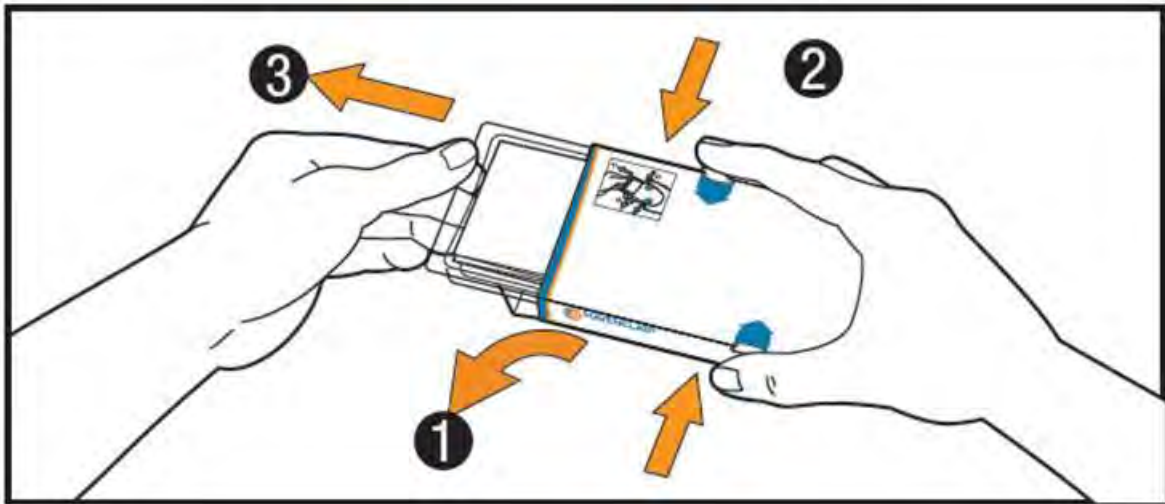
MAVENCLAD er pakkað í öskju með barnaöryggisloki sem hægt er að loka aftur og hana verður að geyma þar sem börn hvorki ná til né sjá. Sjá ítarlegar leiðbeiningar hér að neðan um hvernig meðhöndla skuli pakkninguna og taka MAVENCLAD töflurnar. Vertu viss um hversu margar töflur eru í pakkningunni. Sjá frekari leiðbeiningar í fylgiseðli.



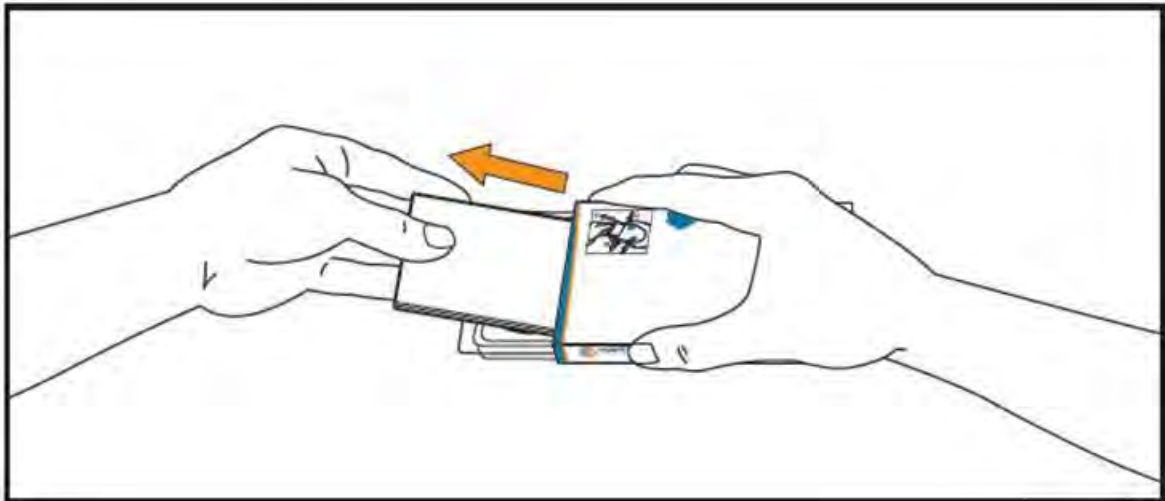
1. Hafðu vatnsglas tilbúið og gakktu úr skugga um að hendur þínar séu hreinar og þurrar áður en taflan/töflurnar er/u tekin/teknar.



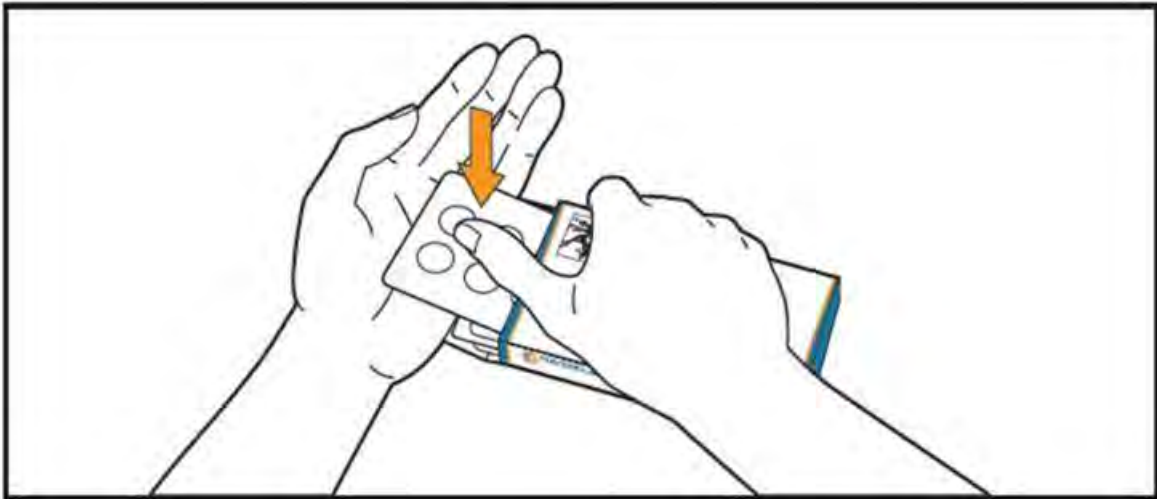
2. Taktu öskjuna upp þannig að leiðbeiningar um opnun vísi upp á við.



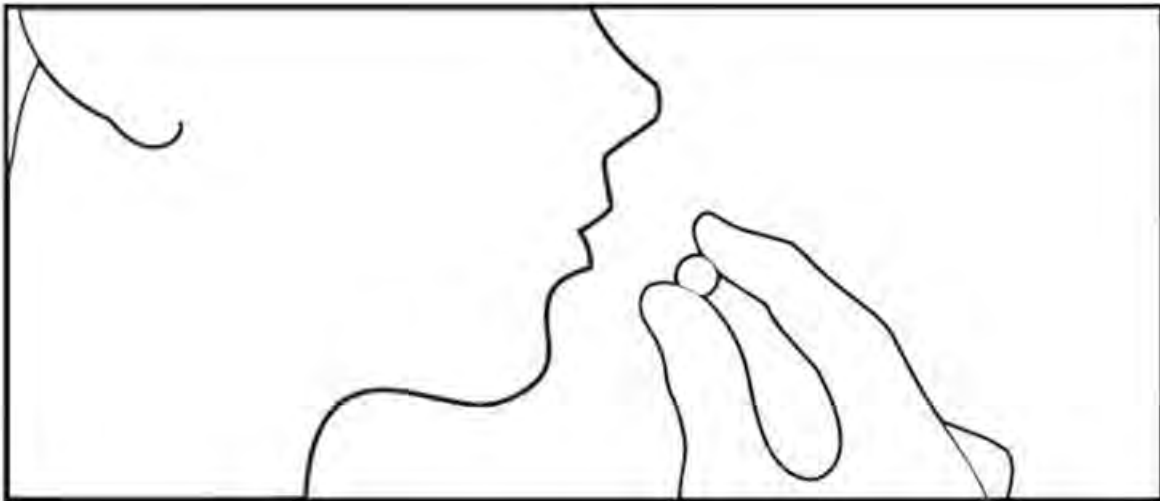
3. (1) Opnaðu flipann vinstra megin.
- (2) Þrýstu samtímis á hökin á hliðum öskjunnar með vísifingri og þumli og viðhaldu þrýstingnum á hökin.
- (3) Togaðu bakkann út þar til hann stöðvast. **Aðvörun:** Ekki fjarlægja bakkann úr öskjunni.



4. Taktu fylgiseðilinn úr bakkanum. Gakktu úr skugga um að þú hafir lesið allan fylgiseðilinn, þar með talið þessar ítarlegu leiðbeiningar, og geymdu hann á öruggum stað.



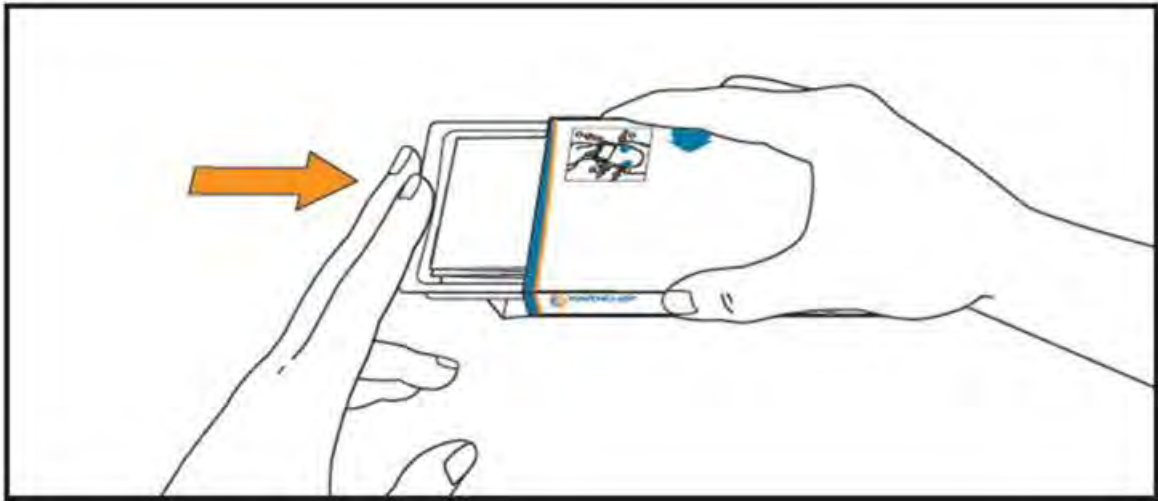
5. Lyftu þynnupakkningunni með því að þrýsta fingrunum gegnum gatið á bakkannum. Settu höndina undir þynnupakkninguna og þrýstu 1 eða 2 töflum í höndina, samkvæmt ávísuðum skammti.



6. Kyngdu töflunni/unum með vatni. Töflunum þarf að kyngja í heilu lagi og ekki má tyggja þær eða láta leysast upp í munni. Takmarka skal snertingu við húð. Forðast skal að snerta nef, augu og aðra líkamshluta.



7. Þvoðu hendurnar vandlega með sápu og vatni.



8. Þrýstu bakkanum aftur í öskjuna. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Geymdu töflurnar í þynnupakkningunni fram að næsta skammti. Ekki þrýsta töflunum út úr þynnupakkningunni. Ekki geyma töflurnar í öðru íláti.