

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки
Mayzent 1 mg филмирани таблетки
Mayzent 2 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа сипонимод-фумарова киселина, еквивалентно на 0,25 mg сипонимод (siponimod).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 59,1 mg лактоза (като монохидрат) и 0,092 mg соев лецитин.

Mayzent 1 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа сипонимод-фумарова киселина, еквивалентно на 1 mg сипонимод (siponimod)

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 58,3 mg лактоза (като монохидрат) и 0,092 mg соев лецитин.

Mayzent 2 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа сипонимод-фумарова киселина, еквивалентно на 2 mg сипонимод (siponimod).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 57,3 mg лактоза (като монохидрат) и 0,092 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки

Бледочервена, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка със скосени ръбове и диаметър приблизително 6,1 mm, с логото на компанията от едната страна и “T” от другата страна.

Mayzent 1 mg филмирани таблетки

Виолетово-бяла, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка със скосени ръбове и диаметър приблизително 6,1 mm, с логото на компанията от едната страна и “L” от другата страна.

Mayzent 2 mg филмирани таблетки

Бледожълта, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове и диаметър приблизително 6,1 mm, с логото на компанията от едната страна и “П” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Mayzent е показан за лечение на възрастни пациенти с вторично прогресираща множествена склероза (ВПС) с активно заболяване, доказано чрез пристъпи или данни от образна диагностика за възпалителна активност (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със сипонимод трябва да се започне и следи от лекар с опит в терапията на множествена склероза.

Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат генотипизирани по CYP2C9 и да се определи какъв е техния метаболитаторен статус по CYP2C9 (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

При пациенти с генотип CYP2C9*3*3, сипонимод не бива да се използва (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Дозировка

Започване на лечението

Лечението трябва да се започне с една опаковка за титриране, която стига за 5 дни. Лечението започва с 0,25 mg веднъж дневно на ден 1 и 2, последвани от доза 0,5 mg веднъж дневно на ден 3, след това на доза 0,75 mg веднъж дневно на ден 4 и 1,25 mg на ден 5, за да се достигне предписаната на пациента поддържаща доза сипонимод, с която се започва на ден 6 (вж. Таблица 1).

През първите 6 дни след започване на лечението препоръчителната дневна доза трябва да се приема веднъж дневно сутринта със или без храна.

Таблица 1 Схема за титриране на дозата за постигане на поддържащата доза

Титриране	Титрираща доза	Схема за титриране	Доза
Ден 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Ден 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Ден 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	ТИТРИРАЩА
Ден 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Ден 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Ден 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	ПОДДЪРЖАЩА

¹ При пациенти с генотип CYP2C9*2*3 или *1*3 препоръчителната поддържаща доза е 1 mg, приет веднъж дневно (1 x 1 mg или 4 x 0,25 mg) (вж. по-горе и точки 4.4 и 5.2). Допълнителна експозиция на 0,25 mg на ден 5 не компрометира безопасността на пациента.

Поддържащо лечение

При пациенти с генотип CYP2C9*2*3 или *1*3, препоръчителната поддържаща доза е 1 mg (вж. точки 4.4 и 5.2).

Препоръчителната поддържаща доза сипонимод при пациентите с всички останали CYP2C9 генотипове е 2 mg.

Mayzent се приема веднъж дневно.

Пропусната(и) доза(и) при започване на лечението

През първите 6 дни от лечението, ако се пропусне една титрираща доза в един ден, лечението трябва да се започне отново с нова опаковка за титриране.

Пропусната доза след ден 6

Ако се пропусне една доза, трябва да се приеме следващата доза по предписание; като следващата доза не трябва да се удвоява.

Подновяване на поддържащата терапия след прекъсване на лечението

Ако поддържащата терапия се прекъсне за 4 или повече последователни дневни дози, лечението със сипонимод трябва да започне отново с нова опаковка за титриране.

Специални популации

Старческа възраст

Сипонимод не е проучван при пациенти на възраст 65 години и повече. В клиничните проучвания са включвани пациенти на възраст до 61 години. Сипонимод трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Въз основа на клинични фармакологични проучвания не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Сипонимод не трябва да се използва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 4.3). Въпреки че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане, необходимо е повишено внимание при започване на лечение при такива пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на сипонимод при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение. Сипонимод се приема със или без храна.

Филмираните таблетки трябва да се гълтат цели с вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, или към фъстъци, соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Имунодефицитен синдром.
- Анамнеза за прогресираща многоогнишна левкоенцефалопатия или криптококов менингит.
- Активно злокачествено заболяване.
- Тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).
- Пациенти, които в предходните 6 месеца са имали миокарден инфаркт (МИ), нестабилна стенокардия, мозъчен инсулт/преходна исхемична атака (ПИА), декомпенсирана сърдечна недостатъчност (изискваща болнично лечение) или сърдечна недостатъчност клас III/IV според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association - NYHA) (вж. точка 4.4).
- Пациенти с анамнеза за втора степен атриовентрикуларен (AV) блок Mobitz тип II, AV блок от трета степен, синоатриален сърдечен блок или синдром на болния синусов възел, ако не им е поставен пейсмейкър (вж. точка 4.4).
- Пациенти хомозиготи по CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) генотип (слаби метаболитатори).
- През периода на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Риск от инфекции

Основен фармакодинамичен ефект на сипонимод е дозозависимото намаляване на броя на лимфоцитите в периферна кръв, които достигат до 20-30% от изходните си нива. Този ефект се дължи на обратима секвестрация на лимфоцити в лимфоидната тъкан (вж. точка 5.1).

Ефектите на сипонимод върху имунната система могат да повишат риска от възникване на инфекции (вж. точка 4.8).

Преди да се започне лечение трябва да бъде предоставено неотдавна направено изследване на пълна кръвна картина (ПКК) (т.е. в рамките на последните 6 месеца или след спиране на предшестваща терапия). Препоръчва се също така ПКК да се изследва 3 до 4 месеца след започване на лечението и поне веднъж годишно след това, както и в случай че има признаци на инфекция. Ако се потвърди абсолютен брой на лимфоцитите $<0,2 \times 10^9/l$, дозата трябва да се намали на 1 mg, тъй като по време на клиничните проучвания дозата на сипонимод е намалявана при пациенти с абсолютен брой на лимфоцитите $<0,2 \times 10^9/l$. Ако се потвърди абсолютен брой на лимфоцитите $<0,2 \times 10^9/l$ при пациенти, които вече получават сипонимод 1 mg, лечението със сипонимод трябва да се прекъсне докато броят на лимфоцитите стане $0,6 \times 10^9/l$, след което може да се обмисли подновяване на лечението със сипонимод.

Започването на лечение трябва да се отложи при пациенти с тежка активна инфекция докато инфекцията отmine. Тъй като остатъчните фармакодинамични ефекти, като понижаване на броя на лимфоцитите в периферната кръв, могат да се задържат 3 до 4 седмици след преустановяване на лечението, наблюдението за поява на инфекции трябва да продължи през целия този период (вж. по-долу точка „Спиране на лечението със сипонимод“).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да информират незабавно своя лекар при поява на симптоми на инфекция. Необходимо е да се приложат ефективни диагностични и терапевтични стратегии при пациентите със симптоми на инфекция по време на лечение. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението със сипонимод, ако пациентът развие сериозна инфекция.

Съобщава се за случаи на криптококов менингит (КМ) при лечение със сипонимод. Пациентите със симптоми и признаци, съответстващи на КМ трябва да бъдат подложени на внимателна диагностична оценка. Лечението със сипонимод трябва да се прекъсне докато се изключи КМ. Ако се диагностицира КМ, трябва да се започне съответна терапия.

Съобщава се за случаи на прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ) при лечение с модулатори на S1P рецептора, включително сипонимод, както и при други терапии за множествена склероза (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да бъдат внимателни за клинични симптоми или находка от магнитно-резонансната томография (МРТ), предполагащи наличие на ПМЛ. Ако се подозира ПМЛ, лечението със сипонимод трябва да се прекъсне, докато се изключи ПМЛ. Ако се потвърди ПМЛ, лечението със сипонимод трябва да се преустанови.

Херпес вирусна инфекция

Случаи на херпес вирусна инфекция (включително случаи на менингит или менингоенцефалит, причинени от варицела зостер вирус [VZV]) са възниквали по всяко време от лечението със сипонимод. Ако възникне херпесен менингит или менингоенцефалит, приемът на сипонимод трябва да бъде преустановен и трябва да се приложи подходящо лечение за съответната инфекция. Пациентите без потвърдена от лекар анамнеза за прекарана варицела или без наличие на документация за проведен пълен курс на имунизация срещу VZV, трябва да бъдат изследвани за наличие на антитела срещу VZV преди започване на лечението с сипонимод (вж. по-долу точка „Имунизации“).

Имунизации

Препоръчва се провеждане на пълен курс на имунизация с ваксина срещу варицела при пациенти без антитела преди започване на лечението със сипонимод, след което започването на лечението трябва да се отложи с 1 месец, за да може да има пълен ефект от имунизацията (вж. точка 4.8).

Използването на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва, докато пациентите приемат сипонимод и в продължение на 4 седмици след спиране на лечението (вж. точка 4.5).

Други видове ваксини могат да бъдат по-малко ефективни, ако се приложат по време на лечението със сипонимод (вж. точка 4.5). Препоръчва се прекъсване на лечението 1 седмица преди и 4 седмици след планирана имунизация. Ако лечението със сипонимод се спре с цел имунизация, трябва да се вземе предвид вероятността от възобновяване активността на заболяването (вж. точка „Спиране на лечението със сипонимод“ по-долу).

Съпътстващо лечение с антинеопластични, имуномодулиращи или имunosупресивни средства

Антинеопластичните, имуномодулиращите или имunosупресивните средства (включително кортикостероиди) трябва да се прилагат с повишено внимание поради риск от адитивен ефект върху имунната система по време на лечението (вж. точка 4.5).

Макулен едем

Макулен едем със или без зрителни смущения се съобщава по-често при сипонимод (1,8%) отколкото при плацебо (0,2%) в клиничното проучване фаза III (вж. точка 4.8). Мнозинството от случаите настъпват в рамките на първите 3-4 месеца от лечението. Поради тази причина се препоръчва офталмологичен преглед 3-4 месеца след започване на лечението. Тъй като случаи на макулен едем са наблюдавани и при дългосрочно лечение, пациентите трябва да съобщават за зрителни нарушения по всяко време докато са на лечение със сипонимод и се препоръчва да се прави оценка на фундуса, включително макулата.

Лечение със сипонимод не трябва да се започва при пациенти с макулен едем до отзвучаването му.

Сипонимод трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за захарен диабет, увеит или подлежащо/съпътстващо заболяване на ретината поради възможността за повишаване на риска от развитие на макулен едем (вж. точка 4.8). Препоръчва се при тези пациенти да се направи офталмологична оценка преди започване на лечението и редовно по време на лечението със сипонимод, за да се установи появата на макулен едем.

Не са оценявани ефектите от продължаване на терапията със сипонимод при пациенти с макулен едем. Препоръчва се преустановяване на приема на сипонимод, ако пациентът развие макулен едем. След като заболяването отзвучи, при вземане на решение дали да се поднови приема на сипонимод или не, трябва да се вземат предвид потенциалните ползи и рискове за отделния пациент.

Брадиаритмия

Започването на лечение със сипонимод води до преходно понижаване на сърдечната честота и може също да бъде свързано със забавяне в атриовентрикуларната проводимост (вж. точки 4.8 и 5.1). Поради тази причина при започване на лечението се прилага схема на титриране, за да се достигне поддържащата доза на ден 6 (вж. точка 4.2).

След прилагане на първата доза от схемата на титриране, понижението на сърдечната честота започва в рамките на първия час и спадът през ден 1 е максимален приблизително на 3-ия до 4-ия час. При продължаване на възходящото титриране се наблюдава по-нататъшно спадане на сърдечната честота през следващите дни, достигайки максимум спрямо ден 1 (изходно) на ден 5 до 6. Най-голямото понижаване по отношение на средната стойност на сърдечната честота след приема на лекарството се наблюдава на ден 1, със спадане на пулса средно с 5 до 6 удара в минута. Спадането в сърдечната честота след прием на лекарството през следващите дни е по-малко изразено. С продължаване на лечението сърдечната честота започва да се повишава след ден 6 и достига нива съпоставими с тези при плацебо в рамките на 10 дни след започване на лечението.

Сърдечна честота под 40 удара в минута се наблюдава рядко. Забавянето в атриовентрикуларната проводимост се изяснява в повечето случаи като първа степен атриовентрикуларен (AV) блок (удължен PR интервал на електрокардиограмата). В клиничните проучвания втора степен AV блок, обикновено Mobitz тип I (Wenckebach), е наблюдаван при по-малко от 1,7% от пациентите при започване на лечението.

Повечето от случаите на брадиаритмия или забавяне в атриовентрикуларната проводимост са асимптомни, преходни и отминават в рамките на 24 часа, и не изискват преустановяване на лечението. В случай че възникнат симптоми след прием на дозата (замаяност, болка в гръдния кош, която не е свързана със сърцето, и главоболие), трябва да се започне подходящо клинично лечение, а наблюдението трябва да продължи до отминаване на симптомите. Ако се налага, понижаването на сърдечната честота, предизвикано от сипонимод, може да бъде неутрализирано чрез парентерално приложение на атропин или изопреналин.

Препоръки при започване на лечението при пациенти с вече съществуващи сърдечни заболявания

Като предпазна мярка пациентите със следните сърдечни заболявания трябва да бъдат наблюдавани в продължение на 6 часа след приема на първата доза сипонимод за признаци и симптоми на брадикардия (вж. също точка 4.3):

- синусова брадикардия (сърдечна честота <55 удара в минута),
- анамнеза за първа или втора степен [Mobitz тип I] AV блок,
- анамнеза за миокарден инфаркт или
- анамнеза за сърдечна недостатъчност (пациенти с клас I и II по NYHA).

При тези пациенти се препоръчва да се направи електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лечението и в края на периода за наблюдение. Ако след приема на дозата възникнат брадиаритмия или симптоми, свързани с проводни нарушения или ако ЕКГ 6 часа след приема на дозата показва новопоявил се втора или по-висока степен AV блок или QTc ≥ 500 msec, трябва да се започне подходящо лечение и наблюдението да продължи до отминаване на симптомите/находката. Ако е необходимо фармакологично лечение, проследяването трябва да продължи през цялото денонощие, като 6-часовото проследяване трябва да се повтори след втората доза.

Поради риска от сериозни нарушения в сърдечния ритъм или значима брадикардия, сипонимод **не трябва да се използва** при пациенти с:

- анамнеза за симптоматична брадикардия или рецидивиращ синкоп,
- неконтролирана хипертония или
- тежка нелекувана сънна апнея.

При такива пациенти лечение със сипонимод трябва да се има предвид само ако очакваните ползи превишават потенциалните рискове и трябва да се потърси консултация с кардиолог преди започване на лечението, за да се определи най-подходящата стратегия за проследяване.

Задълбочено проучване на QT интервала не показва наличие на значим директен ефект на удължаване на QT интервала и че сипонимод не е свързан с аритмогенен потенциал, дължащ се на удължаване на QT интервала. Започването на лечение може да доведе до понижение на сърдечната честота и индиректно удължаване на QT интервала по време на фазата на титриране. Сипонимод не е проучен при пациенти със значимо удължен QT интервал (QTc >500 msec) или които са на лечение с лекарствени продукти, удължаващи QT интервала. Ако се обмисля лечение със сипонимод при пациенти с вече съществуващо удължаване на QT интервала или които вече се лекуват с лекарствени продукти, удължаващи QT интервала с известни аритмогенни свойства, трябва да се потърси консултация с кардиолог преди започване на лечението, за да се определи най-подходящата стратегия за проследяване по време на започване на лечението.

Сипонимод не е проучван при пациенти с аритмии, изискващи лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (напр. хинидин, прокаинамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол). Антиаритмичните лекарствени продукти клас Ia и клас III са свързани със случаи на *torsades de pointes* при пациенти с брадикардия. Тъй като започването на лечението води до понижение на сърдечната честота, сипонимод не трябва да се използва съвместно с такива лекарствени продукти при започване на лечението.

Опитът е ограничен при пациенти със съпътстваща терапия с понижаващи сърдечната честота калциеви антагонисти (като верапамил или дилтиазем) или други лекарства, които могат да понижат сърдечната честота (напр. ивабрадин или дигоксин), тъй като тези лекарствени продукти не са проучвани при пациенти на лечение със сипонимод в клинични проучвания. Съпътстващото приложение с тези средства при започване на лечението може да е свързано с тежка брадикардия и сърдечен блок. Поради потенциалния адитивен ефект върху сърдечната честота, лечение със сипонимод по принцип не трябва да се започва при пациенти със съпътстваща терапия с тези вещества (вж. точка 4.5). При тези пациенти лечение със сипонимод следва да се има предвид само ако очакваните ползи надвишават потенциалните рискове.

Ако се обмисля съпътстващо приложение на някое от веществата по-горе при започване на лечението със сипонимод, трябва да се потърси консултация с кардиолог във връзка с преминаването към друг лекарствен продукт, който не понижава сърдечната честота или за подходящо проследяване при започване на лечението.

Брадиаритмичните ефекти са по-изразени, когато сипонимод се добави към терапия с бета блокери. При пациенти, приемащи установена доза бета блокер, трябва да се има предвид сърдечната честота в покой преди започване на лечението. Ако сърдечната честота в покой е >50 удара в минута при продължително лечение с бета блокер, може да се започне лечение със сипонимод. Ако сърдечната честота в покой е ≤ 50 удара в минута, лечението с бета блокер трябва да се прекъсне докато сърдечната честота на изходно ниво стане >50 удара в минута. Тогава може да се започне лечението със сипонимод и да се поднови приемът на бета блокер след приключване на възходящото титриране на дозата на сипонимод и достигане на прицелната поддържаща доза (вж. точка 4.5).

Чернодробна функция

Трябва да се представят скоростни (т.е. в рамките на последните 6 месеца) изследвания на трансаминази и билирубин преди започване на лечението със сипонимод.

В клиничното проучване фаза III са наблюдавани стойности на аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST) три пъти над горна граница на нормата (ГН) при 5,6% от пациентите, лекувани със сипонимод 2 mg спрямо 1,5% от пациентите, получаващи плацебо (вж. точка 4.8). В клинични проучвания лечението е преустановявано при 3-кратно повишение на трансаминазите и ако пациентът има симптоми, свързани с нарушена чернодробна функция, или ако повишението е над 5 пъти. В клиничното проучване фаза III, 1% от всички случаи на преустановяване отговарят на един от тези критерии.

При пациентите, които имат симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция, трябва да се изследват чернодробните ензими и да се преустанови приемът на сипонимод, ако се потвърди значимо чернодробно увреждане. Подновяването на терапията ще зависи от това дали ще се установи наличие на друга причина за чернодробното увреждане и какви ще са ползите за пациента при подновяване на терапията спрямо риска от повторна поява на чернодробна дисфункция.

Въпреки че липсват данни, че пациентите с вече съществуващо чернодробно заболяване са с повишен риск от повишаване на стойностите на чернодробните функционални показатели при прием на сипонимод, е необходимо повишено внимание при пациенти с анамнеза за значимо чернодробно заболяване.

Кожни неоплазми

За базалноклетъчен карцином (BCC) и други кожни неоплазми, включително сквамозноклетъчен карцином (SCC), се съобщава при пациенти, лекувани със сипонимод, особено при пациенти с по-голяма продължителност на лечението (вж. точка 4.8).

Препоръчва се преглед на кожата на всички пациенти при започване на лечението и след това на всеки 6 до 12 месеца, като се вземе предвид клиничната преценка. При по-голяма продължителност на лечението трябва да се извършват обстояйни прегледи на кожата. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават на своя лекар за съмнителни кожни лезии. Пациентите, лекувани със сипонимод трябва да бъдат предупредени относно излагането на слънчева светлина без предпазни средства. При тези пациенти не бива да се прилага съпътстваща фототерапия с UV-B лъчи или PUVA-фотохимиотерапия.

Неочаквани неврологични или психиатрични симптоми/признаци

Редки случаи на синдром на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ) се съобщават при друг модулатор на сфингозин-1-фосфат (S1P) рецептора. Такива събития не са съобщавани при сипонимод в програмата за разработване. Независимо от това, ако пациент на лечение със сипонимод получи някакви неврологични или психиатрични симптоми/признаци (напр. когнитивен дефицит, промени в поведението, кортикални зрителни нарушения или някакви други неврологични кортикални симптоми/признаци или някакъв симптом/признак, предполагащ повишаване на вътречерепното налягане) или бързо влошаващ се неврологичен статус, трябва бързо да се направи пълен физикален и неврологичен преглед и да се обмисли провеждане на МРТ.

Предшестващо лечение с имunosупресиращи или имуномодулиращи терапии

Когато се преминава на сипонимод от други болест-модифициращи лекарства, трябва да се имат предвид полуживотът и механизмът на действие на другото лекарство, за да се избегне адитивен ефект върху имунната система, като в същото време се минимизира рискът от реактивация на болестта. Препоръчва се да се изследва броят на лимфоцитите (ПКК) преди започване на сипонимод, за да е сигурно, че имунните ефекти от предшестващата терапия (напр. цитопения) са отминали.

Поради характеристиките и продължителността на ефектите на потискане на имунната система, които има алемтузумаб, описани в неговата продуктова информация, не се препоръчва започване на лечение със сипонимод след алемтузумаб.

Сипонимод може като цяло да се започне незабавно след преустановяване приема на бета интерферон или глатирамер ацетат.

Влияние върху кръвното налягане

Пациентите с неконтролирана с лекарствени продукти хипертония са изключени от клиничните проучвания и се изисква специално внимание, ако пациенти с неконтролирана хипертония се лекуват със сипонимод.

Има по-чести съобщения за случаи на хипертония при пациентите на сипонимод (12,6%) отколкото при тези на плацебо (9,0%) в клиничното проучване фаза III при пациенти с ВПМС. Лечението със сипонимод води до повишаване на систолното и диастолното артериално налягане като това започва скоро след започване на лечението, достигайки максимален ефект приблизително на 6-ия месец от лечението (сistolно 3 mmHg, диастолно 1,2 mmHg) и оставайки стабилно след това. Ефектът се запазва при продължаване на лечението.

Артериалното налягане трябва редовно да се проследява по време на лечението със сипонимод.

CYP2C9 генотип

Преди започване на лечението със сипонимод при пациентите трябва да бъде определен генотипа по отношение на CYP2C9, за да се определи техния CYP2C9 метаболитен статус (вж. точка 4.2). Пациентите, които са хомозиготи по CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3 генотип: приблизително 0,3 до 0,4% от популацията) не трябва да бъдат лекувани със сипонимод. Употребата на сипонимод при тези пациенти води до значително повишени нива на сипонимод в плазмата. Препоръчителната поддържаща доза е 1 mg дневно при пациентите с CYP2C9*2*3 генотип (1,4-1,7% от популацията) и при пациентите с *1*3 генотип (9-12% от популацията), за да се избегне повишена експозиция на сипонимод (вж. точки 4.2 и 5.2).

Жени с детероден потенциал

Поради риска за плода сипонимод е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Преди започване на лечението жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за съществуващия риск за плода, трябва да имат отрицателен резултат от тест за бременност и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 10 дни след спирането му (вж. точки 4.3 и 4.6).

Спиране на лечението със сипонимод

Рядко се съобщава за случаи на силно обостряне на заболяването, включително пристъп на болестта, след преустановяване на приема на друг S1P рецепторен модулатор. Трябва да се има предвид възможността за силно обостряне на заболяването след спиране на лечението със сипонимод. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за съответните признаци на възможно тежко обостряне или възвръщане на активността на заболяването във висока степен при преустановяване на приема на сипонимод и при необходимост да се започне подходящо лечение.

След спиране на лечението със сипонимод, той остава в кръвта в продължение на до 10 дни. Започването на друго лечение през този интервал ще доведе до съпътстваща експозиция на сипонимод.

При мнозинството от пациентите с ВПМС (90%) броят на лимфоцитите се връща в нормалните граници в рамките на 10 дни след спиране на лечението. Независимо от това остатъчни фармакодинамични ефекти, като например ефектът на понижаване на броя на лимфоцитите в периферната кръв може да се задържи до 3-4 седмици след приема на последната доза. Употребата на имunosупресори през този период може да има адитивен ефект върху имунната система и поради тази причина е необходимо повишено внимание в продължение на 3 до 4 седмици след приема на последната доза.

Взаимодействие с хематологични тестове

Тъй като сипонимод понижава броя на лимфоцитите в кръвта чрез преразпределение във вторичните лимфоидни органи, броят на лимфоцитите в периферната кръв не може да се използва за диференциално броене при пациентите на лечение със сипонимод. Лабораторните тестове, включващи използването на циркулиращи мононуклеарни клетки се нуждаят от по-голям обем кръв поради намаления брой на циркулиращите лимфоцити.

Помощни вещества

Таблетките съдържат соев лецитин. Пациентите със свръхчувствителност към фъстъци или соя не трябва да приемат сипонимод (вж. точка 4.3).

Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антинеопластични, имуномодулиращи или имunosупресивни терапии

Сипонимод не е проучван в комбинация с антинеопластични, имуномодулиращи или имunosупресивни терапии. Необходимо е повишено внимание при съпътстващото им приложение поради риск от адитивен ефект върху имунната система по време на такава терапия, както и няколко седмици след спирането на приложението на някой от тези продукти (вж. точка 4.4).

Поради характеристиките и продължителността на имunosупресивните ефекти на алемтузумаб, описани в неговата продуктова информация, не се препоръчва започване на лечение със сипонимод след алемтузумаб освен ако ползите от лечението не превишават ясно рисковете при отделния пациент (вж. точка 4.4).

Антиаритмични лекарствени продукти, лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, лекарствени продукти, които могат да понижат сърдечната честота

При започване на лечението сипонимод не трябва да се прилага при пациенти със съпътстващ прием на антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (напр. хинидин, прокаинамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол), лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, с известни аритмогенни свойства, калциеви антагонисти, понижаващи сърдечната честота (като верапамил или дилтиазем) или други вещества, които могат да понижат сърдечната честота (напр. ивабрадин или дигоксин) поради потенциалните адитивни ефекти върху сърдечната честота (вж. точка 4.4). Няма данни относно съпътстващото приложение на тези лекарствени продукти и сипонимод. Съпътстващото приложение на тези вещества при започване на лечението може да бъде свързано с тежка брадикардия и сърдечен блок. Поради потенциалния адитивен ефект върху сърдечната честота, лечението със сипонимод по принцип не трябва да се започва при пациенти, които едновременно се лекуват с тези вещества (вж. точка 4.4.) Ако се обмисля лечение със сипонимод, трябва да се потърси консултация с кардиолог относно преминаването към лекарствени продукти, които не понижават сърдечната честота или провеждането на подходящо проследяване при започване на лечението.

Бета блокери

Необходимо е повишено внимание при започване на лечение със сипонимод при пациенти, приемащи бета блокери поради адитивните ефекти по отношение на понижението на сърдечната честота (вж. точка 4.4). Лечение с бета блокер може да се започне при пациенти, приемащи установени дози сипонимод.

Отрицателният хронотропен ефект от едновременното приложение на сипонимод и пропранолол е изследван в специално проучване, оценяващо фармакодинамиката/безопасността. Добавянето на пропранолол към сипонимод във фармакокинетично/фармакодинамично стационарно състояние има по-малко изразен отрицателен хронотропен ефект (по-малко от адитивен ефект), отколкото при добавянето на сипонимод към пропранолол във фармакокинетично/фармакодинамично стационарно състояние (адитивен хронотропен ефект).

Имунизации

Употребата на живи атенюирани ваксини може да е свързано с риск от инфекции и поради тази причина трябва да се избягва по време на лечението със сипонимод и в продължение на 4 седмици след спиране на лечението (вж. точка 4.4).

По време на лечението и в продължение на 4 седмици след спиране на лечението със сипонимод, имунизациите могат да бъдат по-слабо ефективни. Ефикасността на имунизациите не се счита за компрометирана, ако лечението със сипонимод се спре 1 седмица преди имунизацията до 4 седмици след нея. Данните от едно специално проучване при здрави доброволци фаза I, при съпътстващо лечение със сипонимод с противогрипни ваксини или при по-кратък период на прекъсване на лечението (от 10 дни преди до 14 дни след имунизацията), показват по-ниски нива на отговор (приблизително с 15% до 30% по-малко) в сравнение с плацебо, като същевременно ефикасността на ваксината PPV 23 не е компрометирана от съпътстващото лечение със сипонимод (вж. точка 4.4).

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят фармакокинетиката на сипонимод

Сипонимод се метаболизира предимно чрез цитохром P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) и в по-малка степен чрез цитохром P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%). CYP2C9 е полиморфен ензим и лекарствените взаимодействия при наличие на инхибитори или индуктори на CYP3A или CYP2C9 се очаква да зависят от генотипа на CYP2C9.

Инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4

Поради значително повишената експозиция на сипонимод, съпътстващата употреба на сипонимод с лекарствени продукти, които водят до умерено инхибиране на CYP2C9 и умерено или силно инхибиране на CYP3A4 не се препоръчва. Пример за такава съпътстваща употреба може да се състои от умерен двоен инхибитор на CYP2C9/CYP3A4 (напр. флуконазол) или умерен инхибитор на CYP2C9 в комбинация с отделен умерен или силен инхибитор на CYP3A4.

Едновременното приложение на флуконазол (умерен инхибитор на CYP2C9/двоен инхибитор на CYP3A4) 200 mg дневно в стационарно състояние и единична доза сипонимод 4 mg при здрави доброволци с CYP2C9*1*1 генотип води до 2-кратно увеличение на площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на сипонимод. Според изследването на потенциала за лекарствени взаимодействия, използващо физиологично базирано фармакокинетично (ФБФК) моделиране, се очаква максимум 2-кратно увеличение на AUC на сипонимод при всички генотипове и при всички инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 с изключение на пациентите с CYP2C9*2*2 генотип. При пациентите с CYP2C9*2*2 генотип се очаква повишаване на AUC на сипонимод 2,7-пъти при наличие на умерени инхибитори на CYP2C9/CYP3A4.

Индуктори на CYP2C9 и CYP3A4

Сипонимод може да се комбинира с повечето индуктори на CYP2C9 и CYP3A4. Независимо от това, поради очаквано намаляване на експозицията на сипонимод, трябва да се обмисли доколко подходящо е лечението и какви са възможните ползи от него при комбиниране на сипонимод:

- със силни CYP3A4/умерени CYP2C9 двойни индуктори (напр. карбамазепин) или умерен CYP2C9 индуктор в комбинация с отделен силен CYP3A4 индуктор при всички пациенти независимо от генотипа;
- с умерени CYP3A4 индуктори (напр. модафинил) или силни CYP3A4 индуктори при пациенти с CYP2C9*1*3 или *2*3 генотип.

При тези условия се очаква значително понижаване на експозицията на сипонимод (съответно с до 76% и 51%), според изследването на потенциала за лекарствени взаимодействия, използващо ФБФК моделиране. Едновременното приложение на сипонимод 2 mg дневно в присъствието на 600 mg дневни дози рифампин (силен CYP3A4 и умерен CYP2C9 индуктор) намалява $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{\max,ss}$ на сипонимод съответно с 57% и 45% при участници с CYP2C9*1*1 генотип.

Перорални контрацептиви

Едновременното приложение със сипонимод не води до клинично значими ефекти върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на комбинираните перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел. Следователно при лечение със сипонимод ефикасността на проучените контрацептиви се запазва.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с перорални контрацептиви, съдържащи други прогестагени, независимо от това не се очаква сипонимод да повлияе ефикасността на пероралните контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Сипонимод е противопоказан при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.3). Поради това, преди започване на лечението при жени с детероден потенциал, трябва да е налице отрицателен резултат от тест за бременност и да се направи консултация във връзка със сериозния риск за плода. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне десет дни след приема на последната доза сипонимод (вж. точка 4.4).

Конкретни мерки са включени също в информационния пакет за лекари. Тези мерки трябва да се приложат на жените преди да се предпише сипонимод и по време на лечението.

При спиране на лечението със сипонимод поради планирано забременяване трябва да се има предвид възможното възобновяване на активността на заболяването (вж. точка 4.4).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на сипонимод при бременни жени. Проучванията при животни показват индуцирана от сипонимод ембриотоксичност и фетотоксичност при плъхове и зайци и тератогенност при плъхове, включително ембрио-фетална смърт и скелетни или висцерални малформации при нива на експозиция, сравними с експозицията при хора при дневна доза 2 mg (вж. точка 5.3). В допълнение, клиничният опит с друг модулатор на сфингозин-1-фосфат рецептора показва 2-кратно повишение на риска от възникване на големи вродени малформации, когато се прилага по време на бременност, сравнено с честотата, наблюдавана в общата популация.

Затова сипонимод е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Лечението със сипонимод трябва да се спре поне 10 дни преди планирането на бременност (вж. точка 4.4). Ако жена забременее по време на лечението, приемът на сипонимод трябва да се преустанови. Необходимо е да се направи медицинска консултация относно риска от увреждане на плода, свързан с лечението, както и да се провеждат ултразвукови прегледи.

Кърмене

Не е известно дали сипонимод или неговите главни метаболити се екскретират в кърмата. Сипонимод и неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове. Сипонимод не трябва да се приема по време на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на сипонимод върху фертилитета при хора не е оценяван. Сипонимод не оказва влияние върху мъжките репродуктивни органи при плъхове и маймуни и върху параметрите, свързани с фертилитета при плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сипонимод не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това, понякога е възможно да възникне замаяност в началото на лечението със сипонимод. Следователно, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини в рамките на първия ден от започване на лечението със сипонимод (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции са главоболие (15%) и хипертония (12,6%).

Табличен списък на нежеланите реакции

В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции се подреждат по честота като най-честите реакции са първи. В допълнение, съответстващата категория по честота на всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2 Табличен списък на нежеланите реакции

Инфекции и инфестации	
Чести	Херпес зостер
Редки	Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия
С неизвестна честота	Криптококов менингит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести	Меланоцитен невус Базалноклетъчен карцином
Нечести	Сквамозноклетъчен карцином
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Лимфопения
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Замаяност Гърчове Тремор
Нарушения на очите	
Чести	Макулен едем
Сърдечни нарушения	
Чести	Брадикардия Атриовентрикуларен блок (първа и втора степен)
Съдови нарушения	
Много чести	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене Диария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Болка в крайник
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Периферни отоци Астения
Изследвания	
Много чести	Повишаване на чернодробните функционални показатели
Чести	Понижаване на белодробните функционални показатели

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

В клиничното проучване фаза III при пациенти с ВПМС общата честота на инфекциите е сравнима между пациентите на сипонимод и тези на плацебо (съответно 49,0% спрямо 49,1%). Независимо от това, се съобщава за повишаване на честотата на поява на херпес зостер инфекциите при сипонимод (2,5%) спрямо плацебо (0,7%).

Възниквали са случаи на менингит или менингоенцефалит, причинени от варицела зостер вирус, по всяко време от лечението със сипонимод. Съобщава се също за случаи на криптококов менингит (КМ) при лечение със сипонимод (вж. точка 4.4).

Макулен едем

Случаи на макулен едем се съобщават по-често при пациентите, приемащи сипонимод (1,8%), отколкото при тези на плацебо (0,2%). Въпреки че мнозинството от случаите възникват в рамките на 3 до 4 месеца след започване на лечението, има съобщени случаи и при пациенти, лекувани със сипонимод повече от 6 месеца (вж. точка 4.4). При някои пациенти се изяснява със замъглено зрение или намаляване на зрителната острота, но други са асимптомни и биват диагностицирани в хода на рутинен офталмологичен преглед. Макулният едем като цяло се подобрява или спонтанно отминава след преустановяване на лечението. Рискът от повторна поява след подновяване на лечението не е изследван.

Брадиаритмия

Започването на лечение със сипонимод води до преходно забавяне на сърдечната честота и може да е свързано също така със забавяне в атриовентрикуларната проводимост (вж. точка 4.4). Брадикардия се съобщава при 6,2% от пациентите на лечение със сипонимод спрямо 3,1% от тези на лечение с плацебо, а AV блок при 1,7% от пациентите на лечение със сипонимод спрямо 0,7% от тези на лечение с плацебо (вж. точка 4.4).

Максимално спадане на сърдечната честота се наблюдава през първите 6 часа след приема на дозата.

Преходно дозозависимо понижение на сърдечната честота се наблюдава в началната фаза на титриране на дозата и достига плато при дози ≥ 5 mg. Случаи на брадиаритмия (AV блокове и синусови паузи) се установяват с по-висока честота при лечение със сипонимод в сравнение с плацебо.

Повечето случаи на AV блок и синусови паузи настъпват при дози над терапевтичната от 2 mg, със забележимо по-висока честота при липса на титриране на дозата отколкото при титриране на дозата.

Предизвиканото от сипонимод понижение на сърдечната честота може да бъде спряно чрез приложение на атропин или изопреналин.

Чернодробни функционални показатели

Съобщават се повишени стойности на чернодробните ензими (предимно повишение на ALT) при пациенти с МС, лекувани със сипонимод. В проучването фаза III при пациенти с ВПМС повишаване на чернодробните функционални показатели се наблюдава по-често при пациентите на сипонимод (11,3%) отколкото при тези на плацебо (3,1%), предимно в резултат на повишение на чернодробните трансминази (ALT/AST) и на GGT. Мнозинството от случаите на повишени трансминази възникват в рамките на 6 месеца от започване на лечението. Повишените нива на ALT се връщат до нормалните в рамките на приблизително 1 месец след преустановяване на приема на сипонимод (вж. точка 4.4).

Кръвно налягане

Случаи на хипертония се съобщават по-често при пациенти на сипонимод (12,6%) отколкото при тези на плацебо (9,0%) в клиничното проучване фаза III при пациенти с ВПМС. Лечението със сипонимод води до повишение на систолното и диастолното кръвно налягане скоро след започване на лечението, достигайки максимален ефект след приблизително 6 месеца лечение (сistolно 3 mmHg, диастолно 1,2 mmHg) и оставайки стабилно след това. Ефектът се запазва при продължаване на лечението.

Гърчове

Гърчове се съобщават при 1,7% от пациентите, лекувани със сипонимод спрямо 0,4% от тези на плацебо в клиничното проучване фаза III при пациенти с ВПМС.

Респираторни ефекти

Наблюдавани са минимално понижение в стойностите на форсирания експираторен обем за 1 секунда (FEV₁) и в дифузния капацитет на белия дроб за водороден монооксид (DLCO) при лечение със сипонимод. На месеци 3 и 6 от лечението в клиничното проучване фаза III при пациенти с ВПМС, средните промени спрямо изходното ниво на FEV₁ в групата на сипонимод са -0,1 l във всяка времева точка, при липса на промяна в групата на плацебо. Наблюдаваните резултати са малко по-високи (приблизително 0,15 l средна промяна спрямо изходното ниво на FEV₁) при пациенти с респираторни нарушения, като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или астма, които са на лечение със сипонимод. При продължително лечение това понижение не преминава в клинично значими нежелани събития и не е свързано с нарастване на честота на съобщенията за кашлица или задух (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При здрави участници единичната максимална поносима доза е определено, че е 25 mg въз основа на настъпилата симптоматична брадикардия при единични дози 75 mg. Няколко участника неволно са получили дози до 200 mg дневно в продължение на 3 до 4 дни и са имали асимптомно, леко до умерено преходно повишаване на чернодробните функционални показатели.

При един пациент (с анамнеза за депресия), който е приел 84 mg сипонимод, е установено леко повишение на чернодробните трансминази.

Ако предозирането настъпи при първата експозиция на сипонимод или възникне по време на фазата на титриране на дозата на сипонимод, е важно да се следи за появата на признаци и симптоми на брадикардия, което може да включва и денонощно наблюдение. Необходимо е редовно измерване на пулса и артериалното налягане и да се правят електрокардиограми (вж. точки 4.2 и 4.4).

Липсва специфичен антидот на сипонимод. Нито диализа, нито плазмафереза ще доведат до значимо отстраняване на сипонимод от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA42

Механизъм на действие

Сипонимод е сфингозин-1-фосфат (S1P) рецепторен модулатор. Сипонимод се свързва селективно с два от петте, свързани с G-протеин (GPCRs) рецептори за S1P, а именно S1P1 и S1P5. Действайки като функционален антагонист върху S1P1 рецепторите на лимфоцитите, сипонимод предотвратява излизането им от лимфните възли. Това намалява циркулацията на Т клетки в централната нервна система (ЦНС) и ограничава централното възпаление.

Фармакодинамични ефекти

Понижение на броя на лимфоцитите в периферната кръв

Сипонимод води до дозозависимо понижение на броя на лимфоцитите в периферната кръв в рамките на 6 часа след приема на първата доза вследствие на обратима секвестрация на лимфоцити в лимфоидната тъкан.

С продължаване на ежедневния прием броят на лимфоцитите продължава да се понижава, достигайки медиана на надира (90% CI) на броя на лимфоцитите приблизително 0,560 (0,271-1,08) cells/nl при типичните CYP2C9*1*1 или *1*2 пациенти с ВПМС, които не са японци, съответстващо на 20-30% от изходното ниво. Ниският брой на лимфоцитите се запазва при ежедневен прием.

При мнозинството от пациентите с ВПМС (90%) броят на лимфоцитите се връща в нормални граници в рамките на 10 дни след спиране на терапията. След спиране на лечението със сипонимод остатъчният ефект на понижаване на броя на лимфоцитите в периферната кръв може да се задържи до 3-4 седмици след приема на последната доза.

Сърдечна честота и ритъм

Сипонимод води до преходно забавяне на сърдечната честота и намаляване на атриовентрикуларната проводимост при започване на лечението (точки 4.4 и 4.8), което механистично се свързва с активиране на насочените навътре, свързани с G-протеин калиеви канали (GIRK) посредством стимулиране на S1P1 рецепторите, което води до клетъчна хиперполяризация и намалена възбудимост. Поради функционалния антагонизъм на ниво S1P1 рецептори, първоначалното титриране на сипонимод успешно десенсибилизира GIRK каналите докато се достигне поддържащата доза.

Потенциал за удължаване на QT интервала

Ефектите на терапевтичните (2 mg) и супратерапевтичните (10 mg) дози на сипонимод върху сърдечната реполяризация са изследвани обстойно в проучване за ефектите върху QT интервала. Резултатите не показват аритмогенен потенциал, свързан с удължаване на QT интервала от сипонимод. Сипонимод повишава коригираната спрямо плацебо средна стойност на изходно ниво на QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) с повече от 5 ms, с максимален среден ефект от 7,8 ms (2 mg) и 7,2 ms (10 mg), съответно, 3 часа след приема на дозата. Горната граница на едностранния 95% CI на $\Delta\Delta\text{QTcF}$ във всички времеви точки остава под 10 ms. Анализът по категории не установява, свързани с лечението стойности на QTc интервала над 480 ms, повишаване на QTc интервала спрямо изходното ниво повече от 60 ms и коригирани или некоригирани QT/QTc стойности превишаващи 500 ms.

Белодробна функция

Лечението със сипонимод с единични дози или при многократно приложение в продължение на 28 дни не е свързано с клинично значимо повишение на съпротивлението в дихателните пътища, измерено чрез форсирания експираторен обем за 1 секунда (FEV₁) и форсирания експираторен поток (FEF) при издишане на 25 до 75% от форсирания витален капацитет (FEF_{25-75%}). Установява се слаба тенденция за понижаване на FEV₁ при нетерапевтични единични дози (>10 mg). Многократното приложение на сипонимод се свързва с леки до умерени промени във FEV₁ и FEF_{25-75%} които не зависят от дозата и по кое време на деня се приема, както и не са свързани с клинични признаци на повишено съпротивление в дихателните пътища.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на сипонимод е изследвана в проучване фаза III, оценяващо доза 2 mg веднъж дневно при пациенти с ВПМС.

Проучване A2304 (EXPAND) при ВПМС

Проучване A2304 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, проучване фаза III за събития и проследяване при пациенти с ВПМС, които имат документирана прогресия на болестта в предшестващите 2 години при липса на пристъпи или независима от пристъпи, без данни за пристъп в рамките на 3 месеца преди включване в проучването и с медиана на скората по Скалата за оценка на инвалидния статус (Expanded Disability Status Scale - EDSS) от 3,0 до 6,5 при включване в проучването. Медианата на EDSS на изходното ниво е 6,0. Пациенти на възраст над 61 години не са включвани. По отношение на активността на заболяването, характеристиките, съпътстващи възпалителната активност при ВПМС, може да са свързани с пристъпи или данни от образна диагностика (напр. Gd-усилени T1 лезии или активни [нови или увеличени] T2 лезии).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават веднъж дневно сипонимод 2 mg или плацебо. Клинична оценка се прави при скрининга и на всеки 3 месеца, както и при пристъп. МРТ се прави при скрининга и на всеки 12 месеца.

Първична крайна точка на проучването е времето до настъпване на 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията (Confirmed disability progression - CDP), дефинирана като повишение поне с 1 точка в EDSS спрямо изходното ниво (повишение с 0,5 точки при пациентите с EDSS 5,5 или повече на изходно ниво), което се запазва в продължение на 3 месеца. Основни вторични крайни точки са времето до настъпване на 3-месечно потвърдено влошаване от поне 20% спрямо изходното ниво при теста за времето за извървяване на 25 крачки (timed 25-foot walk test - T25W) и промяна спрямо изходното ниво в обема на T2 лезиите. Допълнителните вторични крайни точки включват времето до настъпване на 6-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията (6-month CDP), процентна промяна в мозъчния обем и измерване на възпалителната активност на заболяването (годишна честота на пристъпите, МРТ лезии). Промяната в скоростта на когнитивните процеси, оценена чрез скората на Теста за заместване на символи с цифри (Symbol Digit Modality Test) е експлораторна крайна точка.

Продължителността на проучването е различна при отделните пациенти (медианата на продължителността на проучването е 21 месеца, диапазон: 1 ден до 37 месеца).

Проучването включва рандомизиране на 1 651 пациенти или на сипонимод 2 mg (N=1 105), или на плацебо (N=546); 82% от пациентите, лекувани със сипонимод и 78% от пациентите, лекувани с плацебо завършват проучването. Медианата на възрастта е 49 години, медианата на продължителността на заболяването е 16 години, а медианата на EDSS скората на изходно ниво е 6,0. 64% от пациентите нямат пристъп в рамките на 2 години преди включване в проучването, а 76% нямат гадолиний (Gd)-усилени лезии в МРТ на изходно ниво. 78% от пациентите са получавали преди това терапия за МС.

Времето за настъпване на 3-месечна и 6-месечна CDP е значимо по-бавно при сипонимод, с намаляване на риска за 3-месечна CDP с 21% спрямо плацебо (коefficient на риска [HR] 0,79; $p=0,0134$) и намаляване на риска за 6-месечна CDP с 26% спрямо плацебо (HR 0,74; $p=0,0058$).

Фигура 1 Пациенти с 3- и 6-месечна CDP въз основа на EDSS-базирани криви на Kaplan-Meier (пълен набор за анализ, проучване A2304)

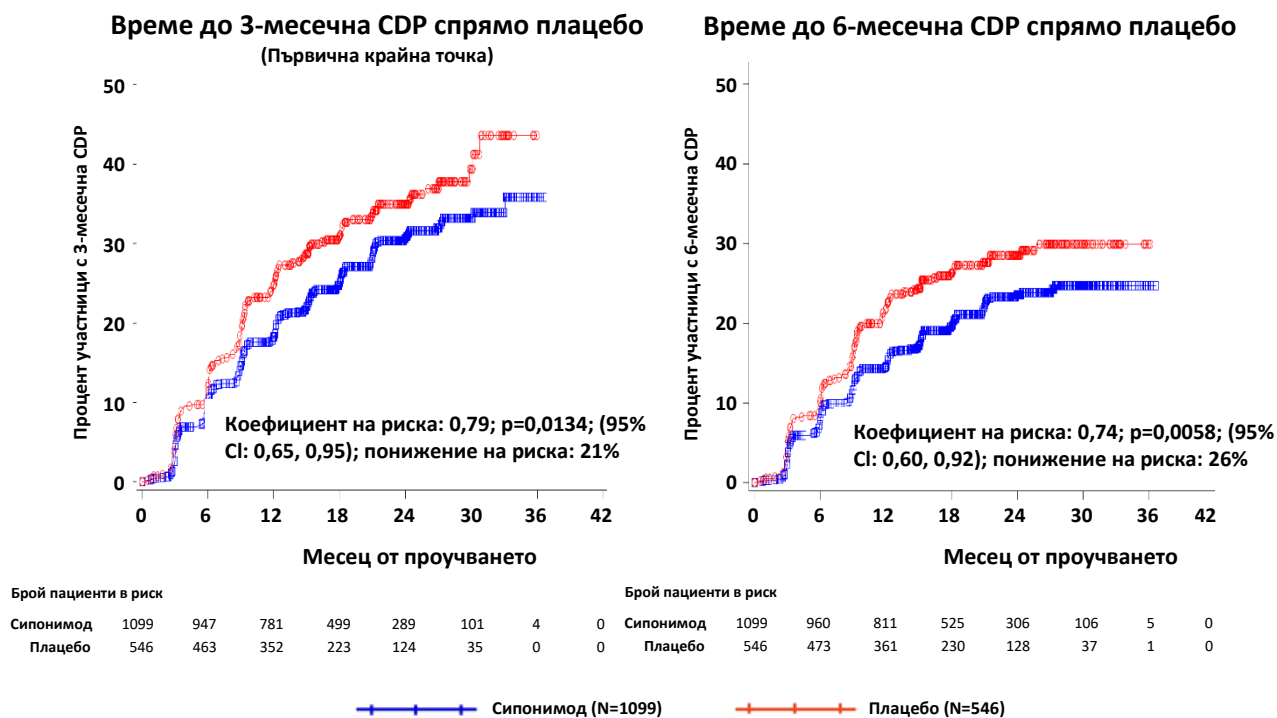


Таблица 3 Клинични и МРТ резултати от проучване A2304

Крайни точки	A2304 (EXPAND)	
	Сипонимод 2 mg (n=1 099)	Плацебо (n=546)
Клинични крайни точки		
Първична крайна точка за ефикасност: Процент пациенти с 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията (първична крайна точка)	26,3%	31,7%
Понижение на риска ¹	21% (p=0,0134)	
Процент пациенти с 3-месечно потвърдено повишаване с 20% на времето за извървяване на 25 крачки	39,7%	41,4%
Понижение на риска ¹	6% (p=0,4398)	
Процент пациенти с 6-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията	19,9%	25,5%
Понижение на риска ¹	26% [(p=0,0058)] ⁶	
Честота на пристъпите на годишна база (ЧПГБ)	0,071	0,152
Понижение на риска ²	55% [(p<0,0001)] ⁶	
МРТ крайни точки		
Промяна в обема на T2 лезиите спрямо изходното ниво (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Разлика в промяната на обема на T2 лезиите	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
Процентна промяна в мозъчния обем спрямо изходното ниво (95% CI) ³	-0,497%	-0,649%
Разлика в процентната промяна в мозъчния обем	0,152% [(p=0,0002)] ⁶	
Среден кумулативен брой на Gd-усилените T1 уголемени лезии (95% CI) ⁴	0,081	0,596
Процент на понижение	86% [(p<0,0001)] ⁶	
Процент пациенти с влошаване от 4 точки в Теста за заместване на символи с цифри ⁵	16,0%	20,9%
Понижение на риска ¹	25% [(p=0,0163)] ⁶	
¹ От Сох модел за време до прогресия ² От модел на повтарящи се събития ³ Средно в рамките на 12 месеца и 24 месеца ⁴ До 24-ия месец ⁵ Потвърдена на 6-ия месец ⁶ [Номинална p-стойност за крайни точки, която не е включена в йерархичното изследване и не е коригирана за множественост] ⁷ Непотвърдителна p-стойност; процедурата за йерархично изследване е прекратена преди достигане на крайна точка.		

Резултатите от проучването показват променливо, но непрекъснато понижение на риска по отношение на 3- и 6-месечната CDP при сипонимод спрямо плацебо в отделните подгрупи, дефинирани въз основа на пола, възрастта, активност на пристъпите преди проучването, МРТ активност на заболяването на изходното ниво, давност на болестта и степен на инвалидизация на изходно ниво.

В подгрупата пациенти (n=779) с активно заболяване (дефинирано като пациенти с пристъп в рамките на 2 години преди проучването и/или наличие на Gd-усилени T1 лезии на изходно ниво) характеристиките на изходното ниво са подобни на тези в общата популация. Медианата на възрастта е 47 години, медианата на продължителността на заболяването е 15 години, а медианата на EDSS скората на изходното ниво е 6,0.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със сипонимод в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на множествена склероза (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Времето (T_{max}) за достигане на максимална плазмена концентрация (C_{max}) след многократно перорално приложение на сипонимод е около 4 часа (диапазон: 2 до 12 часа). Абсорбцията на сипонимод е екстензивна ($\geq 70\%$, въз основа на количеството екскретирана в урината радиоактивност и количеството на метаболитите във фецеса, екстраполирани до безкрайност). Абсолютната перорална бионаличност на сипонимод е приблизително 84%. При прием на сипонимод 2 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни, са наблюдавани средна C_{max} 30,4 ng/ml и средна AUC_{tau} 558 h*ng/ml на ден 10. Стационарно състояние се достига след приблизително 6 дни на многократно приложение веднъж дневно на сипонимод.

Въпреки удължаването на T_{max} до 8 часа след прием на единична доза, приемът на храна не повлиява системната експозиция на сипонимод (C_{max} и AUC), следователно сипонимод може да се приема независимо от приема на храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Сипонимод се разпределя в тъканите на организма с умерен среден обем на разпределение 124 литра. При хора фракцията на сипонимод, която се установява в плазмата е 68%. Сипонимод лесно преминава кръвно-мозъчната бариера. Свързването с плазмените протеини на сипонимод е $>99,9\%$ при здрави участници и при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

Биотрансформация

Сипонимод се метаболизира екстензивно предимно чрез цитохром P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) и в по-малка степен чрез цитохром P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%).

Фармакологичната активност на основните метаболити M3 и M17 не се очаква да допринесе за клиничните ефекти и безопасността на сипонимод при хора.

In vitro изследванията показват, че сипонимод и неговите основни системни метаболити M3 и M17 не показват потенциал за клинично значими лекарствени взаимодействия при терапевтична доза 2 mg веднъж дневно по отношение на всички проучени CYP ензими и транспортери и не налагат клинично изследване.

CYP2C9 е полиморфен ензим и генотипът повлиява частичното участие на двата пътя на окислителен метаболизъм по отношение на цялостното елиминиране. При физиологично базирано фармакокинетично моделиране (PBPK) се вижда диференцирано, зависимо от CYP2C9 генотипа инхибиране и индукцията на CYP3A4 пътищата. С намаляване на метаболитната активност на CYP2C9 при съответните генотипове, при употреба на вещества, повлияващи CYP3A4 се очаква ефектът върху експозицията на сипонимод да е по-голям (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Изчислен е привиден системен клирънс (CL/F) 3,11 l/h при пациентите с МС. Привидният елиминационен полуживот на сипонимод е приблизително 30 часа.

Сипонимод се елиминира от системната циркулация предимно чрез метаболизъм и впоследствие чрез билиарна/фекална екскреция. Не се установява непроменен сипонимод в урината.

Линейност

Концентрацията на сипонимод се повишава по ясен дозозависим начин след многократно прилагане веднъж дневно на дози сипонимод от 0,3 mg до 20 mg.

Стационарни плазмени концентрации се достигат след приблизително 6 дни приложение веднъж дневно и нивата в стационарно състояние са приблизително 2- до 3 пъти по-високи отколкото след началната доза. Използва се схема на възходящо титриране, за да се достигне клиничната терапевтична доза 2 mg сипонимод в рамките на 6 дни, след което са нужни 4 допълнителни дни, за да се достигнат стационарните плазмени концентрации.

Характеристики при конкретни групи или специални популации

CYP2C9 генотип

CYP2C9 генотипът повлиява CL/F на сипонимод. Два популационни фармакокинетични анализа показват, че CYP2C9*1*1 и *1*2 участниците са екстензивни метаболизатори, *2*2 и *1*3 участниците са умерени метаболизатори, а *2*3 и *3*3 участниците са слаби метаболизатори. В сравнение с CYP2C9*1*1 участниците, пациентите с CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 и *3*3 генотип имат съответно 20%, 35-38%, 45-48% и 74% по-ниски стойности на CL/F. Затова експозицията на сипонимод е приблизително 25%, 61%, 91% и 284% по-висока съответно при CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 и *3*3 участниците, в сравнение с *1*1 участниците (вж. Таблица 4) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Има и други по-рядко възникващи полиморфизми при CYP2C9. Фармакокинетиката на сипонимод не е оценявана при такива участници. Някои полиморфизми, като *5, *6, *8 и *11 се свързват с понижена или липсваща ензимна функция. Изчислено е, че CYP2C9 *5, *6, *8 и *11 алелите имат комбинирана честота от приблизително 10% в популации с Африкански произход, 2% при Латиноамерикански/испански произход и <0,4% при европейската и азиатската раса.

Таблица 4 Влияние на CYP2C9 генотип върху CL/F на сипонимод и системната експозиция

CYP2C9 генотип	Честота при европейци	Изчислен CL/F (l/h)	% от CYP2C9*1*1 CL/F	% повишена експозиция спрямо CYP2C9*1*1
Екстензивни метаболизатори				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Умерени метаболизатори				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Слаби метаболизатори				
CYP2C9*2*3	1,4-1,7	1,6-1,8	52-55	91
CYP2C9*3*3	0,3-0,4	0,9	26	284

Старческа възраст

Резултатите от популационен фармакокинетичен анализ показват, че не е необходимо коригиране на дозата при пациентите в старческа възраст (на възраст 65 години и повече). В клинични проучвания не са включвани пациенти на възраст над 61 години. Сипонимод трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Пол

Резултатите от популационен фармакокинетичен анализ показват, че не е необходимо коригиране на дозата въз основа на пола.

Раса/етнос

Фармакокинетичните параметри при единична доза не се различават между здрави участници от японски произход и европейци, показвайки липса на влияние на етноса върху фармакокинетиката на сипонимод.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата на сипонимод при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Средният полуживот на сипонимод и C_{max} (общ и несвързан) са сравними между участниците с тежка степен на бъбречно увреждане и здрави участници. AUC на общия и несвързан сипонимод са само леко повишени (с 23 до 33%) в сравнение със здрави участници. Не е проучвано влиянието на терминален стадий на бъбречна болест или хемодиализата върху фармакокинетиката на сипонимод. Поради високата степен на свързване на сипонимод с плазмените протеини (>99,9%) не се очаква хемодиализата да повлияе върху концентрацията на общия и несвързан сипонимод и въз основа на тези съображения не се очаква да е необходимо коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане

Сипонимод не трябва да се използва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Не е необходимо коригиране на дозата сипонимод при пациентите с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. AUC на несвързан сипонимод е 15% и 50% по-висока при участниците със съответно умерено тежко и тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави доброволци при проучваната единична доза 0,25 mg. Средният полуживот на сипонимод е непроменен при чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за токсичност при многократно прилагане при мишки, плъхове и маймуни сипонимод оказва изразено влияние върху лимфоидната система (лимфопения, лимфоидна атрофия и намалено образуване на антитела), което съответства на първичното му фармакологично действие върху S1P1 рецепторите (вж. точка 5.1).

Дозолимитиращата токсичност при животинските видове е нефротоксичност при мишките, нарастване на телесното тегло при плъховете и нежелани ефекти от страна на ЦНС и гастроинтестиналния тракт при маймуни. Главните прицелни органи за токсичност при гризачи включват белия дроб, черния дроб, щитовидната жлеза, бъбреците и матката/влагалището. При маймуни се наблюдават допълнително ефекти върху мускулите и кожата. Тези токсични прояви се развиват при системна експозиция, 30 пъти по-голяма от базираната на AUC експозиция при хора с поддържаща доза 2 mg дневно.

Сипонимод не показва никаква фототоксичност или потенциал да предизвика зависимост и не е генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* условия.

Канцерогенност

При проучвания за канцерогенен потенциал, сипонимод предизвиква лимфом, хемангиом и хемангиосарком при мишки, докато при мъжки плъхове са установени аденом и карцином на щитовидната жлеза. Тези туморни находки са сметени за специфични при мишките или дължащи се на метаболитно адаптиране на черния дроб при особено чувствителни миши видове, като значението ми за хората е под въпрос.

Фертилитет и репродуктивна токсичност

Сипонимод не повлиява фертилитета при мъжките и женските плъхове и при най-високите изследвани дози, което представлява приблизително 19 пъти над определената граница на безопасност въз основа на системната експозиция при хора (AUC) при дневна доза 2 mg.

Известно е, че рецепторът, върху който сипонимод оказва влияние (сфингозин-1-фосфат рецепторът), участва в образуването на кръвоносни съдове по време на ембриогенезата.

В проучвания на ембриофеталното развитие, проведени при плъхове и зайци, сипонимод предизвиква ембриотоксични ефекти, без токсичност за майката. И при двата животински вида се увеличава пренаталната смъртност. Докато при плъхове се установяват повече случаи на фетуси с външни, скелетни и висцерални малформации (напр. цепка на небцето и деформирани ключици, кардиомегалия и едем), при зайци се наблюдават предимно скелетни и висцерални аномалии на фетусите.

В проучването на пренаталното и постнаталното развитие, проведено при плъхове, има повече случаи на смърт (мъртвородени или починали до 4-ия ден след раждането) и малформации при малките (мъжките малки с уrogenитални аномалии и/или намалено аногенитално разстояние; малки от двата пола с едем, подут мек череп или извити задни крайници).

Нивата на експозиция (AUC) при съответните нива без наблюдавани нежелани събития (NOAELs) по отношение на ембриофеталното (при плъхове и зайци) и пре-/постнаталното (при плъхове) развитие са под системната експозиция (AUC) при хора при прилагане на дневна доза 2 mg, поради което не съществува граница на безопасност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Глицеролов дибехенат
Колоиден безводен силициев диоксид

Филмово покритие

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)
Талк
Соев лецитин
Ксантанова гума

Mayzent 1 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Глицеролов дибехенат
Колоиден безводен силициев диоксид

Филмово покритие

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)
Талк
Соев лецитин
Ксантанова гума

Mayzent 2 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Глицеролов дибехенат
Колоиден безводен силициев диоксид

Филмово покритие

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Талк
Соев лецитин
Ксантанова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки

Опаковки за титриране по 12 филмирани таблетки в PA/Al/PVC/Al блистер в картонена карта тип „портфейл“.

Опаковки по 84 или 120 филмирани таблетки в PA/Al/PVC/Al блистери.

Mayzent 1 mg филмирани таблетки

Опаковки по 28 или 98 филмирани таблетки в PA/Al/PVC/Al блистери.

Mayzent 2 mg филмирани таблетки

Опаковки по 14, 28 или 98 филмирани таблетки в PA/Al/PVC/Al блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки

EU/1/19/1414/001

EU/1/19/1414/002

EU/1/19/1414/004

Mayzent 1 mg филмирани таблетки

EU/1/19/1414/007

EU/1/19/1414/008

Mayzent 2 mg филмирани таблетки

EU/1/19/1414/003

EU/1/19/1414/005

EU/1/19/1414/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13 януари 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Mayzent във всяка държава членка, Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с Националните компетентни власти (НКВ) съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всякакви други аспекти от програмата.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка (ДЧ), където Mayzent е пуснат на пазара, всички лекари, които се очаква да предписват Mayzent, ще бъдат снабдени с актуализиран информационен пакет за лекари, съдържащ:

- Кратка характеристика на продукта;
- Контролен списък, който лекарят да има предвид преди да предпише Mayzent;
- Ръководство за пациента/полагащия грижи за болния, което да бъде предоставено на всички пациенти;
- Напомняща карта относно забременяване за жени с детероден потенциал.

Контролен списък на лекаря:

Контролният списък на лекаря трябва да съдържа следните ключови послания:

- Възможни дългосрочни последици, свързани с безопасността при пациенти, които са слаби метаболитори на CYP2C9:
 - Направете генотипизиране по CYP2C9 преди започване на лечението за определяне на поддържащата доза сипонимод. За извършване на изследването е необходима ДНК проба, получена от кръв или слюнка (натривка от букална лигавица). С изследването се установяват два вариантни алела за CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) и CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). И двата са единични нуклеотидни полиморфизми. Това генотипизиране може да се извърши чрез секвениране по Sanger или методи, базирани на PCR. За допълнителни разяснения се обърнете към местната лаборатория.
 - Не предписвайте сипонимод на пациенти, хомозиготни по CYP2C9*3*3.
 - Коригирайте поддържащата доза на 1 mg при пациенти с CYP2C9*2*3 или *1*3.
- Брадиаритмия (включително нарушения на проводимостта) при започване на лечението:
 - Започнете лечението с една опаковка за титриране, която стига за 5 дни. Започнете лечението с 0,25 mg на ден 1, титрира се възходящо до поддържащата доза 2 mg или 1 mg на ден 6, в зависимост от метаболиторния статус по CYP2C9.
 - Ако през първите 6 дни от лечението е пропусната една титрираща доза в един ден, лечението трябва да се започне отново с нова опаковка за титриране.
 - Ако поддържащото лечение е прекъснато, като се пропуснат 4 или повече последователни дневни дози, то трябва да се започне отново с нова опаковка за титриране.
 - Изисквания за проследяване при започване на лечението:
Преди започване на лечението:
 - Измерване на жизнените показатели и ЕКГ параметрите на изходно ниво преди първата доза сипонимод при пациенти със синусова брадикардия (сърдечна честота [СЧ] <55 уд/мин), с анамнеза за първа или втора степен [Mobitz тип I] AV блок, или с анамнеза за миокарден инфаркт или сърдечна недостатъчност (пациенти с клас I и II по NYHA).

До 6 часа след първата доза:

- Наблюдаване на пациентите със синусова брадикардия (сърдечна честота <55 уд/мин), с анамнеза за първа или втора степен [Mobitz тип I] AV блок или с анамнеза за миокарден инфаркт или сърдечна недостатъчност (пациенти с клас I и II по NYHA) в рамките на 6 часа след първата доза сипонимод за установяване на признаци и симптоми на брадикардия, като в края на 6-часовия период на проследяване направете ЕКГ.
- При необходимост, понижаването на сърдечната честота, предизвикано от сипонимод, може да бъде спряно чрез парентерално приложение на атропин или изопреналин.

Продължаване на проследяването (>6 часа след първата доза):

- Ако на 6-ия час сърдечната честота е с най-ниска стойност след прилагане на първата доза, проследяването на сърдечната честота продължава поне още 2 часа и докато тя се повиши отново.
- Продължете проследяването на сърдечната честота в болнични условия най-малко за денонощие и докато находката повече не се наблюдава при пациенти, при които се е наложила фармакологична намеса по време на проследяването при започване на лечението/подновяване на лечението. Повторете проследяването след прилагане на първата доза и след прилагане на втората доза сипонимод.
- Трябва да започне подходящо лечение и да продължи наблюдението до отшумяване на симптомите/находките, ако се наблюдават следните събития:
 - а. Нов AV блок трета степен, възникнал по всяко време.
 - б. В случай че ЕКГ на 6-ия час покаже: Нововъзникнал AV блок втора или по-висока степен, или QTc интервал ≥ 500 msec.Ако се налага фармакологично лечение, наблюдението трябва да продължи и през нощта, като 6-часовото проследяване трябва да се повтори след втората доза.

• Mayzent е противопоказан при:

- Пациенти, които през преходните 6 месеца са имали миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, мозъчен инсулт/преходна исхемична атака (ПИА), декомпенсирана сърдечна недостатъчност (за която е необходимо болнично лечение) или сърдечна недостатъчност клас III/IV според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association - NYHA).
- Пациенти с анамнеза за втора степен атриовентрикуларен (AV) блок Mobitz тип II, трета степен AV блок, синоатриален блок или синдром на болния синусов възел, ако не носят пейсмейкър.

• Mayzent не се препоръчва при:

- Пациенти с някое от посочените по-долу заболявания. Лечението със сипонимод трябва да се обмисли при тези пациенти само ако очакваните ползи надвишават потенциалните рискове и трябва да се направи консултация с кардиолог, за да се назначи подходящо наблюдение. Препоръчва се наблюдение най-малко до следващия ден.
 - Удължаване на QTc интервала >500 msec
 - Тежка нелекувана сънна апнея
 - Анамнеза за симптоматична брадикардия
 - Анамнеза за рецидивиращ синкоп
 - Неконтролирана хипертония
 - Съпътстващо лечение с антиаритмични лекарства клас Ia (напр. хинидин, прокаинамид) или антиаритмични лекарства клас III, като блокери на калциевите канали (напр. верапамил, дилтиазем) и други лекарства (напр. ивабрадин или дигоксин), за които е известно, че понижават сърдечната честота

- Инфекции, включително реактивирана инфекция с варицела зостер, реактивиране на други вирусни инфекции, ПМЛ и други редки опортюнистични инфекции:
 - При пациентите на лечение със сипонимод е повишен рискът от инфекции, включително сериозни инфекции.
 - Преди да се започне лечение трябва да бъде предоставено неотдавна направено изследване на пълна кръвна картина (ПКК) (т.е. в рамките на последните 6 месеца или след спиране на предшестваща терапия). Препоръчват се също така оценки на ПКК 3 до 4 месеца след започване на лечението и поне веднъж годишно след това, както и в случай че има признаци на инфекция. Ако се потвърди абсолютен брой на лимфоцитите $<0,2 \times 10^9/l$, дозата трябва да се намали на 1 mg, тъй като по време на клиничните проучвания дозата на сипонимод е намалявана при пациенти с абсолютен брой на лимфоцитите $<0,2 \times 10^9/l$. Ако се потвърди абсолютен брой на лимфоцитите $<0,2 \times 10^9/l$ при пациенти, които вече получават сипонимод 1 mg, лечението със сипонимод трябва да се прекъсне, докато броят на лимфоцитите стане $0,6 \times 10^9/l$, след което може да се обмисли подновяване на лечението със сипонимод.
 - Преди да се започне лечението със сипонимод, трябва да се направи изследване за наличие на антитела към варицела зостер вирус (VZV) при пациентите без потвърдена от лекар анамнеза за прекарана варицела или без документация за проведен пълен курс на имунизация срещу VZV. Ако резултатът от изследването е отрицателен, препоръчва се имунизация, а стартирането на лечението със сипонимод трябва да се отложи за след 1 месец, за да може да се постигне пълен ефект от имунизацията.
 - Сипонимод е противопоказан при пациенти с имунодефицитен синдром.
 - Сипонимод е противопоказан при пациенти с анамнеза за прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия или криптококов менингит.
 - Не започвайте лечение със сипонимод при пациенти с тежка активна инфекция, докато инфекцията отmine.
 - Необходимо е повишено внимание, когато се прилагат съпътстващо антинеопластични, имуномодулиращи или имуносупресивни средства (включително кортикостероиди) поради риск от адитивни ефекти върху имунната система.
 - Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да съобщават на предписващия лекар за признаци и симптоми на инфекции, получени по време и до един месец след започване на лечение със сипонимод.
 - Наблюдавайте внимателно пациентите за признаци и симптоми на инфекции по време и след започване на лечение със сипонимод:
 - Трябва да се извърши незабавна диагностична оценка при пациенти със симптоми и признаци, съответстващи на енцефалит, менингит или менингоенцефалит; лечението със сипонимод трябва да се прекрати до отшумяване на симптомите; ако е диагностицирана инфекция, трябва да се започне подходящо лечение.
 - Случаи на херпес вирусна инфекция (включително случаи на менингит или менингоенцефалит, причинени от варицела зостер вирус) са възниквали по всяко време от лечението със сипонимод.
 - Съобщава се за случаи на криптококов менингит (КМ) при лечение със сипонимод.
 - Случаи на прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ) са съобщени при лечение с модулатори на S1P рецептора, включително сипонимод, както и при други терапии за множествена склероза. Лекарите трябва да бъдат внимателни за клинични симптоми или МРТ находки, предполагащи ПМЛ. Ако се подозира ПМЛ, лечението със сипонимод трябва да се прекъсне докато се изключи наличието на ПМЛ. Ако се потвърди ПМЛ, лечението със сипонимод трябва да се преустанови.

- Макулен едем:
 - Назначаване на офталмологичен преглед преди започване на лечението, както и контролни прегледи по време на лечението при пациенти с анамнеза за захарен диабет, увеит или подлежащо/съпътстващо заболяване на ретината.
 - Препоръчва се офталмологична оценка 3-4 месеца след започване на лечението със сипонимод.
 - Инструктиране на пациента да съобщава за зрителни нарушения по всяко време докато е на лечение със сипонимод.
 - Не започвайте лечение със сипонимод при пациенти с макулен едем, докато не се установи липсата му.

- Репродуктивна токсичност:
 - Употребата на сипонимод е противопоказана по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Жените трябва да бъдат информирани за възможни сериозни рискове за плода в случай на употреба на сипонимод по време на бременност или ако пациентка забременее, докато е на лечение с това лекарство.
 - Преди започване на лечението трябва да е налице отрицателен резултат от тест за бременност при жени с детероден потенциал.
 - Жените с детероден потенциал трябва да се консултират преди започване на лечение със сипонимод и редовно след това за сериозните рискове за плода, снабдени с Напомнящата карта във връзка с бременността.
 - Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция през периода на лечение със сипонимод и най-малко 10 дни след прекратяването му.
 - Лечението със сипонимод трябва да се спре най-малко 10 дни преди планирано забременяване. При спиране на сипонимод поради планирано забременяване трябва да се има предвид възможно възвръщане на активността на заболяването.
 - Консултирайте пациентката в случай на неочаквано забременяване.
 - Ако пациентка забременее, докато е на лечение със сипонимод, лечението трябва да бъде прекратено. Бременните жени трябва да бъдат предупредени относно възможния сериозен риск за плода и трябва да бъде извършен ултразвуков преглед.
 - В случай на бременност, възникнала през периода на лечение със сипонимод или в рамките на 10 дни след спиране на лечението, съобщете на Novartis като се обадите на номер [въведете местния телефонен номер] или посетите уебсайта [въведете URL], независимо дали събитието е нежелано.
 - Novartis е разработила програма „Интензивно наблюдение на случаите на бременност и изхода от тях” (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM), представляваща регистър, в който, чрез механизми за интензивно проследяване, се събира информация относно случаите на бременност при пациентки, приемали сипонимод непосредствено преди или по време на бременността си, и събитията при новородени 12 месеца след раждането.

- Други напомняния:
 - Направете изследване на функционалните чернодробни показатели преди започване на лечението със сипонимод. Ако по време на лечението със сипонимод пациентите развият симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция, назначете изследване на чернодробните ензими. Прекратете лечението, ако се потвърди значително чернодробно увреждане. Сипонимод е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).
 - Бъдете наблюдателни за кожни злокачествени образувания, докато се провежда лечението със сипонимод. Направете преглед на кожата преди започване на лечението и след това на всеки 6 до 12 месеца, като се вземе предвид клиничната преценка. При по-голяма продължителност на лечението трябва да се извършват обстойни прегледи на кожата. Пациентите трябва да бъдат насочени към дерматолог, ако бъдат открити съмнителни лезии. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не се излагат на слънце без защитни средства. На тези пациенти не трябва да се прилага съпътстващо лечение с фототерапия с UV-B лъчи или PUVA-фотохимиотерапия. Сипонимод е противопоказан при пациенти с активни злокачествени заболявания.
 - Ако пациентът развие каквито и да е неочаквани неврологични или психични признаци/симптоми или ускорено неврологично влошаване, незабавно трябва да се насрочи пълен физикален и неврологичен преглед и да се обмисли извършване на МРТ.
 - Трябва да се подходи с повишено внимание при пациенти в старческа възраст, страдащи от множество съпътстващи заболявания или напреднал стадий на заболяването/инвалидизацията (поради вероятно повишен риск от, например, инфекции, брадиаритмични събития по време на започване на лечението).
 - Ако лечението със сипонимод се преустанови, трябва да се вземе предвид вероятността от сериозно възобновяване на активността на заболяването.
 - На пациентите да се предостави Карта на пациента/ръководство за полагащия грижи за болния и Напомняща карта във връзка с бременност на жените с детероден потенциал.
 - Запознайте се с Кратката характеристика на продукта на Mayzent.

Карта на пациента/ръководство за полагащия грижи за болния:

Картата на пациента/ръководството за полагащия грижи за болния трябва да съдържа следните основни послания:

- Какво представлява Маузент и как действа.
- Какво е множествена склероза.
- Преди започване на лечението пациентите трябва да изчетат цялата листовка и трябва да запазят листовката, в случай че имат нужда отново да я прочетат по време на лечението.
- Колко е важно да се съобщават нежеланите реакции.
- Преди започване на лечението се взема ДНК проба от кръв или слюнка (натривка от букална лигавица) за определяне на генотипа по СУР2С9, с помощта на което ще се прецени подходящата доза сипонимод. В определени случаи може на пациента да не бъде назначено лечение със сипонимод, поради специфичен СУР2С9 генотип статус.
- 1 месец преди започване на лечението със сипонимод е необходимо извършването на имунизация срещу варицела, ако пациентът не е защитен срещу вируса.
- Сипонимод не се препоръчва при пациенти с определени сърдечни заболявания или които се лекуват съпътстващо с лекарства, за които е известно, че понижават сърдечната честота. Пациентите трябва да съобщават на всеки лекар, при който са на преглед, че се лекуват със сипонимод.
- При пациенти с определени сърдечни проблеми, преди започване на лечение със сипонимод, необходима е ЕКГ. Необходимо е наблюдение в клиника (включително ЕКГ) в рамките на 6 часа след прилагане на първата доза сипонимод на ден 1, ако пациентът има сърдечни проблеми. Информация, че може да е необходимо наблюдението да продължи до следващия ден, ако пациентът получи симптоми по време на първите 6 часа.
- Пациентите трябва да съобщават незабавно за симптоми, които са признак за ниска сърдечна честота (замаяност, световъртеж, гадене или сърцебиене) след прилагане на първата доза сипонимод и по време на периода на титриране.
- Преди започване на лечението пациентите трябва да предоставят скорошна пълна кръвна картина. Препоръчва се също така да се прави оценка на ПКК 3 до 4 месеца след започване на лечението и поне веднъж годишно след това, както и в случай че има признаци на инфекция.
- Признаците и симптомите на инфекция, по време на лечението със сипонимод и до един месец след неговия край, трябва незабавно да се съобщават на лекаря, назначил лечението, включително следното:
 - главоболие, придружено от скованост на врата, чувствителност към светлина, повишена температура, грипозни симптоми, гадене, обрив, херпес зостер и/или обърканост или гърчове (припадъци) (може да бъдат симптоми на менингит и/или енцефалит, причинен или от гъбична, или от вирусна инфекция);
 - симптоми като слабост, зрителни промени или нови/влошаващи се симптоми на МС (може да са симптоми на прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия [ПМЛ]).
- Пациентите трябва незабавно да съобщават за всички симптоми на нарушение на зрението на лекаря, назначил лечението, по време на лечението със сипонимод и до един месец след неговия край.
- Пациентите трябва да се свържат с лекаря, ако пропуснат доза през първите 6 дни от лечението или при 4, или повече последователни дни след започване на лечението със сипонимод. Лечението трябва да се възобнови с нова опаковка за титриране.
- Изследвания на чернодробните функционални показатели трябва да се направят преди започване на лечението и да се повтарят, ако има симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция.
- Пациентите трябва да съобщават на лекуващите лекари всякакви неочаквани неврологични или психични признаци/симптоми (като внезапно начало на силно главоболие, обърканост, припадъци и нарушение на зрението) или ускорено неврологично влошаване.

- Поради потенциалния тератогенен риск, свързан със сипонимод, жените с детероден потенциал трябва:
 - Да бъдат информирани от лекуващия лекар преди започване на лечението и редовно след това за сериозните рискове за плода и за противопоказанията при бременни и жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, снабдени с Напомнящата карта във връзка с бременност.
 - Да имат отрицателен тест за бременност преди започване на лечение със сипонимод, като тестовете трябва да се повтарят на подходящи интервали.
 - Да използват ефективна контрацепция по време на лечението със сипонимод и поне 10 дни след спирането му, за да избегнат забременяване поради риск от увреждане на плода.
 - Да съобщават незабавно на лекуващия лекар за всяка (планирана или непланирана) бременност по време на лечението и до 10 дни след прекратяване на лечението със сипонимод.
- Пациентите трябва да са информирани относно риска от злокачествени заболявания на кожата и за необходимостта от преглед на кожата в началото на лечението и след това, докато са на лечение със сипонимод. Пациентите трябва да избягват излагане на слънчева светлина без защита. Също така, пациентите не трябва да получават съпътстваща фототерапия с UV-B лъчи или PUVA-фотохимиотерапия. Пациентите трябва незабавно да информират своя лекар, ако забележат кожни възелчета (напр. лъскави, перлени възелчета), плаки или отворени рани, които не заздравяват със седмици. Симптомите на рак на кожата могат да включват необичаен растеж или промени на кожата (напр. необичайни бенки) с промяна на цвета, формата или размера, с течение на времето.
- След прекратяване на лечението с Mayzent, пациентите трябва незабавно да уведомят своя лекар, ако симптомите на заболяването им се влошат (напр. слабост или зрителни промени) или ако забележат някакви нови симптоми.
- Данни за контакт с лекаря, назначил лечението със сипонимод.

Напомняща карта във връзка с бременност за жени с детероден потенциал:

Напомнящата карта конкретно във връзка с бременността трябва да съдържа следните основни послания:

- Употребата на сипонимод е противопоказана по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.
- Лекарите ще провеждат консултация преди започване на лечението и редовно след това относно потенциалния тератогенен риск на сипонимод и необходимите действия за минимизиране на този риск.
- Пациентките ще бъдат информирани от своя лекар за необходимостта от ефективна контрацепция по време на лечението и 10 дни след прекратяване на лечението.
- Преди започване на лечението трябва да се направи тест за бременност и отрицателният резултат да се потвърди от лекаря. Тестът трябва да се повтаря на подходящи интервали.
- Пациентките трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение със сипонимод.
- Докато са на лечение, жените не трябва да забременяват. Ако една жена забременее или пожелае да забременее, лечението със сипонимод трябва да се прекрати. Ефективната контрацепция трябва да се поддържа най-малко 10 дни след прекратяване на лечението със сипонимод.
- Лекарите ще дават съвети в случай на бременност и ще оценяват резултата от всяка бременност.
- Пациентите трябва незабавно да информират лекаря си, ако има влошаване на множествената склероза след спиране на лечението със сипонимод.
- Жените, с експозиция на сипонимод по време на бременност да се насърчават да се присъединят към програмата за бременност с експозиция, която наблюдава резултатите при бременност (Интензивно наблюдение на случаите на бременност и изхода от тях, PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM).
- В случай на бременност, възникнала по време на лечението със сипонимод или в рамките на 10 дни след спирането му, за нея трябва незабавно да се съобщи на лекаря или на Novartis чрез обаждане на [въведете местния телефонен номер] или посещение на уебсайта [въведете URL], независимо дали събитието е нежелано.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки
сипонимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 0,25 mg сипонимод (под формата на фумарова киселина).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Опаковка за титриране
12 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1414/001
EU/1/19/1414/002
EU/1/19/1414/004

Опаковка за титриране с 12 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Mayzent 0,25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪТРЕШНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“, СЪДЪРЖАЩА БЛИСТЕР (опаковка за титриране с 12 филмирани таблетки по 0,25 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки
сипонимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 0,25 mg сипонимод (под формата на фумарова киселина).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Опаковка за титриране
12 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Вземайте таблетката(ите) по едно и също време всеки ден.

Начало

Ден 1

Ден 2

Ден 3

Ден 4

Ден 5

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1414/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (опаковки с по 84 и 120 филмирани таблетки по 0,25 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки
сипонимод

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mayzent 1 mg филмирани таблетки
сипонимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 1 mg сипонимод (под формата на фумарова киселина).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1414/007
EU/1/19/1414/008

28 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Mayzent 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mayzent 1 mg филмирани таблетки
сипонимод

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ПН
ВТ
СР
ЧТ
ПТ
СБ
НД
ПН
ВТ
СР
ЧТ
ПТ
СБ
НД

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mayzent 2 mg филмирани таблетки
сипонимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2 mg сипонимод (под формата на фумарова киселина).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1414/003
EU/1/19/1414/005
EU/1/19/1414/006

28 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Mayzent 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mayzent 2 mg филмирани таблетки
сипонимод

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ПН
ВТ
СР
ЧТ
ПТ
СБ
НД
ПН
ВТ
СР
ЧТ
ПТ
СБ
НД

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки
Mayzent 1 mg филмирани таблетки
Mayzent 2 mg филмирани таблетки
сипонимод (siponimod)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Mayzent и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mayzent
3. Как да приемате Mayzent
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Mayzent
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Mayzent и за какво се използва

Какво представлява Mayzent

Mayzent съдържа активното вещество сипонимод. Сипонимод принадлежи към група лекарства, наречени сфингозин-1-фосфат (S1P) рецепторни модулатори.

За какво се използва Mayzent

Mayzent се използва за лечение на възрастни с вторично прогресираща множествена склероза (ВПМС) с активно заболяване. За активно заболяване при ВПМС се счита, когато все още има наличие на пристъпи или когато резултатите от МРТ (магнитно-резонансна томография) покажат признаци на възпаление.

Как действа Mayzent

Mayzent помага да се защити централната нервна система (ЦНС) от атаките на собствената имунна система на организма. Прави го като:

- намалява способността на някои бели кръвни клетки (наречени лимфоцити) да се движат свободно в организма и
- възпира тези клетки да достигнат мозъка и гръбначния мозък.

Това намалява увреждането на нервите, причинено от ВПМС, в резултат на което Mayzent помага да се забавят ефектите от активността на заболяването (като влошаване на уврежданията, мозъчните лезии и пристъпите).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mayzent

Не приемайте Mayzent

- ако сте алергични към сипонимод, фъстъци, соя или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате имунодефицитен синдром;
- ако някога сте имали прогресираща многоогнишна левкоенцефалопатия или криптококов менингит;
- ако имате активно злокачествено заболяване;
- ако имате тежки чернодробни проблеми;
- ако през последните 6 месеца сте имали сърдечен инфаркт, нестабилна стенокардия, инсулт или някакъв вид сърдечна недостатъчност;
- ако имате някакъв вид неравномерен или нарушен сърдечен ритъм (аритмия) и нямате пейсмейкър;
- ако кръвните изследвания показват, че Вашият организъм не може да разгражда достатъчно добре лекарството, не трябва да го приемате (вижте точка „Кръвни изследвания преди и по време на лечението“);
- ако сте бременна или бихте могла да забременеете и не използвате ефективна контрацепция.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, **преди** да приемете Mayzent:

- ако имате инфекция или Вашата имунна система не функционира добре (например поради заболяване или лекарства, които потискат имунната система; вижте също „Други лекарства и Mayzent“);
- ако никога не сте боледували от варицела и не сте имунизирани срещу нея. Може да сте изложени на по-висок риск от възникване на усложнения, ако се разболеете от шарка по време на лечението с Mayzent. Вашият лекар може да Ви назначи ваксиниране срещу варицела преди започване на лечението;
- ако планирате имунизации. Вашият лекар ще Ви консултира относно това (вижте „Други лекарства и Mayzent“);
- ако някога сте имали или имате проблеми със зрението (по-специално заболяване, наречено макулен едем) или инфекция или възпаление на окото (увеит). Вашият лекар може да Ви назначи очен преглед преди започване на лечението и периодично докато сте на лечение. Mayzent може да предизвика оток на макулата (областта в окото, която Ви позволява да виждате формите, цветовете и детайлите), познат като макулен едем. Вероятността да получите макулен едем е по-голяма, ако преди това сте имали или ако някога сте имали увеит (възпаление на окото);
- ако имате диабет. Вероятността за развитие на макулен едем (вижте по-горе) е по-голяма при пациенти с диабет;
- ако някога сте имали някое от следните заболявания (дори ако получавате лечение за тях): тежко сърдечно заболяване, неправилен или неравномерен сърдечен ритъм (аритмия), инсулт или друго заболяване, свързано с кръвоносните съдове в мозъка, забавен сърдечен ритъм, прималяване, нарушения на сърдечния ритъм (установени чрез отклонения в ЕКГ);
- ако имате сериозни проблеми с дишането по време на сън (сънна апнея);
- ако имате високо кръвно налягане, което не може да се контролира с лекарства. Вашето кръвно налягане ще трябва да се проверява редовно по време на лечението;
- ако някога сте имали чернодробни проблеми. Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания, за да провери Вашата чернодробна функция преди да Ви предпише Mayzent;

- ако има възможност да забременеете, тъй като сипонимод може да причини увреждане на плода, когато се използва по време на бременност. Преди да започнете лечението, Вашият лекар ще Ви обясни риска и ще Ви помоли да направите тест за бременност, за да се увери, че не сте бременна. Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и до 10 дни след спирането му (вижте точка „Бременност, кърмене и фертилитет“).

Ако нещо от изброеното по-горе са отнася за Вас, информирайте Вашия лекар **преди** приема на Mauzent.

Бъдете внимателни за следното, докато приемате Mauzent

Ако имате нещо от описаното по-долу, докато приемате Mauzent, **информирайте незабавно Вашия лекар**, защото би могло да е сериозно:

- ако имате инфекция. Mauzent понижава броя на белите кръвни клетки. Белите кръвни клетки се борят с инфекциите, така че е възможно да се разболявате по-лесно от инфекциозни заболявания, докато приемате Mauzent (и в продължение на 3 до 4 седмици след като сте спрели приема). Те могат да са сериозни и е възможно дори да са животозастрашаващи;
- ако мислите, че Вашата множествена склероза (МС) се влошава или ако забележите нови или необичайни симптоми. Рядка мозъчна инфекция, наречена прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ) може да предизвика симптоми подобни на ВПМС. Тя може да възникне при пациенти, приемащи лекарства като Mauzent и други лекарства, използвани за лечение на МС;
- ако имате висока температура, усещате, че имате грип или имате главоболие, придружено от скованост във врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост. Това може да са симптоми на менингит и/или енцефалит, причинен от вирусна или гъбична инфекция (като криптококов менингит).
- ако имате промени в зрението, например ако центърът на Вашето зрително поле се замъгли или се появят сенки, ако се появят слепи петна в центъра на зрителното поле или имате проблеми да виждате цветовете или фините детайли. Това може да са симптоми на макулен едем. Може да не забележите никакви симптоми в ранните стадии на макуления едем, а той от своя страна може да предизвика някои симптоми, които са същите като при пристъп на МС (оптичен неврит). Вашият лекар може да Ви назначи очен преглед 3 или 4 месеца след започване на лечението и вероятно още веднъж по-нататък. Ако се потвърди наличието на макулен едем, Вашият лекар може да Ви посъветва да спрете лечението с Mauzent;
- ако имате симптоми като внезапна поява на силно главоболие, обърканост, гърчове и зрителни нарушения. Това може да са симптоми на заболяване, наречено синдром на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ);
- ако имате симптоми като необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, пожълтяване на кожата или на бялото на очите или необичайно тъмна урина. Това може да са симптоми на чернодробни проблеми.
- ако забележите някакви кожни възелчета (напр. лъскави, перлени възелчета), плаки или отворени рани, които не оздравяват със седмици.

Бавен сърдечен ритъм (брадикардия) и неправилен сърдечен ритъм

През първите дни от лечението Mauzent може да забави сърдечния ритъм (брадикардия). Може да не усетите нищо или да се почувствате замаяни или уморени. Може също така да е причина сърдечният Ви ритъм да стане неправилен в началото на лечението. Ако нещо подсказва, че може да сте изложени на по-висок риск да получите тези ефекти, Вашият лекар може да прецени да Ви проследява по-внимателно в началото на лечението, първо да Ви насочи към сърдечен специалист (кардиолог) или да прецени да не Ви предписва Mauzent.

Изследвания преди и по време на лечението

Скоростта, с която това лекарство се разгражда (метаболизира) в организма Ви, варира при отделните пациенти и поради тази причина различните хора се нуждаят от различни дози. Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания или изследване на слюнката преди започване на лечението, за да определи коя доза е подходяща за Вас. В редки случаи резултатът от тестовете може да покаже, че не трябва да приемате Mayzent.

• Кръвна картина

Търсеният ефект от лечението с Mayzent е да се намали количеството бели кръвни клетки в кръвта Ви. Това количество обикновено се нормализира в рамките на 3-4 седмици след спиране на лечението. Ако трябва да Ви бъдат направени кръвни изследвания, кажете на лекаря, че приемате Mayzent. В противен случай, за лекаря може да не е възможно да разбере резултатите от изследването, а за определени видове кръвни изследвания лекарят може да назначи вземане на повече кръв от обичайното.

Преди да започнете приема на Mayzent, Вашият лекар ще потвърди дали количеството бели кръвни клетки в кръвта Ви е достатъчно, като това изследване може да се повтаря периодично. В случай че нямате достатъчно бели кръвни клетки, Вашият лекар може да спре или да намали дозата на Mayzent.

Преди започване на лечението ще Ви се направят и кръвни изследвания, за да се провери колко добре работи Вашият черен дроб.

Рак на кожата

Съобщава се за рак на кожата при пациенти с МС, лекувани с Mayzent. Говорете веднага с Вашия лекар, ако забележите кожни възелчета (напр. лъскави перлени възелчета), плаки или отворени рани, които не оздравяват със седмици. Симптомите на рак на кожата могат да включват необичаен растеж или промени на кожната тъкан (напр. необичайни бенки) с промяна на цвета, формата или размера, с течение на времето. Преди да започнете да приемате Mayzent, се изисква кожен преглед, за да се провери дали имате някакви кожни възелчета. Също така Вашият лекар ще извършва редовни прегледи на кожата Ви по време на лечението с Mayzent. Ако се появят кожни проблеми, Вашият лекар може да Ви насочи към дерматолог, който след като Ви консултира може да реши, че е важно да бъдете редовно проследявани.

Излагане на слънце и защита срещу слънцето

Mayzent отслабва имунната система. Това може да повиша риска за развитие на рак на кожата. Трябва да ограничите излагането на слънце и UV лъчи като:

- носите подходящо защитно облекло;
- редовно нанасяте слънцезащитен крем с висок фактор на UV защита.

Влошаване на МС след спиране на лечението с Mayzent

Не спирайте приема на Mayzent и не променяйте Вашата доза без преди това да сте говорили с Вашия лекар.

Веднага кажете на Вашия лекар, ако смятате, че Вашата МС се е влошила след като сте спрели лечението с Mayzent (вижте „Ако сте спрели приема на Mayzent“ в точка 3).

Пациенти в старческа възраст (65 и повече години)

Липсва опит от лечението с Mayzent при пациенти в старческа възраст. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви притеснения.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като все още не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Mauzent

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Уверете се, че сте информирали Вашия лекар, ако приемате или Ви се прилага някое от следните лекарства или терапии:

- лекарства за неправилен сърдечен ритъм, като амиодарон, прокаинамид, хинидин или соталол. Вашият лекар може да прецени да не Ви предписва Mauzent, защото може да усилва ефекта върху неправилния сърдечен ритъм;
- лекарства, които забавят сърдечния ритъм, като верапамил или дилтиазем (които са от група лекарства, наречени калциеви антагонисти), дигоксин или ивабрадин. Вашият лекар може да Ви насочи към кардиолог, тъй като може да се наложи Вашите лекарства да бъдат променени, тъй като Mauzent може също да забави сърдечната честота през първите дни от лечението. Ако приемате бета блокер, като атенолол или пропранолол, Вашият лекар може да Ви накара временно да спрете лечението с бета блокер, докато достигнете пълната дневна доза Mauzent;
- лекарства, които повлияват имунната система, като химиотерапия, имunosупресори или други лекарства за лечение на МС. Вашият лекар може да Ви накара да спрете приема на тези лекарства, за да се избегне засиленото влияние върху имунната система;
- ваксини. Ако трябва да се ваксинирате, говорете първо с Вашия лекар. По време на лечението и в продължение на 4 седмици след спиране на лечението с Mauzent не трябва да Ви се прилагат определени видове ваксини (наречени живи атеноирирани ваксини), тъй като те могат да предизвикат инфекцията, от която би трябвало да предпазват (вижте точка 2);
- флуконазол и определени други лекарства могат да повишат нивата на Mauzent в кръвта и не се препоръчва да се взимат в комбинация с Mauzent. Вашият лекар ще Ви даде съвет за това;
- карбамазепин и определени други лекарства могат да понижат нивата на Mauzent в кръвта и по този начин могат да намалят ефекта му. Вашият лекар ще Ви даде съвет ако това се отнася за Вас;
- модафинил и определени други лекарства могат да понижат нивата на Mauzent в кръвта при определени пациенти и по този начин могат да намалят силата на действието му. Вашият лекар ще Ви даде съвет ако това се отнася за Вас;
- фототерапия с UV-лъчи или PUVA фотохимиотерапия. Терапия с UV-лъчи по време на лечение с Mauzent може да повиши риска за развитие на рак на кожата.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не използвайте Mauzent по време на бременност, ако правите опити за забременяване или ако сте жена, която може да забременее и не използвате ефективна контрацепция. В случай на употреба на Mauzent през бременността, съществува риск за увреждане на плода. Ако сте жена и бихте могла да забременеете, Вашият лекар ще Ви информира относно този риск преди да започнете лечението с Mauzent и ще Ви помоли да направите тест за бременност, за да се увери, че не сте бременна. Трябва да използвате ефективна контрацепция докато приемате Mauzent и в продължение на поне 10 дни след спиране на приема, за да избегнете забременяване. Попитайте Вашия лекар какви са надеждните методи за контрацепция.

Ако забременеете докато приемате Mauzent, информирайте Вашия лекар незабавно. Вашият лекар ще прецени да спре лечението (вижте „Ако сте спрели приема на Mauzent” в точка 3). Ще бъде проведено специализирано наблюдение преди раждането.

Не трябва да кърмите докато приемате Mauzent. Mauzent може да преминава в кърмата и съществува риск за сериозни нежелани ефекти за бебето.

Шофиране и работа с машини

Вашият лекар ще Ви каже дали Вашето заболяване Ви позволява да шофирате и да работите с машини безопасно. Не се очаква Mayzent да повлияе Вашата способност за шофиране и работа с машини, когато приемате редовната терапевтична доза. В началото на лечението е възможно на моменти да се чувствате замаяни. Следователно, в рамките на първия ден от лечението Ви с Mayzent, не трябва да шофирате или да работите с машини.

Mayzent съдържа лактоза и соев лецитин

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Не използвайте това лекарство, ако сте алергични към фъстъци или соя.

3. Как да приемате Mayzent

Лечението с Mayzent ще се наблюдава от лекар с опит в лечението на МС.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Колко Mayzent да приемате

Начало на лечението

Ще Ви бъде дадена опаковка за титриране, с която Вашата доза постепенно ще се повиши в рамките на 5 дни. Следвайте указанията върху опаковката (вижте също таблицата „Опаковка за титриране“).

Целта на фазата на титриране е да намали риска от странични ефекти върху сърцето при започване на лечението. Вашият лекар може да Ви следи внимателно в началото на лечението, ако сте изложени на риск сърдечният Ви ритъм да се забави или да стане неправилен.

Опаковка за титриране

Ден	Доза	Брой таблетки Mayzent 0,25 mg, които трябва да се приемат
Ден 1	0,25 mg	1 таблетка
Ден 2	0,25 mg	1 таблетка
Ден 3	0,5 mg	2 таблетки
Ден 4	0,75 mg	3 таблетки
Ден 5	1,25 mg	5 таблетки

На ден 6 ще преминете към Вашата редовна лечебна доза.

През първите 6 дни от лечението се препоръчва да приемате таблетките сутрин, със или без храна.

Поддържаща доза

Препоръчителната доза е 2 mg веднъж дневно (една таблетка от 2 mg Mayzent) със или без храна.

Вашият лекар може да Ви инструктира да приемате само 1 mg веднъж дневно (една таблетка Mayzent 1 mg или четири таблетки Mayzent 0,25 mg), ако направените преди започване на лечението кръвни изследвания покажат, че Вашето тяло разгражда Mayzent бавно (вижте „Изследвания преди и по време на лечението“). Ако това се отнася за Вас, имайте предвид, че все пак за Вас е безопасно да приемете пет таблетки по 0,25 mg на ден 5 от периода на титриране, както е посочено по-горе.

Mayzent е за перорално приложение. Приемайте таблетката с вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза Mayzent

Ако сте приели прекалено много таблетки Mayzent или ако сте приели погрешка първата таблетка от Вашата лечебна опаковка, вместо от опаковката за титриране, обадете се незабавно на Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да Ви постави под наблюдение.

Ако сте пропуснали да приемете Mayzent

През първите 6 дни от лечението, ако сте забравили да приемете своята доза един ден, обадете се на Вашия лекар, преди да приемете следващата доза. Вашият лекар ще трябва да Ви предпише нова опаковка за титриране. Ще трябва да започнете лечението отначало от ден 1.

Ако пропуснете една доза след като сте на редовната лечебна доза (от ден 7 нататък), вземете я веднага като си спомните. Ако почти е дошло време за Вашата следваща доза, прескочете пропуснатата доза и продължете според предписанието. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако забравите да приемате Mayzent в продължение на 4 или повече последователни дни, обадете се на Вашия лекар преди да приемете следващата доза. Вашият лекар ще трябва да Ви предпише нова опаковка за титриране и ще трябва да започнете лечението отначало от ден 1.

Ако сте спрели приема на Mayzent

Не спирайте приема на Mayzent или не променяйте дозата си без първо да сте говорили с Вашия лекар.

Mayzent остава в тялото до 10 дни след спиране на приема му. Броят на Вашите бели кръвни клетки (лимфоцити) може да остане нисък в продължение на 3 до 4 седмици след като сте спрели приема на Mayzent. Нежеланите реакции, описани в тази листовка все още могат да възникнат през този период (вижте „Възможни нежелани реакции“ в точка 4).

Ако трябва да започнете отново лечението с Mayzent повече от 4 дни след като сте спрели приема му, Вашият лекар ще Ви предпише нова опаковка за титриране и ще трябва да започнете лечението отначало от ден 1.

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако мислите, че Вашата МС се влошава след като сте спрели лечението с Mayzent.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Обрив с малки, съдържащи течност мехурчета, появяващи се върху зачервена кожа (симптоми на вирусна инфекция, наречена херпес зостер, която може да бъде тежка);
- Вид рак на кожата, наречен базалноклетъчен карцином (БКК), който често пъти изглежда като перлено възелче, въпреки че може да приеме и други форми;
- Висока температура, възпалено гърло и/или афти в устата поради инфекция (лимфопения);
- Гърчове, припадъци;
- Зрителни нарушения като сянка или сляпо петно в центъра на зрителното поле, замъглено зрение, проблеми да се виждат цветовете или детайли (симптоми на макулен едем, което е оток в областта на макулата на ретината в задната част на окото);
- Неправилен сърдечен ритъм (атриовентрикуларен блок);
- Забавен сърдечен ритъм (брадикардия).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Вид рак на кожата, наречен сквамозноклетъчен карцином, който може да изглежда като плътен червен възел, язва с коричка или нова язва върху съществуващ белег.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Мозъчна инфекция, наречена прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ). Симптомите на ПМЛ може да са подобни на тези на МС като слабост или зрителни промени, загуба на паметта, проблеми с мисленето или затруднено ходене.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Криптококови инфекции (вид гъбична инфекция) или вирусни инфекции (причинени от херпес или варицела зостер вирус), включително менингит и/или енцефалит със симптоми като главоболие, придружено от скованост във врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Ако получите някоя от тези реакции, **трябва да кажете на Вашия лекар незабавно.**

Други възможни нежелани реакции

Други нежелани реакции, включват изброените по-долу. Ако някоя от тези реакции стане по-тежка, **информирайте Вашия лекар или фармацевт.**

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие;
- високо кръвно налягане (хипертония), понякога със симптоми като главоболие и замаяност;
- резултати от кръвни изследвания, показващи повишени нива на чернодробните ензими.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- нови бенки;
- замаяност;
- неволно треперене на тялото (тремор);
- диария;
- гадене;
- болка в дланите или стъпалата;
- оточни длани, глезени, крака или стъпала (периферни отоци);
- слабост (астения);
- стойности на белодробните функционални показатели, показващи намалена функция.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Mauzent

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:”/“EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Mauzent

- Активно вещество: сипонимод.

Mauzent 0,25 mg филмирани таблетки

- Всяка таблетка съдържа 0,25 mg сипонимод (сипонимод-фумарова киселина).
- Други съставки:
Ядро на таблетката: лактоза монохидрат (вижте „Mauzent съдържа лактоза и соев лецитин“ в точка 2), микрокристална целулоза, кросповидон, глицеролов дибехенат, колоиден безводен силициев диоксид.
Филмово покритие: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), талк, соев лецитин (вижте „Mauzent съдържа лактоза и соев лецитин“ в точка 2), ксантанова гума.

Mayzent 1 mg филмирани таблетки

- Всяка таблетка съдържа 1 mg сипонимод (сипонимод-фумарова киселина).
- Други съставки:
Ядро на таблетката: лактоза монохидрат (вижте „Mayzent съдържа лактоза и соев лецитин“ в точка 2), микрокристална целулоза, кросповидон, глицеролов дибехенат, колоиден безводен силициев диоксид.
Филмово покритие: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), талк, соев лецитин (вижте „Mayzent съдържа лактоза и соев лецитин“ в точка 2), ксантанова гума.

Mayzent 2 mg филмирани таблетки

- Всяка таблетка съдържа 2 mg сипонимод (сипонимод-фумарова киселина).
- Други съставки:
Ядро на таблетката: лактоза монохидрат (вижте „Mayzent съдържа лактоза и соев лецитин“ в точка 2), микрокристална целулоза, кросповидон, глицеролов дибехенат, колоиден безводен силициев диоксид.
Филмово покритие: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), талк, соев лецитин (вижте „Mayzent съдържа лактоза и соев лецитин“ в точка 2), ксантанова гума.

Как изглежда Mayzent и какво съдържа опаковката

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки са бледочервени, кръгли филмирани таблетки с логото на компанията от едната страна и “Т” от другата страна.

Mayzent 1 mg филмирани таблетки са виолетово-бели, кръгли филмирани таблетки с логото на компанията от едната страна и “L” от другата страна.

Mayzent 2 mg филмирани таблетки са бледожълти, кръгли филмирани таблетки с логото на компанията от едната страна и “П” от другата страна.

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки се предлага в следните опаковки:

- Опаковка за титриране като картонена карта тип „портфейл“, съдържаща 12 таблетки и
- Опаковки, съдържащи 84 или 120 таблетки

Mayzent 1 mg филмирани таблетки се предлага в опаковки, съдържащи 28 или 98 таблетки.

Mayzent 2 mg филмирани таблетки се предлага в опаковки, съдържащи 14, 28 или 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>