

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mayzent 0,25 mg potahované tablety
Mayzent 1 mg potahované tablety
Mayzent 2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Mayzent 0,25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,25 mg siponimodu jako siponimod s kyselinou fumarovou.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 59,1 mg laktózy (jako monohydrát) a 0,092 mg sójového lecithinu.

Mayzent 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 mg siponimodu jako siponimod s kyselinou fumarovou.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 58,3 mg laktózy (jako monohydrát) a 0,092 mg sójového lecithinu.

Mayzent 2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg siponimodu jako siponimod s kyselinou fumarovou.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 57,3 mg laktózy (jako monohydrát) a 0,092 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Mayzent 0,25 mg potahované tablety

Světle červená, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami o průměru přibližně 6,1 mm, s logem společnosti na jedné straně a "T" na druhé straně.

Mayzent 1 mg potahované tablety

Fialově bílá, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami o průměru přibližně 6,1 mm, s logem společnosti na jedné straně a "L" na druhé straně.

Mayzent 2 mg potahované tablety

Světle žlutá, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami o průměru přibližně 6,1 mm, s logem společnosti na jedné straně a "II" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Mayzent je indikován k léčbě dospělých pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (SPMS) s aktivním onemocněním doloženým relapsy nebo zánětlivou aktivitou pomocí zobrazovacích metod (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu siponimodem má zahájit a dozorovat lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě roztroušené sklerózy.

Před zahájením léčby musí být u pacienta zjištěn genotyp CYP2C9 kvůli zjištění typu metabolizéra CYP2C9 (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Pacienti s genotypem CYP2C9*3*3 nesmí siponimod užívat (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Dávkování

Zahájení léčby

Léčbu je nutné zahájit titračním balením, iniciace trvá 5 dní. Léčba začíná dávkou 0,25 mg jednou denně ve dnech 1 a 2, následovaná dávkou 0,5 mg v den 3, 0,75 mg v den 4, a 1,25 mg v den 5, aby bylo u pacienta dosaženo předepsané udržovací dávky siponimodu počínaje dnem 6 (viz tabulka 1).

Během prvních 6 dnů zahájení léčby je nutné užít doporučenou denní dávku jednou denně ráno s jídlem nebo nalačno.

Tabulka 1 Režim titrace dávky pro dosažení udržovací dávky

Titrace	Titrační dávka	Titrační režim	Dávka
Den 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	TITRACE
Den 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Den 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Den 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Den 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Den 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	UDRŽOVACÍ
¹ U pacientů s genotypem CYP2C9*2*3 nebo *1*3 je doporučená udržovací dávka 1 mg denně (1 x 1 mg nebo 4 x 0,25 mg) (viz výše a body 4.4 a 5.2). Dodatečná expozice dávkou 0,25 mg v den 5 neohrožuje bezpečnost pacienta.			

Pokračování léčby

U pacientů s genotypem CYP2C9*2*3 nebo *1*3 je doporučená udržovací dávka 1 mg (viz body 4.4 a 5.2).

Doporučená udržovací dávka siponimodu u pacientů s ostatními genotypy CYP2C9 je 2 mg.

Přípravek Mayzent se užívá jednou denně.

Zapomenutá dávka(y) během zahájení léčby

Pokud během prvních 6 dnů léčby pacient zapomene užít denní titrační dávku, je nutné znovu zahájit léčbu novým titračním balením.

Zapomenutá dávka po dni 6

Pokud dojde k vynechání dávky, je nutné užít předepsanou dávku v následující plánovanou dobu, následující dávka se nesmí zdvojnásobovat.

Znovuzahájení udržovací léčby po předchozím přerušení

Pokud jsou během udržovací léčby vynechány 4 nebo více po sobě jdoucí denní dávky, je nutné léčbu siponimodem znovuzahájit s novým titračním balením.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Siponimod nebyl studován u pacientů ve věku 65 a více let. Klinické studie zahrnovaly pacienty do věku 61 let. Siponimod má být užit s opatrností u starších osob vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Na základě klinicko-farmakologických studií není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Siponimod nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz bod 4.3). Ačkoliv u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky, je třeba dbát opatrnosti při zahájení léčby u těchto pacientů (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost siponimodu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání. Siponimod se užívá s jídlem nebo nalačno.

Potahované tablety je nutné polykat celé a zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na arašidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Syndrom imunodeficiency.
- Progresivní multifokální leukoencefalopatie nebo kryptokoková meningitida v anamnéze.
- Aktivní maligní onemocnění.
- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C).
- Pacienti, kteří prodělali během předchozích 6 měsíců infarkt myokardu (IM), nestabilní anginu pectoris, iktus/transitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci), nebo srdeční selhání třídy III/IV dle New York Heart Association (NYHA) (viz bod 4.4).
- Pacienti s atrioventrikulární (AV) bloádou druhého stupně Mobitz II, AV bloádou třetího stupně, sino-atriální srdeční bloádou nebo sick-sinus syndromem v anamnéze, pokud nemají kardiostimulátor (viz bod 4.4).
- Pacienti homozygotní pro genotyp CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (slabí metabolizéři).
- Během těhotenství nebo u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

Riziko infekcí

Klíčovým farmakodynamickým účinkem siponimodu je na dávce závislé snížení počtu periferních lymfocytů na 20 - 30 % výchozích hodnot. To je způsobeno reverzibilní sekvestrací lymfocytů v lymfoidních tkáních (viz bod 5.1).

Účinky siponimodu na imunitní systém mohou zvýšit riziko infekcí (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby má být k dispozici aktuální kompletní krevní obraz (provedený v průběhu posledních 6 měsíců nebo po přerušení předchozí léčby). Je doporučeno kontrolovat krevní obraz 3 až 4 měsíce po zahájení léčby a poté alespoň jednou ročně, a v případě známek infekce. Absolutní počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$, je-li potvrzen, musí vést ke snížení dávky na 1 mg, protože v klinických studiích byla dávka siponimodu u pacientů s absolutním počtem lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$ snížena. Potvrzený absolutní počet lymfocytů $<0,2 \times 10^9/l$ u pacienta již užívajícího siponimod 1 mg musí vést k přerušení léčby siponimodem, dokud nebude dosažena hladina $0,6 \times 10^9/l$, kdy je možné začít uvažovat o znovuzahájení léčby siponimodem.

Zahájení léčby je třeba u pacientů se závažnou aktivní infekcí odložit až do jejího vyřešení. Vzhledem k reziduálním farmakodynamickým účinkům, jako je snížení počtu periferních lymfocytů, které mohou přetrvávat po dobu 3 až 4 týdnů po přerušení léčby, sledování možných příznaků infekce musí během tohoto období pokračovat (viz níže bod „Ukončení léčby siponimodem“).

Pacienti musí být poučeni, aby hlásili neprodleně příznaky infekce svému lékaři. U pacientů s příznaky infekce během léčby je třeba používat účinné diagnostické a léčebné postupy. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je třeba zvážit přerušení léčby siponimodem.

U siponimodu byly hlášeny případy kryptokokové meningitidy (CM). Pacienti se známkami a příznaky odpovídajícími CM mají být neprodleně diagnosticky vyšetřeni. Do vyloučení CM musí být léčba siponimodem přerušena. Pokud je diagnostikována CM, je nutné zahájit odpovídající léčbu.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) byly hlášeny u siponimodu (viz bod 4.8). Lékaři musí věnovat pozornost klinickým příznakům nebo nálezům na magnetické rezonanci (MRI) naznačujícím možnost PML. Pokud existuje podezření na PML, musí být do vyloučení PML léčba siponimodem přerušena. Pokud je PML potvrzena, léčba siponimodem musí být ukončena.

U pacientů léčených modulatory receptoru sfingosin-1-fosfátu (S1P), včetně siponimodu, u nichž se vyvinula PML a kteří následně léčbu ukončili, byl hlášen imunorekonstituční zánětlivý syndrom (IRIS). IRIS se projevuje zhoršením klinického stavu pacienta, které může být rychlé, může vést k závažným neurologickým komplikacím nebo úmrtí, a je často spojeno s charakteristickými změnami na MRI. Doba do nástupu IRIS u pacientů s PML byla obvykle týdny až měsíce po vysazení modulatoru receptoru S1P. Musí být provedeno monitorování rozvoje IRIS a vhodná léčba souvisejícího zánětu.

Herpetická virová infekce

Případy herpetické virové infekce (včetně případů meningitidy nebo meningoencefalitidy způsobené virem *varicella zoster* [VZV]) se vyskytly při užívání siponimodu kdykoliv v průběhu léčby. Pokud se objeví herpetická meningitida nebo meningoencefalitida, musí být léčba siponimodem přerušena a je nutné nasadit vhodnou léčbu příslušné infekce. Pacienti bez lékařem potvrzené anamnézy planých neštovic nebo zdokumentované úplné vakcinace proti VZV mají být před zahájením terapie siponimodem vyšetřeni na přítomnost protilátek proti VZV (viz níže bod „Vakcinace“).

Vakcinace

U pacientů bez protilátek je doporučena před zahájením léčby siponimodem úplná vakcinace varicellovou vakcínou, přičemž zahájení léčby má být odloženo o 1 měsíc, aby se mohl vyvinout plný účinek vakcinace (viz bod 4.8).

Je nutné se vyvarovat vakcinace živými oslabenými vakcínami, pokud pacienti užívají siponimod a po dobu 4 týdnů od ukončení léčby (viz bod 4.5).

Jiné typy vakcín mohou být méně účinné, pokud je vakcína podána během léčby siponimodem (viz bod 4.5). Doporučuje se přerušit léčbu 1 týden před plánovanou vakcinací a nezahajovat ji dříve než 4 týdny po vakcinaci. Při přerušení léčby siponimodem kvůli očkování je třeba zvážit možný návrat aktivity onemocnění (viz níže „Ukončení léčby siponimodem“).

Souběžná léčba cytostatiky, imunomodulátory nebo imunosupresivy

Souběžné podávání cytostatik, imunomodulátorů nebo imunosupresiv (včetně kortikosteroidů) vyžaduje opatrnost kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém během takové léčby (viz bod 4.5).

Makulární edém

Makulární edém se zrakovými příznaky nebo bez nich byl častěji hlášen u siponimodu (1,8 %) než u placebo (0,2 %) v klinickém hodnocení fáze III (viz bod 4.8). Většina případů se objevila v prvních 3 - 4 měsících léčby. Po 3 - 4 měsících od zahájení léčby se proto doporučuje oční vyšetření. Protože se případy makulárního edému objevily též při dlouhodobé léčbě, pacient musí hlásit zrakové potíže kdykoliv v průběhu léčby siponimodem a doporučuje se provést vyšetření očního pozadí, včetně makuly.

Léčba siponimodem nemá být do vyřešení stavu zahajována u pacientů s makulárním edémem.

Při léčbě siponimodem je nutná obezřetnost u pacientů s diabetes mellitus v anamnéze, uveitidou nebo základní/ souběžnou chorobou sítnice kvůli možnému zvýšení rizika makulárního edému (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby tyto pacienti podstoupili před zahájením léčby oční vyšetření a následná kontrolní vyšetření během léčby siponimodem kvůli detekci makulárního edému.

Pokračování léčby siponimodem u pacientů s makulárním edémem nebylo hodnoceno. Pokud se u pacienta objeví makulární edém, doporučuje se léčbu siponimodem přerušit. Při rozhodování, zda léčba siponimodem má nebo nemá být znovu zahájena po vyřešení makulárního edému, je třeba vzít v úvahu možné přínosy a rizika pro každého jednotlivého pacienta.

Bradyarytmie

Zahájení léčby siponimodem vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno se zpomalením atrioventrikulárního vedení (viz body 4.8 a 5.1). Z tohoto důvodu se na začátku léčby použije titrační schéma k dosažení udržovací dávky v den 6 (viz bod 4.2).

Pokles srdeční frekvence po první titrační dávce začíná během jedné hodiny a pokles v den 1 je nejvyšší po dobu přibližně 3-4 hodin. Při pokračování titrace pokles srdeční frekvence přetrvává v následujících dnech, přičemž maximální pokles vzhledem ke dni 1 (výchozí hodnota) je dosažen ve dnech 5 až 6. Největší denní pokles po podání dávky v absolutním hodinovém průměru srdeční frekvence je pozorován v den 1, s tepovou frekvencí klesající v průměru o 5 až 6 tepů za minutu. Pokles po podání dávky je v následujících dnech méně výrazný. Při pokračujícím podávání srdeční frekvence začíná stoupat po dni 6 a dosahuje úrovně placebo během 10 dnů od zahájení léčby.

Srdeční frekvence pod 40 tepů/min byla pozorována jen vzácně. Zpomalení atrioventrikulárního vedení se ve většině případů projevilo jako atrioventrikulární (AV) blokáda prvního stupně (prodloužený PR interval na elektrokardiogramu). V klinických studiích byly pozorovány AV blokády druhého stupně, obvykle typu Mobitz I (Wenckebach) u méně než 1,7 % pacientů v době zahájení léčby.

Většina bradyarytmických příhod nebo zpomalení atrioventrikulárního vedení byla asymptomatická, přechodná a vymizela během 24 hodin a nevyžadovala ukončení léčby. Pokud by se po podání dávky objevily příznaky (závratě, nekardiální bolest na hrudi a bolest hlavy), má být zahájena vhodná klinická léčba a sledování má pokračovat, dokud příznaky nevymizí. V případě potřeby lze pokles srdeční frekvence vyvolaný siponimodem zvrátit parenterálními dávkami atropinu nebo isoprenalinu.

Doporučení pro zahájení léčby u pacientů s určitými již existujícími srdečními stavy

Z preventivních důvodů mají být pacienti s následujícími srdečními stavy sledováni po dobu 6 hodin po první dávce siponimodu kvůli známkám a příznakům bradykardie (viz též bod 4.3):

- sinusová bradykardie (srdeční puls <55 tepů za min),
- AV blokáda prvního nebo druhého stupně [Mobitz I] v anamnéze,
- infarkt myokardu v anamnéze,
- srdeční selhání v anamnéze (pacienti s NYHA třídy I a II).

U těchto pacientů se doporučuje natočit elektrokardiogram (EKG) před podáním dávky a na konci období sledování. Pokud se po podání dávky objeví příznaky bradyarytmie nebo s vodivostí související příznaky nebo pokud se na EKG 6 hodin po podání dávky objeví nový nástup AV blokády druhého nebo vyššího stupně nebo QTc ≥ 500 ms, je třeba zahájit odpovídající léčbu a pokračovat ve sledování až do vymizení příznaků/nálezů. Pokud je nutná farmakologická intervence, má sledování pokračovat přes noc a 6hodinové sledování má být opakováno po druhé dávce.

Kvůli riziku závažných poruch srdečního rytmu nebo významné bradykardie **nemá být siponimod užíván** u pacientů s:

- symptomatickou bradykardií nebo rekurentní synkopou v anamnéze,
- nekontrolovanou hypertenzí, nebo
- těžkou neléčenou spánkovou apnoí.

U těchto pacientů má být léčba siponimodem zvážena pouze tehdy, pokud očekávané přínosy převažují nad potenciálními riziky a před zahájením léčby je nezbytná konzultace s kardiologem kvůli určení odpovídajícího způsobu monitorování.

Podrobná QT studie neprokázala žádný významný přímý účinek na prodloužení QT intervalu a siponimod není spojen s arytmogenním potenciálem souvisejícím s prodloužením QT intervalu. Zahájení léčby může mít za následek snížení srdeční frekvence a nepřímé prodloužení QT intervalu během titrační fáze. Siponimod nebyl studován u pacientů s významným prodloužením QT intervalu (QTc >500 ms) nebo u pacientů léčených přípravky prodlužujícími QT interval. Pokud je zvažována léčba siponimodem u pacientů s již existujícím významným prodloužením QT intervalu nebo u těch, kteří již jsou léčeni léčivými přípravky prodlužujícími QT interval se známými arytmogenními vlastnostmi, je před zahájením léčby nezbytná konzultace s kardiologem kvůli určení vhodného způsobu monitorování při zahájení léčby.

Siponimod nebyl studován u pacientů s arytmiemi vyžadujícími léčbu antiarytmiky třídy Ia (např. chinidinem, prokainamidem) nebo třídy III (např. amiodaronem, sotalolem). Antiarytmika tříd Ia a III jsou spojena s případy torsade de pointes u pacientů s bradykardií. Protože zahájení léčby vede ke snížení srdeční frekvence, siponimod nemá být během zahájení léčby užíván současně s těmito léčivými přípravky.

Existují pouze omezené zkušenosti u pacientů současně léčených blokátory vápníkových kanálů, snižujícími srdeční frekvenci (např. verapamilem nebo diltiazemem) nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci (např. ivabradinem, digoxinem), protože tyto léčivé přípravky nebyly studovány u pacientů léčených siponimodem v klinických studiích. Současné podání těchto látek při zahájení léčby může být spojeno se závažnou bradykardií a srdeční blokádou. Kvůli možným aditivním účinkům na srdeční frekvenci nemá být léčba siponimodem zahájena u pacientů, kteří jsou již léčeni těmito látkami (viz též bod 4.5). U těchto pacientů je možné uvažovat o léčbě siponimodem pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převyší možná rizika.

Pokud se uvažuje o léčbě některou výše uvedenou léčivou látkou během zahájení léčby siponimodem, je nezbytná konzultace s kardiologem kvůli převedení na léčivý přípravek nesnižující srdeční frekvenci nebo kvůli určení odpovídajícího způsobu monitorování při zahájení léčby.

Bradyarytmogení účinek je výraznější, pokud je siponimod užíván současně s betablokátory. U pacientů užívajících stabilní dávky betablokátorů je před zahájením léčby nutné vzít v úvahu klidovou srdeční frekvenci. Pokud je při chronické léčbě betablokátory klidová srdeční frekvence >50 tepů/min, je možné zahájit léčbu siponimodem. Pokud je klidová srdeční frekvence ≤ 50 tepů/min, je nutné betablokátor vysadit do dosažení srdeční frekvence >50 tepů/min. Poté je možné zahájit léčbu siponimodem a léčbu betablokátozem lze znovuzahájit po titraci siponimodu na cílovou udržovací dávku (viz bod 4.5).

Jaterní funkce

Před zahájením léčby siponimodem mají být k dispozici aktuální hodnoty aminotransferáz a bilirubinu (tj. z posledních 6 měsíců).

V klinické studii fáze III se u 5,6 % pacientů léčených siponimodem dávkou 2 mg objevily zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) na 3násobek horní hranice normálu (ULN) ve srovnání s 1,5 % pacientů užívajících placebo (viz bod 4.8). V klinických studiích byla léčba přerušena, pokud zvýšení přesáhlo 3násobek a pacienti vykazovali příznaky vztahující se k funkci jater nebo pokud zvýšení přesáhlo 5násobek. V klinické studii fáze III splňovalo jedno z těchto kritérií 1 % přerušení.

U pacientů, u kterých se rozvinou příznaky ukazující na jaterní poškození, mají být zkontrolovány hladiny jaterních enzymů a siponimod má být vysazen, pokud se potvrdí významné poškození jater. Pokračování v léčbě bude záviset na tom, zda se zjistí jiná příčina poškození jater či nikoliv, a na přínosech znovuzahájení léčby pro pacienta v porovnání s riziky opakování jaterního poškození.

I když nejsou dostupné žádné údaje, které by potvrzovaly, že pacienti s již dříve existujícím onemocněním jater mají zvýšené riziko vývoje zvýšených hodnot jaterních funkčních testů při užívání siponimodu, je u pacientů s anamnézou významného onemocnění jater nutná opatrnost.

Kožní neoplazmata

Bazaliom (BCC) a další kožní novotvary, včetně spinocelulárního karcinomu (SCC) a maligního melanomu byly hlášeny u pacientů užívajících siponimod, zejména u pacientů s delší dobou léčby (viz bod 4.8).

U všech pacientů se doporučuje při zahájení léčby vyšetření kůže a poté každých 6 až 12 měsíců s přihlédnutím ke klinickému posouzení. Při delším trvání léčby musí být prováděna pečlivá kožní vyšetření. Pacienti mají být upozorněni, aby okamžitě hlásili jakékoli podezřelé kožní léze svému lékaři. Pacienty léčené siponimodem je nutné varovat před expozicí slunečnímu světlu bez ochranných prostředků. Tito pacienti nesmí být současně léčeni fototerapií UV-B světlem nebo fotochemoterapií PUVA.

Neočekávané neurologické nebo psychiatrické příznaky/známky

Vzácné případy posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES) byly hlášeny u jiného modulatoru receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P). Takové případy nebyly v rámci klinického vývoje siponimodu hlášeny. Pokud se však u pacienta léčeného siponimodem objeví jakékoli neočekávané neurologické nebo psychiatrické známky/příznaky (např. poruchy kognitivních funkcí, změny chování, kortikální zrakové poruchy nebo jiné neurologické kortikální známky/příznaky nebo jakékoli známky/příznaky naznačující zvýšení intrakraniálního tlaku) nebo zrychlené neurologické zhoršení stavu, je nutné neprodleně fyzikální a neurologické vyšetření a zvážit vyšetření MRI.

Předchozí léčba imunosupresivy nebo imunomodulátory

Při převádění z jiných chorobu modifikujících léků je nutné zvážit eliminační poločas a mechanismus působení těchto látek, aby se zabránilo aditivním účinkům na imunitu za současné minimalizace rizika reaktivace choroby. Před zahájením léčby siponimodem se doporučuje zkontrolovat krevní obraz kvůli zjištění, zda vliv předchozí léčby na imunitu (tj. cytopenie) již odezněl.

Vzhledem k charakteristice a trvání imunosupresivních účinků alemtuzumabu popsaných v jeho informaci o přípravku, se po předchozí léčbě alemtuzumabem nedoporučuje zahajovat léčbu siponimodem.

Léčbu siponimodem lze většinou zahájit bezprostředně po vysazení interferonu beta nebo glatiramer-acetátu.

Účinky na krevní tlak

Pacienti s hypertenzí, která není kontrolována léčivými přípravky, byli vyloučeni z účasti v klinických studiích, a pokud jsou pacienti s nekontrolovanou hypertenzí léčeni siponimodem, je třeba jim věnovat zvláštní pozornost.

V klinické studii fáze III u pacientů se SPMS byla hypertenze mnohem častěji hlášena u pacientů léčených siponimodem (12,6 %) než u placebo (9,0 %). Léčba siponimodem měla za následek zvýšení systolického a diastolického krevního tlaku pozorované krátce po zahájení léčby, dosahující maxima po přibližně 6 měsících léčby (systolický tlak 3 mmHg, diastolický tlak 1,2 mmHg) a poté se stabilizovalo. Účinek přetrvával s pokračující léčbou.

Krevní tlak má být během léčby siponimodem pravidelně monitorován.

Genotyp CYP2C9

Před zahájením léčby siponimodem musí být u pacientů zjištěn genotyp CYP2C9 kvůli zjištění typu metabolizéra CYP2C9 (viz bod 4.2). Pacienti homozygotní pro CYP2C9*3 (genotyp CYP2C9*3*3: přibližně 0,3 až 0,4 % populace) nesmí být siponimodem léčeni. Užití siponimodu u těchto pacientů vede k podstatně zvýšeným plazmatickým hladinám siponimodu. Doporučená udržovací dávka je 1 mg denně u pacientů s genotypem CYP2C9*2*3 (1,4-1,7 % populace) a s genotypem *1*3 (9-12 % populace) kvůli vyloučení zvýšené expozice siponimodu (viz body 4.2 a 5.2).

Ženy ve fertilním věku

Vzhledem k riziku pro plod je siponimod kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby musí být ženy ve fertilním věku informovány o riziku pro plod, musí mít negativní těhotenský test a musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně 10 dní po ukončení léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Ukončení léčby siponimodem

Po přerušení léčby jiným modulátorem S1P receptoru byly vzácně pozorovány závažné exacerbace onemocnění, včetně návratu aktivity onemocnění. Má být zvážena možnost závažné exacerbace po ukončení léčby siponimodem. Po přerušení léčby siponimodem mají být pacienti sledováni kvůli odpovídajícím příznakům možné závažné exacerbace nebo návratu vysoké aktivity onemocnění a v případě potřeby má být zahájena odpovídající léčba.

Po ukončení léčby siponimodem zůstává siponimid v krvi až 10 dnů. Zahájení jiné léčby během tohoto období povede k současné expozici siponimodu.

Po ukončení léčby siponimodem v případě výskytu PML se doporučuje sledovat pacienty z hlediska rozvoje imunorekonstitučního zánětlivého syndromu (PML-IRIS) (viz „Progresivní multifokální leukoencefalopatie“ výše).

U většiny pacientů s SPMS (90 %) se počet lymfocytů vrací k normálu během 10 dnů od vysazení terapie. Nicméně reziduální farmakodynamické účinky, jako je vliv na snížení počtu periferních lymfocytů, mohou přetrvávat až 3-4 týdny po poslední dávce. Použití imunosupresiv během tohoto období může vést k aditivnímu účinku na imunitní systém, a proto je na místě opatrnost po dobu 3 až 4 týdnů od poslední dávky.

Interference s hematologickými testy

Protože siponimod snižuje počet periferních lymfocytů v krvi redistribucí do sekundárních lymfoidních orgánů, počty periferních lymfocytů nelze u pacientů léčených siponimodem použít k hodnocení populace lymfocytů. Laboratorní vyšetření zahrnující použití cirkulujících mononukleárů vyžadují větší objem krve vzhledem ke sníženému počtu cirkulujících lymfocytů.

Pomocné látky

Tablety obsahují sójový lecithin. Pacienti s hypersenzitivitou na arašidy nebo sóju nesmí přípravek Mayzent užívat (viz bod 4.3).

Tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cytostatika, imunomodulátory nebo imunosupresiva

Siponimod nebyl studován v kombinaci s cytostatiky, imunomodulátory nebo imunosupresivy. Během současného podávání je nutná opatrnost kvůli k riziku aditivních účinků na imunitní systém během takové léčby a v týdnech po ukončení podávání kteréhokoli z těchto přípravků (viz bod 4.4).

Vzhledem k charakteristice a trvání imunosupresivních účinků alemtuzumabu popsanych v jeho informaci o přípravku se po přechodu léčbě alemtuzumabem nedoporučuje zahajovat léčbu siponimodem, pokud prospěch z léčby jasně nevyváží riziko pro jednotlivého pacienta (viz bod 4.4).

Antiarytmika, přípravky prodlužující QT interval, přípravky snižující srdeční frekvenci

Během zahájení léčby siponimodem nemají být užívána současně antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol), přípravky prodlužující QT interval se známými arytmogenními vlastnostmi, blokátory vápníkových kanálů snižující srdeční frekvenci (např. verapamil nebo diltiazem) nebo další látky, které mohou snižovat srdeční frekvenci (např. ivabradin nebo digoxin) kvůli možným aditivním účinkům na srdeční frekvenci (viz bod 4.4). O použití těchto léčivých přípravků společně se siponimodem nejsou k dispozici žádné údaje. Současné použití těchto látek během zahájení léčby může být spojeno s těžkou bradykardií a srdeční bloádou. Vzhledem k možnému aditivnímu účinku na srdeční frekvenci nemá být léčba siponimodem obecně zahájena u pacientů současně léčených těmito látkami (viz bod 4.4). Pokud se uvažuje o léčbě siponimodem, je nezbytná konzultace s kardiologem kvůli převedení na léčivé přípravky nesnižující srdeční frekvenci nebo kvůli určení vhodného způsobu monitorování při zahájení léčby.

Betablokátory

Při zahajování léčby siponimodem u pacientů léčených betablokátory je nutná opatrnost kvůli aditivním účinkům na snížení srdeční frekvence (viz bod 4.4). Léčba betablokátory může být zahájena u pacientů léčených stálou udržovací dávkou siponimodu.

Negativně chronotropní účinek současného podávání siponimodu a propranololu byl zkoumán ve speciální farmakodynamické/bezpečnostní studii. Přidání propranololu k siponimodu ve farmakokinetickém/farmakodynamickém ustáleném stavu vykazovalo méně výrazné negativně chronotropní účinky (méně než aditivní) v porovnání s přidáním siponimodu k propranololu ve farmakokinetickém/farmakodynamickém ustáleném stavu (aditivní HR účinek).

Vakcinace

Použití živých atenuovaných vakcín může vést k riziku infekce, a je proto třeba se mu během léčby siponimodem a po dobu 4 týdnů po jejím ukončení vyhnout (viz bod 4.4).

Během léčby siponimodem a až 4 týdny po ní může být vakcinace méně účinná. Účinnost vakcinace není považována za ohroženou, pokud je léčba siponimodem pozastavena v období 1 týden před očkováním a až do 4 týdnů po očkování. Ve specializované studii fáze I se zdravými dobrovolníky vykazovala vakcinace proti chřipce při současné léčbě siponimodem nebo při kratším přerušení léčby (od 10 dnů před do 14 dnů po vakcinaci) nižší míru odpovědi (přibližně o 15 % až 30 % nižší) v porovnání s placebem, zatímco účinnost vakcinace PPV 23 nebyla současnou léčbou siponimodem ovlivněna (viz bod 4.4).

Potenciální účinek jiných přípravků na farmakokinetiku siponimodu

Siponimod je metabolizován primárně cytochromem P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) a v menším rozsahu cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %). CYP2C9 je polymorfní enzym a předpokládá se, že výsledek lékové interakce (DDI) v přítomnosti inhibitorů nebo induktorů CYP3A nebo CYP2C9 závisí na genotypu CYP2C9.

Inhibitory CYP2C9 a CYP3A4

Vzhledem k významnému zvýšení expozice siponimodu se nedoporučuje současné užívání siponimodu a léčivých přípravků, které způsobují středně silnou inhibici CYP2C9 a středně silnou nebo silnou inhibici CYP3A4. Tento souběžný lékový režim se může skládat ze středně silného duálního inhibitoru CYP2C9/CYP3A4 (např. flukonazol) nebo středně silného CYP2C9 inhibitoru v kombinaci se samostatným středně silným nebo silným inhibitorem CYP3A4.

Současné podání flukonazolu (středně silný CYP2C9/duální CYP3A4 inhibitor) 200 mg denně v ustáleném stavu a jednorázové dávky siponimodu 4 mg zdravým dobrovolníkům s genotypem CYP2C9*1*1 vedlo k 2násobnému zvýšení AUC siponimodu. Podle vyhodnocení interakčního potenciálu s použitím fyziologicky založeného farmakokinetického modelování (PBPK) se předpokládá nejvýše 2násobné zvýšení AUC siponimodu napříč genotypy u libovolného inhibitoru CYP3A4 a CYP2C9, s výjimkou pacientů s genotypem CYP2C9*2*2. U pacientů s CYP2C9*2*2 se očekává 2,7násobné zvýšení AUC siponimodu v přítomnosti slabých inhibitorů CYP2C9/CYP3A4.

Induktory CYP2C9 a CYP3A4

Siponimod lze kombinovat s většinou typů induktorů CYP2C9 a CYP3A4. Nicméně s ohledem na očekávaný pokles expozice siponimodu, je nutné zvážit vhodnost a možný prospěch léčby, pokud je siponimod kombinován:

- se silnými induktory CYP3A4/středně silnými duálními induktory CYP2C9 (např. karbamazepin) nebo středně silnými CYP2C9 induktory v kombinaci se samostatným silným CYP3A4 induktorem u všech pacientů bez ohledu na genotyp
- se středně silnými CYP3A4 induktory (např. modafinil) nebo silnými CYP3A4 induktory u pacientů s genotypem CYP2C9*1*3 nebo *2*3.

Za těchto podmínek lze podle hodnocení interakčního potenciálu pomocí PBPK modelování očekávat významný pokles expozice siponimodu (až do 76 %, respektive 51 %). Současné podání siponimodu v dávce 2 mg denně v přítomnosti dávky 600 mg rifampicinu (silný induktor CYP3A4 a slabý induktor CYP2C9) denně snížilo AUC_{tau,ss} a C_{max,ss} siponimodu o 57 %, respektive o 45 % u subjektů s CYP2C9*1*1.

Perorální kontraceptiva

Současné podání siponimodu nemělo klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku a farmakodynamiku kombinovaných perorálních kontraceptiv obsahujících ethinylestradiol a levonorgestrel. Proto účinnost zkoumaných perorálních kontraceptiv zůstává při léčbě siponimodem zachována.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s perorálními kontraceptivy obsahujícími jiné progestageny, avšak vliv siponimodu na účinek perorálních kontraceptiv se neočekává.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Siponimod je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz bod 4.3). Proto musí být před zahájením léčby žen ve fertilním věku k dispozici negativní výsledek těhotenského testu a pacientky mají být poučeny ohledně závažných rizik pro plod. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně deseti dnů od poslední dávky siponimodu (viz bod 4.4).

Specifická opatření jsou také obsažena v Kontrolním seznamu pro lékaře. Tato opatření musí být splněna před předepsáním siponimodu pacientkám a během léčby.

Při ukončování léčby siponimodem z důvodu plánovaného těhotenství je nutné mít na paměti možnost návratu aktivity onemocnění (viz bod 4.4).

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné nebo jen omezené údaje týkající se užití siponimodu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly siponimodem indukovanou embryotoxicitu a foetotoxicitu u potkanů a králíků a teratogenitu u potkanů, včetně ztráty plodu a malformací skeletu a vnitřních orgánů při expozičních hladinách srovnatelných s expozicí u člověka při denní dávce 2 mg (viz bod 5.3). Navíc, klinická zkušenost s jiným modulátorem receptoru pro sfingosin-1-fosfát naznačuje 2násobné zvýšení rizika závažných kongenitálních malformací při podávání během těhotenství v porovnání s podílem pozorovaným v běžné populaci.

Proto je siponimod kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Podávání siponimodu musí být přerušeno nejméně 10 dní před plánovaným těhotenstvím (viz bod 4.4). Pokud žena otěhotní během léčby, musí být siponimod vysazen. Lékař má poradit ohledně rizika škodlivých účinků na plod spojených s léčbou a mají být provedena ultrasonografická vyšetření.

Kojení

Není známo, zda je siponimod nebo jeho hlavní metabolity vylučován do lidského mateřského mléka. Siponimod a jeho hlavní metabolity jsou vylučovány do mléka potkanů. Siponimod nemá být užíván během kojení.

Fertilita

Vliv siponimodu na lidskou fertilitu nebyl studován. Siponimod neovlivňoval mužské reprodukční orgány u potkanů a opic nebo fertilitní parametry u potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Siponimod nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při zahájení léčby siponimodem se však občas mohou vyskytnout závratě. Pacienti proto nemají řídit nebo obsluhovat stroje během prvního dne po zahájení léčby siponimodem (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil siponimodu vycházel z údajů z hlavní klinické studie. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly zaznamenány v hlavní části studie A2304 byly bolest hlavy (15 %) a hypertenze (12,6 %). Informace týkající se bezpečnosti z prodloužené části studie A2304 byly konzistentní s informacemi pozorovanými v hlavní části.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle frekvence, s nejčastějšími reakcemi jako první. Dále jsou odpovídající kategorie frekvence všech nežádoucích účinků definovány dle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2 Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Infekce a infestace	
Časté:	Herpes zoster
Vzácné:	Progresivní multifokální leukoencefalopatie
Není známo:	Kryptokoková meningitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Časté:	Melanocytový naevus Bazocelulární karcinom
Méně časté:	Spinocelulární karcinom Maligní melanom
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté:	Lymfopenie
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Imunorekonstituční zánětlivý syndrom (IRIS)
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy
Časté:	Závrať Záchvaty křečí Třes
Poruchy oka	
Časté:	Makulární edém
Srdeční poruchy	
Časté:	Bradykardie Atrioventrikulární blokáda (prvého a druhého stupně)
Cévní poruchy	
Velmi časté:	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Nauzea Průjem
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté:	Bolest končetin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté:	Periferní otok Astenie

Vyšetření	
Velmi časté:	Zvýšené hodnoty jaterních funkčních testů
Časté:	Snížené hodnoty plicních funkčních testů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V klinickém hodnocení fáze III byla u pacientů se SPMS celková incidence infekcí srovnatelná u pacientů léčených siponimodem a na placebo (49,0 % versus 49,1 %). Nicméně u siponimodu byla v porovnání s placebem hlášena vyšší četnost infekcí *varicella zoster virem* (2,5 % versus 0,7 %).

Případy meningitidy nebo meningoencefalitidy způsobené virem *varicella zoster* se vyskytly během užívání siponimodu kdykoliv v průběhu léčby. U siponimodu byly také hlášeny případy kryptokokové meningitidy (CM) (viz bod 4.4).

Makulární edém

Makulární edém byl častěji hlášen u pacientů léčených siponimodem (1,8 %) než u placeba (0,2 %). Ačkoliv se většina případů objevila během prvních 3 - 4 měsíců léčby siponimodem, případy byly hlášeny i u pacientů léčených siponimodem déle než 6 měsíců (viz bod 4.4). Někteří pacienti udávali rozmazané vidění nebo zhoršení zrakové ostrosti, ale jiní byli asymptomatictí a diagnostikováni při rutinním očním vyšetření. Makulární edém se obecně zlepšil nebo spontánně vymizel po vysazení přípravku. Riziko rekurence po znovu nasazení léčby nebylo hodnoceno.

Bradyarytmie

Zahájení léčby siponimodem vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno se zpomalením atrioventrikulárního vedení (viz bod 4.4.). Bradyarytmie byla hlášena u 6,2 % pacientů léčených siponimodem v porovnání s 3,1 % na placebo a AV blokády u 1,7 % pacientů léčených siponimodem v porovnání s 0,7 % na placebo (viz bod 4.4).

Maximální pokles srdeční frekvence je pozorován během prvních 6 hodin po podání dávky.

Přechodný, na dávce závislý pokles srdeční frekvence byl pozorován během iniciační dávkovací fáze a dosáhl plató při dávkách ≥ 5 mg. Bradyarytmické příhody (AV blokády a sinusové pauzy) byly detekovány s vyšší incidencí při léčbě siponimodem v porovnání s placebem.

Většina AV blokády a sinusových pauz se objevila nad terapeutickou dávkou 2 mg, se znatelně vyšší incidencí za podmínek bez titrace v porovnání se stavy, kdy byla dávka titrována.

Pokles srdeční frekvence indukovaný siponimodem může být kompenzován podáním atropinu nebo isoprenalinu.

Jaterní funkční testy

U MS pacientů léčených siponimodem byly hlášeny zvýšené hladiny jaterních enzymů (většinou zvýšení hladiny ALT). V klinické studii fáze III u pacientů se SPMS bylo zvýšení jaterních funkčních testů častěji pozorováno u pacientů léčených siponimodem (11,3 %) než u těch na placebo (3,1 %), zejména kvůli zvýšení hladin jaterních aminotransferáz (ALT/AST) a GGT. Zvýšení se většinou objevilo během prvních 6 měsíců po zahájení léčby. Hladiny ALT se vrátily k normálu během přibližně 1 měsíce po ukončení léčby siponimodem (viz bod 4.4).

Krevní tlak

Hypertenze byla v klinické studii fáze III u pacientů se SPMS častěji hlášena u pacientů léčených siponimodem (12,6 %) než u těch na placebo (9,0 %). Léčba siponimodem byla spojena se vzestupem systolického a diastolického krevního tlaku projevujícím se krátce po zahájení léčby a dosahujícím maxima přibližně po 6 měsících léčby (systolický tlak 3 mmHg, a diastolický tlak 1,2 mmHg) a následně stabilizovaným. Tento účinek s pokračující léčbou přetrvával.

Záchvaty křečí

V klinické studii fáze III u pacientů se SPMS byly záchvaty křečí hlášeny u 1,7 % pacientů léčených siponimodem v porovnání s 0,4 % u placeba.

Účinky na respirační systém

Při léčbě siponimodem byly pozorovány mírné poklesy hodnot jednovteřinové vitální kapacity plic (FEV_1) a difuzní kapacity pro oxid uhelnatý (DLCO). V klinické studii fáze III u pacientů se SPMS činila ve skupině se siponimodem průměrná změna FEV_1 po 3 a 6 měsících léčby v porovnání s hodnotami před léčbou v obou časových bodech -0,1 l, ve skupině na placebo ke změně nedošlo. Tato pozorování byla mírně vyšší (průměrná změna FEV_1 z hodnot před léčbou přibližně 0,15 l) u siponimodem léčených pacientů s respiračními poruchami, jako jsou chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) nebo astma. Při chronické léčbě toto snížení neznamenaló projekci do klinicky významných nežádoucích příhod a nebylo spojeno s nárůstem počtu hlášení kašle nebo dyspnoe (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U zdravých subjektů byla jednotlivá tolerovaná dávka 25 mg stanovena na základě výskytu symptomatické bradykardie po jednotlivých dávkách 75 mg. Několika subjektům byly neúmyslně podávány dávky až 200 mg dávky po dobu 3 až 4 dní a bylo u nich pozorováno asymptomatické, mírné až střední, přechodné zvýšení jaterních funkčních testů.

U jednoho pacienta (s depresí v anamnéze), který užil 84 mg siponimodu, se objevilo mírné zvýšení hladin jaterních aminotransferáz.

Pokud je předávkování první expozicí siponimodu nebo k němu dojde během titrační fáze siponimodu, je důležité sledovat známky a příznaky bradykardie, což může zahrnovat celonoční monitorování. Je nutné pravidelně měřit srdeční frekvenci a krevní tlak a natočit EKG (viz body 4.2 a 4.4).

Specifické antidotum siponimodu není k dispozici. Ani dialýza, ani výměna plazmy neodstraňují siponimod v dostatečném množství z těla.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, modulátory sfingosin-1-fosfátového (S1P) receptoru, ATC kód: L04AE03

Mechanismus účinku

Siponimod je modulátorem receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P). Siponimod se selektivně váže na dva z pěti receptorů spřažených s G proteinem (GPCRs) pro S1P, jmenovitě S1P1 a S1P5. Působením jako funkční antagonist S1P receptoru na lymfocytech blokuje siponimod schopnost lymfocytů vystupovat z lymfatických uzlin. To snižuje recirkulaci T buněk do centrálního nervového systému (CNS) a vede k omezení centrálního zánětu.

Farmakodynamické účinky

Redukce počet lymfocytů v periferní krvi

Siponimod indukuje během 6 hodin po první dávce na dávce závislé snížení počtu lymfocytů v periferní krvi kvůli reverzibilní sekvestraci lymfocytů v lymfoidních tkáních.

Při pokračujícím denním dávkování pokračuje pokles počtu lymfocytů a dosahuje nejnižšího mediánu (90% CI) počtu lymfocytů přibližně 0,560 (0,271-1,08) buněk/nl u typického CYP2C9*1*1 nebo *1*2 u nejaponského pacienta s SPMS, odpovídající 20-30 % hodnot před léčbou. Nízký počet lymfocytů je při denním dávkování udržen.

U převážné většiny (90 %) pacientů s SPMS se počet lymfocytů vrací do normálního rozmezí během 10 dnů od ukončení léčby. Po ukončení léčby siponimodem může reziduální vliv na snížení počtu periferních lymfocytů přetrvávat po dobu 3-4 týdnů od poslední dávky.

Srdeční frekvence a rytmus

Siponimod působí po zahájení léčby přechodné snížení srdeční frekvence a atrioventrikulárního vedení (viz body 4.4 a 4.8), což se mechanisticky vztahuje k aktivaci vnitřně rektifikovaných draslíkových kanálů spřažených s G proteinem (GIRK) prostřednictvím stimulace receptoru S1P1, což vede k buněčné hyperpolarizaci a snížené excitabilitě. Vzhledem k jeho funkčnímu antagonismu na receptorech S1P1 počáteční titrace siponimodu postupně desenzibilizuje kanály GIRK, dokud není dosažena udržovací dávka.

Možné prodloužení QT intervalu

Vliv terapeutických (2 mg) a supratherapeutických (10 mg) dávek siponimodu na srdeční repolarizaci byl studován v podrobné QT studii. Výsledky nenaznačily arytmogenní potenciál ve vztahu k prodloužení QT intervalu po podání siponimodu. Siponimod zvýšil placebem korigované bazální výchozí průměrné QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) o více než 5 ms, s maximálním průměrným účinkem 7,8 ms (2 mg) a 7,2 ms (10 mg) 3 hodiny po dávce. Horní hranice jednostranného 95% CI pro $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ve všech časových bodech zůstala pod 10 ms. Analýza kategorií neodhalila žádné léčbou vyvolané hodnoty QTc nad 480 ms, neobjevilo se žádné zvýšení QTc ze základní hodnoty větší než 60 ms a žádná korigovaná nebo nekorigovaná hodnota QT/QTc nepřesáhla 500 ms.

Plicní funkce

Léčba jednorázovými nebo opakovanými dávkami siponimodu po dobu 28 dní nebyla spojena s klinicky významným nárůstem rezistence dýchacích cest měřené jako jednovteřinová usilovná vitální kapacita (FEV_1) a usilovný expirační průtok (FEF) během výdechu 25 až 75 % usilovné vitální kapacity ($\text{FEF}_{25-75\%}$). Mírný trend ke snížení FEV_1 byl zjištěn u neterapeutických jednorázových dávek (> 10 mg). Opakované dávky siponimodu byly spojeny s mírnými až středně závažnými změnami FEV_1 a $\text{FEF}_{25-75\%}$, které nebyly závislé na dávce a denní době a nebyly spojeny s žádnými klinickými známkami zvýšené rezistence dýchacích cest.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost siponimodu byla zkoumána ve studii fáze III, která hodnotila užívání dávky 2 mg jednou denně u pacientů s SPMS.

Studie A2304 (EXPAND) v SPMS

Hlavní část studie A2304 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, sledující příhody a trvání následné studie III. fáze u pacientů s SPMS, u nichž byly v předchozích dvou letech prokázány známky progresu v absenci nebo nezávisle na relapsech, bez průkazu relapsu během 3 měsíců před zařazením do studie a Expanded Disability Status Scale (EDSS) skóre 3,0 až 6,5 při vstupu do studie. Medián EDSS měl před léčbou hodnotu 6,0. Pacienti starší 61 let nebyli zařazeni. S ohledem na aktivitu onemocnění mohou charakteristické znaky zánětlivé aktivity u SPMS souviset s relapsy nebo zobrazovacími metodami (tj. Gd zvýrazněné T1 léze nebo aktivní [nové nebo zvětšující se] T2 léze).

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 tak, že buď dostávali jednou denně 2 mg siponimodu nebo placebo. Hodnocení klinického stavu byla prováděna při screeningu a každé 3 měsíce a v době relapsu. Hodnocení MRI byla prováděna při screeningu a každých 12 měsíců.

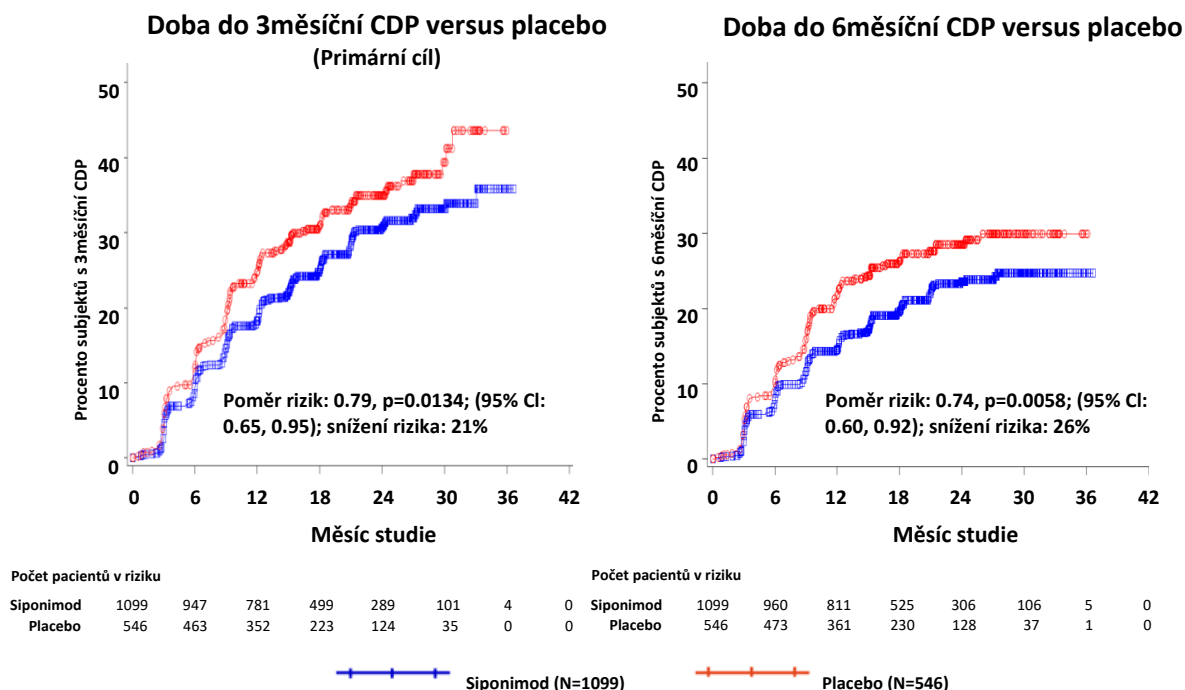
Primárním cílem studie byla doba do 3měsíční potvrzené progrese disability (CDP), stanovené jako nárůst EDSS alespoň o 1 bod z hodnot před léčbou (nárůst o 0,5 bodu u pacientů s výchozím EDSS 5,5 nebo více) přetrvávající po dobu 3 měsíců. Klíčové sekundární cíle byly čas do 3měsíčního potvrzeného zhoršení nejméně o 20 % oproti hodnotám před léčbou v časovém testu 25krokové chůze (T25W) a změna v objemu lézí T2 oproti hodnotám před léčbou. Další sekundární cíle zahrnovaly dobu do 6měsíční CDP, procento změny objemu mozku a míry zánětlivé aktivity onemocnění (roční míra relapsu, léze MRI). Změna rychlosti kognitivního zpracování podle Symbol Digit Modality Test skóre byla exploratorním cílem.

Doba trvání studie byla u jednotlivých pacientů variabilní (medián doby trvání studie byl 21 měsíců, rozmezí: 1 den až 37 měsíců).

Studie zahrnovala randomizaci 1 651 pacientů buď k léčbě siponimodem v dávce 2 mg (N = 1 105) nebo na placebem (N = 546); Studii dokončilo 82 % pacientů léčených siponimodem a 78 % pacientů léčených placebem. Medián věku byl 49 let, medián doby trvání onemocnění byla 16,0 let a medián hodnoty EDSS před léčbou byl 6,0. Žádné relapsy nemělo 64 % pacientů během 2 let před vstupem do studie a 76 % nemělo při MRI skenování před zahájením léčby žádné léze zvýrazněné gadoliniem (Gd). Pacientů s předchozí léčbou MS bylo 78 %.

K nástupu 3měsíční a 6měsíční CDP docházelo u siponimodu významně později, se snížením rizika 3měsíční CDP v porovnání s placebem o 21 % (poměr rizik [HR] 0,79; $p=0,0134$) a snížením rizika 6měsíční CDP v porovnání s placebem o 26 % (HR 0,74; $p=0,0058$).

Obrázek 1 Pacienti s 3měsíční a 6měsíční CDP založené na EDSS-Kaplan-Meier křivkách (analýza kompletních dat, studie A2304)



Tabulka 3 Klinické a MRI výsledky ve studii A2304

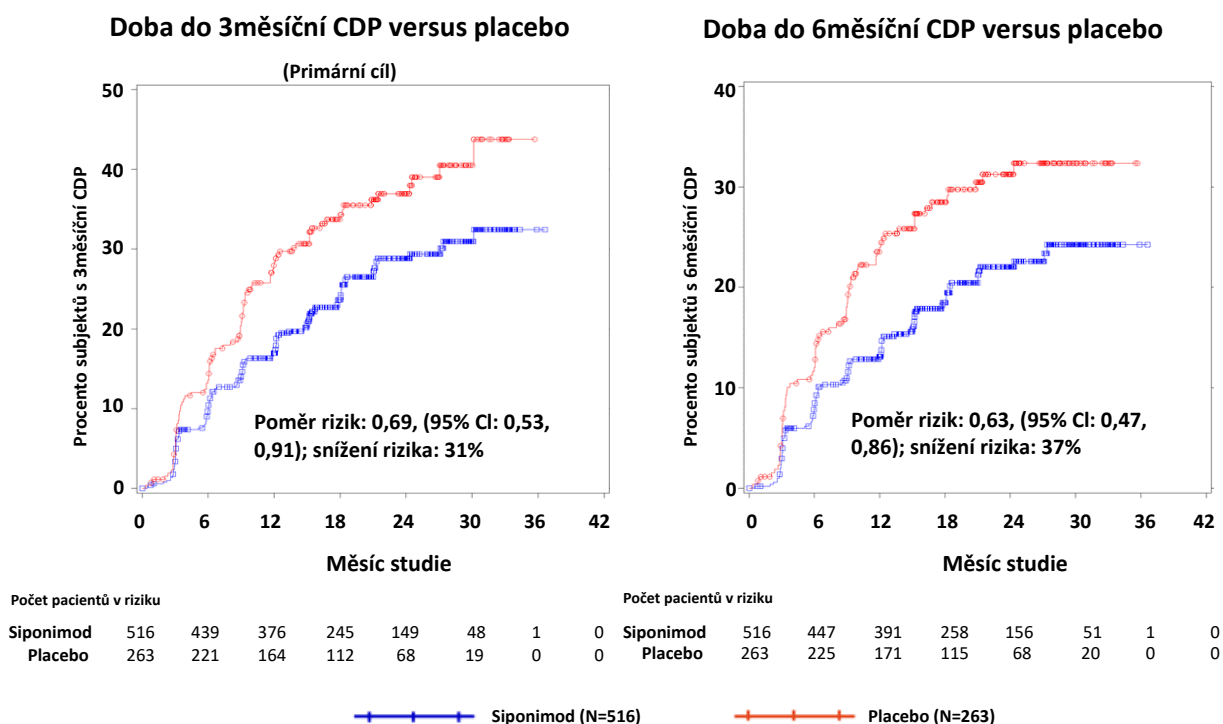
Endpoints	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1 099)	Placebo (n=546)
Klinické cíle		
Primární cíl: Podíl pacientů s 3měsíční potvrzenou progresí disability (primární cíl)	26,3 %	31,7 %
Snížení rizika ¹	21 % (p=0,0134)	
Podíl pacientů s 3měsíčním potvrzeným 20% nárůstem v časovém 25krokovém testu chůze	39,7 %	41,4 %
Snížení rizika ¹	6 % (p=0,4398)	
Podíl pacientů s 6měsíční potvrzenou progresí disability	19,9 %	25,5 %
Snížení rizika ¹	26 % [(p=0,0058)] ⁶	
Roční podíl relapsů (ARR)	0,071	0,152
Snížení četnosti ²	55 % [(p<0,0001)] ⁶	
MRI cíle		
Změna objemu T2 lézí z hodnot před léčbou (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Rozdíl ve změně objemu T2 lézí	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
Procentuální změna objemu mozku v porovnání s hodnotami před léčbou (95% CI) ³	-0,497 %	-0,649 %
Rozdíl v procentuální změně objemu mozku	0,152 % [(p=0,0002)] ⁶	
Průměrný kumulativní počet T1 vážených lézí zvýrazněných Gd (95% CI) ⁴	0,081	0,596
Snížení počtu	86 % [(p<0,0001)] ⁶	
Podíl pacientů se 4bodovým zhoršením v Symbol Digit Modality testu ⁵	16,0 %	20,9 %
Snížení rizika ¹	25 % [(p=0,0163)] ⁶	
¹ Podle Coxova modelování doby do progresse		
² Podle modelu pro rekurentní příhody		
³ Průměr hodnot v měsíci 12 a měsíci 24		
⁴ Do 24 měsíců		
⁵ Potvrzeno po 6 měsících		
⁶ [Nominální p-hodnota pro cíle nezahrnuté do hierarchického testování a neupravené pro multiplicitu]		
⁷ Nepotvrzující p-hodnota; hierarchické testování bylo ukončeno před dosažením cíle		

Výsledky studie ukázaly variabilní, ale konzistentní snížení rizika v době do 3měsíční a 6měsíční CDP u siponimodu v porovnání s placebem v podskupinách definovaných na základě pohlaví, věku, aktivity relapsů před zahájením studie, aktivity choroby podle MRI před zahájením léčby, trvání onemocnění a úrovně disability před zahájením léčby.

V podskupině pacientů (n = 779) s aktivním onemocněním (definovaných jako pacienti s relapsem během 2 let před studií a/nebo přítomností T1 lézí zvýrazněných Gd na začátku studie) byly základní charakteristiky podobné celkové populaci. Medián věku byl 47 let, medián doby trvání nemoci byl 15 let a medián skóre EDSS před zahájením léčby byl 6,0.

U pacientů léčených siponimodem s aktivním onemocněním byl čas nástupu 3měsíčního a 6měsíčního CDP výrazně zpožděn o 31 % ve srovnání s placebem (poměr rizika [HR] 0,69; 95% CI: 0,53; 0,91) a o 37 % ve srovnání s placebem (HR 0,63; 95% CI: 0,47; 0,86). Hodnota ARR (potvrzené relapsy) byla ve srovnání s placebem snížena o 46 % (poměr ARR 0,54; 95% CI: 0,39; 0,77). Relativní snížení kumulativního počtu vážených T1 lézí zvýrazněných Gd během 24 měsíců bylo 85 % (poměr 0,155; 95% CI: 0,104; 0,231) ve srovnání s placebem. Rozdíly ve změně objemu lézí T2 a v procentech změny objemu mozku (průměr za 12 a 24 měsíců) ve srovnání s placebem byly -1 163 mm³ (95% CI: -1 484, -843 mm³) a 0,141 % (95% CI: 0,020; 0,261%).

Obrázek 2 Pacienti s 3měsíční a 6měsíční CDP založené na EDSS-Kaplan-Meier křivkách – Podskupina s aktivní SPMS (analýza kompletních dat, studie A2304)



V podskupině pacientů (n=827) bez příznaků a symptomů aktivity onemocnění (definovaných jako pacienti bez relapsů během 2 let před studií a bez přítomnosti T1 lézí zvýrazněných Gd na začátku studie) byl vliv na 3měsíční a 6měsíční CDP malý (snížení rizika bylo 7 %, respektive 13 %).

Post-hoc analýza studie A2304 (EXPAND) ukázala, že siponimod oddálil progresi na EDSS $\geq 7,0$ (přetrvávající do konce studie, tj. do doby, než pacient skončí na invalidním vozíku), což vedlo ke snížení rizika o 38 % (HR z Coxova modelu 0,62; 95% CI: 0,41; 0,92). Kaplanův-Meierův odhad procenta pacientů, u nichž došlo k progresi na EDSS $\geq 7,0$ ve 24. měsíci byl 6,97 % ve skupině se siponimodem a 8,72 % ve skupině s placebem. V podskupině pacientů s aktivní SPMS bylo snížení rizika 51 % (HR 0,49; 95% CI: 0,27; 0,90) a Kaplanův-Meierův odhad ve 24. měsíci byl 6,51 % ve skupině se siponimodem a 8,69 % ve skupině s placebem. Protože tyto výsledky byly ve své podstatě průzkumné povahy, mají být interpretovány s opatrností.

Po hlavní části (core part, CP) studie A2304 následovala jednoramenná, otevřená prodloužená část (extension part, EP). Cíl EP byl ve své podstatě průzkumné povahy a měl zhodnotit dlouhodobou účinnost a bezpečnost siponimodu po dobu až 7 dalších let léčby. Z celkového počtu randomizovaných pacientů 68 % (n=1 120) vstoupilo do EP studie A2304 a 29 % (n=485) EP dokončilo. Kaplanův-Meierův odhad procenta pacientů s 6měsíční CDP ve 108. měsíci byl 64,7 % ve skupině s kontinuálně podávaným siponimodem a 68,4 % ve skupině pacientů, kteří byli po CP převedeni z placeba na siponimod. U pacientů s aktivní SPMS byl Kaplanův-Meierův odhad procenta pacientů s 6měsíční CDP ve 108. měsíci 62,9 % ve skupině s kontinuálně podávaným siponimodem a 68,1 % ve skupině pacientů, kteří byli po CP převedeni z placeba na siponimod.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií se siponimodem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci roztroušená skleróza (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Doba (T_{max}) k dosažení maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) po opakovaném perorálním podání siponimodu je přibližně 4 hodiny (rozmezí: 2 až 12 hodin). Absorpce siponimodu je rozsáhlá (≥ 70 %, hodnocená podle množství radioaktivity vylučované močí a množství metabolitů ve stolici extrapolovaných do nekonečna). Absolutní perorální biologická dostupnost siponimodu je přibližně 84 %. U 2 mg siponimodu podávaného jedenkrát denně po dobu 10 dnů byl pozorován průměrný C_{max} 30,4 ng/ml a průměrný AUC_{tau} 558 h*ng/ml v den 10. Rovnovážného stavu bylo dosaženo přibližně po 6 dnech opakovaného podávání siponimodu jednou denně.

Přes zpoždění T_{max} na 8 hodin po jednorázovém podání příjem potravy neovlivňuje systémovou expozici siponimodu (C_{max} a AUC), proto může být siponimod užíván bez ohledu na jídlo (viz bod 4.2).

Distribuce

Siponimod je distribuován do tělesných tkání s průměrným distribučním objemem 124 litrů. Frakce siponimodu v plazmě je u člověka 68 %. Siponimod snadno přestupuje hematoencefalickou bariéru. Vazba siponimodu na proteiny je $>99,9$ % u zdravých jedinců a u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

Biotransformace

Siponimod je extenzivně metabolizován, převážně cytochromem P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) a v menší míře cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %).

Neočekává se, že by farmakologická aktivita hlavních metabolitů M3 a M17 měla vliv na klinický účinek a bezpečnost siponimodu u člověka.

Studie *in vitro* ukázaly, že siponimod a jeho hlavní systémové metabolity M3 a M17 nevykazují při terapeutické dávce 2 mg jednou denně pro všechny zkoumané enzymy a transportéry CYP klinicky významný potenciál lékových interakcí a nevyžadují klinické vyšetření.

CYP2C9 je polymorfní a genotyp ovlivňuje dílčí příspěvek dvou oxidačních metabolických cest k celkové eliminaci. Modelování PBPK naznačuje rozdílnou, na genotypu CYP2C9 závislou inhibici a indukci CYP3A4. Při snížené metabolické aktivitě CYP2C9 u příslušných genotypů se předpokládá větší účinek substrátů CYP3A4 na expozici siponimodu (viz bod 4.5).

Eliminace

U pacientů s MS byla zjištěna zdánlivá systémová clearance (CL/F) 3,11 l/h. Zdánlivý poločas eliminace siponimodu je přibližně 30 hodin.

Siponimod je ze systémového oběhu odstraňován hlavně metabolismem a následným vylučováním žlučí/stolicí. Nezměněný siponimod nebyl v moči detekován.

Linearita

Koncentrace siponimodu se po opakovaném podání denních dávek od 0,3 mg do 20 mg zvyšují zjevně proporcionálně k podané dávce.

Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace je dosaženo po přibližně 6 dnech podávání jednou denně a hladiny v rovnovážném stavu jsou přibližně 2 až 3krát vyšší než po podání počáteční dávky. Pro dosažení klinické terapeutické dávky 2 mg siponimodu po 6 dnech se používá titrační režim a k dosažení rovnovážných plazmatických koncentrací jsou zapotřebí 4 další dny podávání.

Charakteristiky zvláštních skupin pacientů

Genotyp CYP2C9

Genotyp CYP2C9 ovlivňuje CL/F siponimodu. Dvě populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že subjekty s CYP2C9*1*1 a *1*2 se chovají jako silní metabolizéři, subjekty s *2*2 a *1*3 jako středně silní metabolizéři a subjekty s *2*3 a *3*3 jako slabí metabolizéři. Ve srovnání se subjekty s CYP2C9*1*1 mají jednotlivci s genotypy CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 a *3*3 o 20 %, 35-38 %, 45-48 %, respektive 74 % nižší hodnoty CL/F. Expozice siponimodu je proto přibližně o 25 %, 61 %, 91 %, respektive o 284 % vyšší u subjektů s CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 a *3*3, v porovnání se subjekty s *1*1 (viz tabulka 4) (viz body 4.2 a 4.4).

Existují i další méně často se vyskytující polymorfismy CYP2C9. Farmakokinetika siponimodu nebyla u těchto subjektů hodnocena. Některé polymorfismy jako *5, *6, *8 a *11 jsou spojeny se snížením nebo ztrátou funkce enzymu. Odhaduje se, že alely CYP2C9 *5, *6, *8 a *11 mají společnou frekvenci přibližně 10 % v populacích s africkými předky, 2 % u Latinoameričanů/Hispanců a <0,4 % u bělochů a Asiatů.

Tabulka 4 Vliv genotypu CYP2C9 na CL/F siponimodu a systémovou expozici

Genotyp CYP2C9	Frekvence u kavkazské populace	Odhadovaná CL/F (l/h)	% CYP2C9*1*1 CL/F	% nárůstu expozice versus CYP2C9*1*1
Silní metabolizéři				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Středně silní metabolizéři				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Slabí metabolizéři				
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

Starší pacienti

Výsledky populační farmakokinetiky naznačují, že u starších pacientů (ve věku 65 let a starších) není nutná úprava dávky. Pacienti nad 61 let věku nebyli do klinických hodnocení zařazeni. Při užívání siponimodu u starších osob je nutná opatrnost (viz bod 4.2).

Pohlaví

Výsledky populační farmakokinetiky naznačují, že úprava dávky podle pohlaví není nutná.

Rasa/etnicita

Farmakokinetické parametry jednorázových dávek se u japonských a kavkazských zdravých subjektů nelišily, což svědčí o absenci etnické citlivosti na farmakokinetiku siponimodu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky siponimodu. Průměrný poločas siponimodu a $C_{\max}$ (celkový a nevázaný) byly u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin a zdravých subjektů srovnatelné. Hodnoty AUC celkového a nevázaného siponimodu byly v porovnání se zdravými subjekty pouze mírně zvýšeny (o 23 až 33 %). Vliv terminálního stadia renálního onemocnění nebo hemodialýzy na farmakokinetiku siponimodu nebyly studovány. Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny (>99,9 %) siponimodu se neočekává, že by hemodialýza změnila celkovou a nevázanou koncentraci siponimodu a na základě těchto úvah se nepředpokládá nutnost úpravy dávky.

Porucha funkce jater

Siponimod nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky siponimodu. AUC nevázaného siponimodu je u studované jednorázové dávky 0,25 mg o 15 % a 50 % vyšší u subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými jedinci. Průměrný poločas siponimodu se při poruše funkce jater nezměnil.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání na myších, potkanech a opicích siponimod významně ovlivňoval lymfoidní systém (lymfopenie, lymfoidní atrofie a snížená odpověď na protilátku), což je v souladu s jeho primární farmakologickou aktivitou na receptorech S1P1 (viz bod 5.1).

Typy toxicity limitující dávku byly nefrotoxicita u myši, přibývání na váze u potkanů a nežádoucí účinky na CNS a gastrointestinální trakt u opic. Hlavní cílové orgány toxicity zahrnovaly u hlodavců plíce, játra, štítnou žlázu, ledviny a dělohu/vagin. U opic byl dále pozorován vliv na svaly a kůži. Tyto toxicity se vyvinuly při více než 30krát vyšších systémových hladinách siponimodu, než je expozice člověka založená na AUC při udržovací dávce 2 mg/den.

Siponimod nevykazuje fototoxický potenciál nebo potenciál pro rozvoj závislosti a nebyl genotoxický *in vitro* and *in vivo*.

Karcinogenita

Při studiu karcinogenity byly u myši identifikovány lymfom, hemangiom a hemangiosarkom indukované siponimodem, zatímco u samců potkanů šlo o folikulární adenom a karcinom štítné žlázy. Tyto nálezy nádorů byly buď považovány za specifické pro myši nebo bylo možné je připsat metabolické adaptaci jater u zvláště citlivých druhů potkanů a jejich relevance pro člověka je sporná.

Fertilita a reprodukční toxicita

Siponimod neovlivňoval samčí a samičí fertilitu u potkanů až do nejvyšší testované dávky, představující přibližně 19násobek bezpečné hodnoty odvozené od systémové expozice člověka (AUC) při denní dávce 2 mg.

Je známo, že receptor ovlivňovaný siponimodem (receptor pro sfingosin-1-fosfát) se podílí na formování cév během embryogeneze.

Ve studiích embryofetálního vývoje prováděných na potkanech a králících vyvolal siponimod embryotoxický účinek při absenci mateřské toxicity. U obou druhů byla zvýšena prenatální mortalita. Zatímco u potkanů byl zaznamenán vyšší počet plodů s externími, skeletálními a viscerálními malformacemi (např. rozštěpy patra a znetvoření klíční kosti, kardiomegalie a edémy), u králících plodů byly pozorovány převážně skeletální a viscerální změny.

Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje provedené na potkanech byl pozorován zvýšený počet mrtvých (mrtvě narozených nebo nalezených mrtvých před postnatálním dnem 4) a malformovaných mlád'at (samčí mlád'ata s urogenitálními malformacemi a/nebo sníženou anogenitální vzdáleností; mlád'ata obou pohlaví s edémy, otoklou měkkou lebkou nebo flexovanými zadními končetinami).

Hladiny expozice (AUC) v příslušných NOAEL pro embryofetální (potkani a králíci) a pre/postnatální (potkani) vývoj byly pod denní systémovou expozicí u člověka (AUC) při denní dávce 2 mg, a proto neexistuje žádná bezpečnostní mez.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mayzent 0,25 mg potahované tablety

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon
Glycerol-dibehenát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)
Mastek
Sójový lecithin
Xanthanová klovatina

Mayzent 1 mg potahované tablety

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon
Glycerol-dibehenát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)
Mastek
Sójový lecithin
Xanthanová klovatina

Mayzent 2 mg potahované tablety

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Glycerol-dibehenát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Mastek
Sójový lecithin
Xanthanová klovatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Mayzent 0,25 mg potahované tablety

PA/Al/PVC/Al blistry v titračním balení (pouzdrů) obsahujícím 12 potahovaných tablet.
PA/Al/PVC/Al blistry v balení obsahujícím 84 nebo 120 potahovaných tablet.

Mayzent 1 mg potahované tablety

PA/Al/PVC/Al blistry v balení obsahujícím 28 nebo 98 potahovaných tablet.

Mayzent 2 mg potahované tablety

PA/Al/PVC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 28 nebo 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Mayzent 0,25 mg potahované tablety

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

Mayzent 1 mg potahované tablety

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

Mayzent 2 mg potahované tablety

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. ledna 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Mayzent na trh v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s národním lékovým úřadem (NCA) na obsahu a formátu edukačního programu, včetně způsobu komunikace, způsobu distribuce a dalších aspektech programu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě (MS), kde bude přípravek Mayzent uveden na trh, budou mít všichni lékaři, kteří budou přípravek Mayzent předepisovat, k dispozici aktualizovaný balíček informací pro lékaře, obsahující:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC);
- Lékařský kontrolní seznam pro lékaře před předepsáním přípravku Mayzent;
- Příručku pro pacienty/opatrovníky k předání všem pacientům;
- Těhotenskou patientskou kartu.

Kontrolní seznam pro lékaře:

Kontrolní seznam pro lékaře musí obsahovat následující hlavní sdělení:

- Možný dopad na dlouhodobou bezpečnost u CYP2C9 - pomalých metabolizérů:
 - Před zahájením léčby proveďte genotypizaci CYP2C9 k určení udržovací dávky siponimodu. Test vyžaduje vzorek DNA získaný z krve nebo slin (bukální stěr). Test identifikuje dvě varianty alel pro CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) a CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Oba jsou jednonukleotidové polymorfismy. Tato genotypizace může být provedena za použití Sangerovy sekvenční metody nebo PCR testovacích metod. Pro další vysvětlení se obraťte na místní laboratoř.
 - Nepředepisujte siponimod pacientům homozygotním pro CYP2C9*3*3.
 - Nastavte udržovací dávku na 1 mg u pacientů s genotypy CYP2C9*2*3 nebo *1*3.
- Bradyarytmie (včetně poruch vedení) během zahájení léčby:
 - Zahajte léčbu titračním balením postačujícím na 5 dní. Zahajte léčbu 0,25 mg v den 1, postupně zvyšujte až do udržovací dávky 2 mg nebo 1 mg v den 6, dle zjištěného typu metabolizéra CYP2C9.
 - Pokud je titrační fáze přerušena vynecháním denní titrační dávky během prvních 6 dnů léčby (doba přerušení >24 hodin), musí být léčba znovu zahájena novým titračním balením.
 - Pokud je udržovací dávka vynechána po dobu 4 nebo více po sobě následujících dní, musí být léčba znovu zahájena novým titračním balením.
 - Požadavky na monitoring při zahájení léčby:
 - Před podáním první dávky:*
 - Zhodnoťte vitální funkce a proveďte výchozí EKG před první dávkou siponimodu u pacientů se sinusovou bradykardií (srdeční frekvence <55 tepů za minutu), s anamnézou prvního nebo druhého stupně [Mobitz I] AV bloku nebo s anamnézou infarktu myokardu nebo srdečního selhání (pacienti s NYHA I a II).
 - Do 6 hodin od podání první dávky:*
 - Sledujte pacienty se sinusovou bradykardií (srdeční frekvence <55 tepů za minutu), s anamnézou AV bloku prvního nebo druhého stupně [Mobitz I], s anamnézou infarktu myokardu nebo srdečního selhání (pacienti s NYHA I a II) po dobu 6 hodin od první dávky siponimodu na příznaky bradykardie a proveďte EKG na konci 6hodinové monitorovací periody.
 - V případě potřeby lze pokles srdeční frekvence vyvolaný siponimodem zvrátit parenterálním podáním atropinu nebo isoprenalinu.

Rozšířené monitorování (>6 hodin od podání první dávky):

- Pokud je po 6 hodinách srdeční frekvence na nejnižší hodnotě od podání první dávky, prodlužte sledování srdeční frekvence až do opětovného zvýšení srdeční frekvence, ale nejméně o další 2 hodiny.
 - Prodlužte sledování srdeční frekvence ve zdravotnickém zařízení nejméně přes noc a až do vyřešení nálezů u pacientů vyžadujících farmakologickou intervenci během monitorování při zahájení/opětovném zahájení léčby. Prvodávkové monitorování opakujte i po druhé dávce siponimodu.
 - Zahájení odpovídající léčby a pokračovat v pozorování je nutno až do odeznění příznaků u následujících událostí:
 - a. Nový nástup AV bloku třetího stupně nastávající kdykoli
 - b. Když po 6 hodinách EKG vykazuje nový nástup AV bloku druhého nebo vyššího stupně nebo interval QTc ≥ 500 ms
- Pokud je vyžadována farmakologická léčba, monitorování musí pokračovat přes noc a 6hodinové sledování má být opakováno po druhé dávce.

- Přípravek Mayzent je kontraindikován u:

- pacientů, kteří v předchozích 6 měsících měli infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, mozkovou mrtvici / tranzitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci pacienta) nebo srdeční selhání třídy III / IV podle New York Heart Association (NYHA).
- pacientů s anamnézou atrioventrikulárního bloku (AV) druhého stupně Mobitz II, AV blokádu třetího stupně, sino-atriální srdeční blokádu nebo sick-sinus syndromem, pokud nemají kardiostimulátor.

- Přípravek Mayzent se nedoporučuje u:

- pacientů s níže uvedenými podmínkami. Léčba siponimodem má být zvážena pouze v případech, kdy očekávaný přínos převažuje nad potenciálními riziky a po konzultaci s kardiologem s cílem stanovit vhodné monitorování. Doporučuje se prodloužené sledování, minimálně přes noc.
 - Prodloužení QTc > 500 ms
 - Těžká neléčená spánková apnoe
 - Symptomatická bradykardie v anamnéze
 - Rekurentní synkopa v anamnéze
 - Nekontrolovaná hypertenze
 - Současné podání s antiarytmiky třídy Ia (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III, blokátory vápníkových kanálů (jako verapamil, diltiazem) a jinými přípravky (např. ivabradin nebo digoxin), o nichž je známo, že snižují srdeční frekvenci

- Infekce, včetně reaktivace varicella zoster a jiných virových infekcí, PML a jiných vzácných oportunních infekcí:

- U pacientů léčených siponimodem existuje zvýšené riziko infekcí, včetně závažných.
- Před zahájením léčby musí být k dispozici nedávný úplný krevní obraz (CBC) (ne starší 6 měsíců nebo po ukončení předchozí léčby). Vyšetření CBC se doporučuje 3 až 4 měsíce po zahájení léčby a poté alespoň jednou ročně, a v případě známek infekce. Pokud se potvrdí absolutní počet lymfocytů $< 0,2 \times 10^9/l$, musí být dávka snížena na 1 mg, protože v klinických studiích byla dávka siponimodu u pacientů s absolutním počtem lymfocytů $< 0,2 \times 10^9/l$ snížena. Potvrzený absolutní počet lymfocytů $< 0,2 \times 10^9/l$ u pacienta, který již dostává siponimod 1 mg, musí vést k přerušení léčby siponimodem, dokud hladina nedosáhne $0,6 \times 10^9/l$, kdy lze zvážit opětovné zahájení léčby siponimodem.
- Před zahájením léčby siponimodem otestujte pacienty bez lékařem potvrzené anamnézy varicellové infekce nebo bez zdokumentovaného úplného očkování proti viru varicella zoster (VZV) na protilátky proti VZV. Pokud je test negativní, doporučuje se očkování a léčba siponimodem by měla být odložena o 1 měsíc, aby bylo dosaženo plného účinku očkování.
- Siponimod je kontraindikován u pacientů se syndromem imunodeficiency.

- Siponimod je kontraindikován u pacientů s progresivní multifokální leukoencefalopatií nebo kryptokokovou meningitidou v anamnéze.
- U pacientů se závažnou aktivní infekcí nezačínáte léčbu siponimodem dříve, než infekce odezní.
- Při souběžné léčbě cytostatiky, imunomodulátory nebo imunosupresivy (včetně kortikosteroidů) je nutná obezřetnost vzhledem k riziku aditivních účinků na imunitní systém.
- Pacienti mají být poučeni, aby během léčby siponimodem a až do jednoho měsíce po jejím ukončení okamžitě hlásili příznaky infekce předepisujícímu lékaři.
- Během léčby a po léčbě siponimodem pečlivě sledujte u pacientů známky a příznaky infekcí:
 - U pacientů se symptomy a příznaky odpovídajícími encefalitidě, meningitidě nebo meningoencefalitidě musí být provedeno okamžité diagnostické vyhodnocení; léčba siponimodem musí být přerušena až do vyloučení; vhodná léčba infekce musí být zahájena, pokud je diagnostikována.
 - Případy herpetické virové infekce (včetně případů meningitidy nebo meningoencefalitidy způsobené virem *varicella zoster*) se vyskytly při užívání siponimodu kdykoliv v průběhu léčby.
 - U siponimodu byly hlášeny případy kryptokokové meningitidy (CM).
 - Případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) byly hlášeny u modulátorů S1P receptoru, včetně siponimodu, a jiných terapií pro roztroušenou sklerózu. Lékaři mají být ostražiti ohledně klinických příznaků nebo nálezů MRI naznačujících PML. Pokud existuje podezření na PML, má být léčba siponimodem přerušena, dokud PML nebude vyloučena. Pokud je PML potvrzena, léčba siponimodem má být ukončena. U pacientů léčených modulátory receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P), včetně siponimodu, u nichž se vyvinula PML a kteří následně léčbu ukončili, byl hlášen imunorekonstituční zánětlivý syndrom (IRIS). Doba do nástupu IRIS u pacientů s PML byla obvykle týdny až měsíce po vysazení modulátoru receptoru S1P. Musí být provedeno monitorování rozvoje IRIS a vhodná léčba souvisejícího zánětu.
- Makulární edém:
 - Zajistěte oftalmologické vyšetření před zahájením léčby a následná vyšetření během léčby u pacientů s diabetes mellitus v anamnéze, uveitidou nebo základním/koexistujícím onemocněním sítnice v anamnéze.
 - Po 3-4 měsících od zahájení léčby siponimodem se doporučuje oftalmologické vyšetření.
 - Poučte pacienta, aby kdykoli během léčby siponimodem hlásil poruchy zraku.
 - U pacientů s makulárním edémem nezačínáte léčbu siponimodem dříve, než stav odezní.
- Reprodukční toxicita:
 - Siponimod je kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Poučte ženy o možných vážných rizicích pro plod, pokud je siponimod používán během těhotenství nebo pokud pacientka během léčby otěhotní.
 - U žen ve fertilním věku je před zahájením léčby vyžadován negativní výsledek těhotenského testu.
 - Ženy ve fertilním věku mají být informovány před zahájením léčby a pravidelně poté o závažných rizicích siponimodu pro plod a prostřednictvím těhotenské patientské karty.
 - Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu nejméně 10 dnů po ukončení léčby siponimodem používat účinnou antikoncepci.
 - Siponimod má být vysazen nejméně 10 dní před plánovaným těhotenstvím. Při vysazení siponimodu kvůli plánovanému těhotenství je třeba zvážit možné riziko návratu aktivity onemocnění.
 - Poskytněte pacientce poradenství v případě neúmyslného těhotenství.

- Pokud žena během léčby siponimodem otěhotní, musí být léčba přerušena. Těhotné ženy by měly být informovány o možných vážných rizicích pro plod a měla by být provedena ultrasonografická vyšetření.
- Pokud během léčby nebo během 10 dní po ukončení léčby siponimodem dojde k otěhotnění, nahlase to prosím společnosti Novartis telefonicky [vložte místní číslo] nebo prostřednictvím webové stránky [vložte URL], bez ohledu na pozorované nežádoucí účinky.
- Společnost Novartis zavedla program intenzivního monitorování výsledků těhotenství PRIM (PRegnancy Results Intensive Monitoring), což je registr založený na rozšířených mechanismech sledování případů s cílem shromáždit informace o těhotenství u pacientek vystavených siponimodu bezprostředně před těhotenstvím nebo v jeho průběhu a na výsledcích vyšetření kojenců 12 měsíců po porodu.
- Další upozornění:
 - Před zahájením léčby siponimodem proveďte test jaterních funkcí. Pokud se u pacientů objeví během léčby siponimodem příznaky naznačující dysfunkci jater, požádejte o kontrolu jaterních enzymů. Pokud je potvrzeno významné poškození jater, přerušete léčbu. Siponimod je kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater (Child-Pugh třída C).
 - Při léčbě siponimodem buďte ostražití ohledně výskytu kožních malignit. Před zahájením léčby proveďte kožní vyšetření a poté každých 6 až 12 měsíců s přihlédnutím ke klinickému posouzení. Při delším trvání léčby musí být prováděna pečlivá kožní vyšetření. Pokud jsou zjištěny podezřelé léze, mají být pacienti odesláni k dermatologovi. Pacienti se mají vyvarovat expozice slunečnímu záření bez ochrany před ním. Tito pacienti by neměli podstupovat souběžnou fototerapii UV B zářením nebo fotochemoterapii PUVA. Siponimod je kontraindikován u pacientů s aktivními malignitami.
 - Pokud se u pacienta objeví jakékoli neočekávané neurologické nebo psychiatrické příznaky nebo akcelerované neurologické zhoršení, je třeba neprodleně naplánovat kompletní vyšetření, včetně neurologického, a zvážit MRI.
 - U starších pacientů s četnými komorbiditami nebo s pokročilým onemocněním/zdravotním postižením (např. možné zvýšené riziko infekcí, bradyarytmických příhod během zahajování léčby) je nutná obezřetnost.
 - Pokud je siponimod vysazen, je nutné mít na paměti možnost návratu vysoké aktivity onemocnění.
 - Poskytněte pacientům příručku pro pacienty/opatrovníky a těhotenskou patientskou kartu (pro ženy ve fertilním věku).
 - Seznamte se se souhrnem údajů o přípravku Mayzent.

Příručka pro pacienty/opatrovníky:

Příručka pro pacienty/opatrovníky musí obsahovat následující hlavní sdělení:

- Co je přípravek Mayzent a jak účinkuje.
- Co je roztroušená skleróza.
- Před zahájením léčby si mají pacienti pečlivě přečíst příbalovou informaci a měli by si ji ponechat pro případ, že by si ji během léčby chtěli znovu přečíst.
- Důležitost hlášení nežádoucích účinků.
- Před zahájením léčby se odebere vzorek DNA z krve nebo slin (bukální stěr) ke stanovení genotypu CYP2C9 za účelem určení vhodného dávkování siponimodu. V některých případech pacient nebude léčen siponimodem kvůli specifickému genotypu CYP2C9.
- Pacienti musí být očkováni proti planým neštovicím 1 měsíc před zahájením léčby siponimodem, pokud nejsou chráněni před virem.
- Siponimod se nedoporučuje u pacientů se srdečním onemocněním nebo při současném užívání léků, o kterých je známo, že snižují srdeční frekvenci. Pacienti by měli informovat každého lékaře, kterého navštíví, že jsou léčeni siponimodem.

- U pacientů s určitými srdečními problémy je před zahájením léčby siponimodem zapotřebí EKG vyšetření. Potřeba 6hodinového pozorování (včetně sledování EKG) ve zdravotnickém zařízení po první dávce siponimodu v den 1, pokud má pacient srdeční problémy; může být nutné prodloužit pozorování přes noc v případě, že se u pacienta projeví příznaky během prvních 6 hodin.
- Pacient má okamžitě hlásit příznaky zpomaleného srdečního rytmu (jako jsou závratě, pocit ztráty rovnováhy, nevolnost nebo palpitace) po první dávce siponimodu a během titrační fáze.
- Před zahájením léčby má být k dispozici kompletní krevní obraz pacientů (CBC). Vyšetření CBC se doporučuje 3 až 4 měsíce po zahájení léčby a poté alespoň jednou ročně, a v případě známk infekce.
- Známky a příznaky infekce během léčby a do jednoho měsíce po léčbě siponimodem je potřeba okamžitě hlásit předepisujícímu lékaři, včetně následujícího:
 - Bolest hlavy doprovázená ztuhlostí šíje, citlivostí na světlo, horečkou, příznaky podobnými chřipce, nauzeou, vyrážkou, pásovým oparem a/nebo zmateností nebo záchvaty (křeče) (mohou být příznaky meningitidy a/nebo encefalitidy způsobené buď plísňovou nebo virovou infekcí).
 - Pokud se domníváte, že se Vaše RS zhoršuje, nebo pokud zpozorujete jakékoli nové příznaky během nebo po ukončení léčby přípravkem Mayzent, například změny nálady nebo chování, novou nebo zhoršující se slabost na jedné straně těla, změny vidění, zmatenost, výpadky paměti nebo řeči a komunikační potíže. Mohou to být příznaky PML nebo zánětlivé reakce (známé jako imunorekonstituční zánětlivý syndrom nebo IRIS), která se může objevit u pacientů s PML, když je přípravek Mayzent vyloučen z těla poté, co jej přestanou užívat.
- Pacient má okamžitě nahlásit předepisujícímu lékaři jakékoli příznaky poškození zraku během léčby a během měsíce po ukončení léčby siponimodem.
- Pacient má informovat lékaře, pokud je vynechána dávka během prvních 6 dnů léčby nebo po dobu 4 nebo více po sobě následujících dnů léčby siponimodem udržovací dávkou. Léčba musí být v těchto případech znovu zahájena novým titračním balením.
- Před zahájením léčby by měly být provedeny testy funkce jater a opakovány, pokud existují příznaky naznačující jaterní dysfunkci.
- Pacienti mají nahlásit svým lékařům jakékoli neočekávané neurologické nebo psychiatrické symptomy/příznaky, jako je náhlý nástup silné bolesti hlavy, zmatenost, záchvaty a změny vidění, nebo rychlé neurologické zhoršení.
- Vzhledem k potenciálnímu teratogennímu riziku siponimodu, ženy ve fertilním věku musí:
 - být informovány lékařem před zahájením léčby a pravidelně poté o závažných rizicích užívání siponimodu pro plod a o kontraindikaci u těhotných žen a žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. K tomuto účelu rovněž slouží těhotenská patientská karta.
 - mít k dispozici před zahájením léčby siponimodem negativní těhotenský test, který má být ve vhodných intervalech opakován.
 - používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně 10 dnů po ukončení léčby, aby se předešlo těhotenství z důvodu možného rizika poškození nenarozeného dítěte.
 - neprodleně oznámit předepisujícímu lékaři jakékoli (zamýšlené nebo nezamýšlené) těhotenství, během léčby a do 10 dnů po ukončení léčby siponimodem.
- Pacienti mají být informováni o riziku kožních malignit a potřebě kožních vyšetření na začátku léčby a poté během léčby siponimodem. Pacienti mají být upozorněni nevystavovat se bez ochrany slunečnímu záření. Pacienti také nesmějí být léčeni souběžnou fototerapií UV B zářením nebo fotochemoterapií PUVA. Pacienti mají okamžitě informovat svého lékaře, pokud si všimnou jakýchkoli kožních uzlíků (např. lesklých, perleťových uzlíků), névů nebo otevřených lézí, které se nezhojí do několika týdnů. Příznaky rakoviny kůže mohou zahrnovat abnormální růst nebo změny kožní tkáně (např. neobvyklá mateřská znaménka) se změnou barvy, tvaru nebo velikosti v průběhu času.
- Po ukončení léčby siponimodem mají pacienti okamžitě informovat svého lékaře, pokud se jejich příznaky onemocnění zhoršují (např. slabost nebo změny zraku) nebo pokud zaznamenají jakékoliv nové příznaky.
- Kontaktní údaje lékaře předepisujícího siponimod.

Těhotenská patientská připomínková karta:

Těhotenská karta musí obsahovat následující hlavní sdělení:

- Siponimod je kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.
- Lékaři budou poskytovat poradenství před zahájením léčby a pravidelně poté ohledně potenciálního teratogenního rizika siponimodu a nezbytných opatření k minimalizaci tohoto rizika.
- Pacientka bude lékařem informována o potřebě účinné antikoncepce během léčby a 10 dní po ukončení léčby.
- Před zahájením léčby musí být proveden těhotenský test a negativní výsledek musí být ověřen lékařem. Test se musí opakovat ve vhodných intervalech.
- Pacientky musí během léčby siponimodem používat účinnou antikoncepci,
- Během léčby nesmí ženy otěhotnět. Pokud žena otěhotní nebo chce otěhotnět, je třeba léčbu siponimodem přerušit. Účinná antikoncepce musí být zachována po dobu nejméně 10 dnů po ukončení léčby siponimodem.
- Lékař poskytne poradenství v případě těhotenství a ve vyhodnocení výsledku těhotenství.
- Pacientky mají ihned informovat svého lékaře, pokud se po ukončení léčby siponimodem zhorší roztroušená skleróza.
- Ženám vystaveným siponimodu během těhotenství se doporučuje vstoupit do programu lékové expozice v těhotenství (PRegnancy Intensive Monitoring, registr PRIM), který sleduje výsledky těhotenství.
- Pokud během léčby nebo do 10 dnů po ukončení léčby siponimodem dojde k otěhotnění, nahlase to prosím neprodleně lékaři nebo společnosti Novartis telefonicky [vložte místní číslo] nebo prostřednictvím webové stránky [vložte URL], bez ohledu na pozorované nežádoucí účinky.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mayzent 0,25 mg potahované tablety
siponimod

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 0,25 mg siponimodu (jako siponimod s kyselinou fumarovou).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a sójový lecithin. Další údaje v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Titrační balení
12 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

Titrační balení 12 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Mayzent 0,25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**POUZDRO OBSAHUJÍCÍ BLISTR (titrační balení 12 potahovaných tablet po 0,25 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mayzent 0,25 mg tvrdé tobolky
siponimod

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 0,25 mg siponimodu (jako siponimod s kyselinou fumarovou).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a sójový lecithin. Další údaje v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Titrační balení
12 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Užijte tabletu(y) každý den ve stejnou dobu.

Start

Den 1

Den 2

Den 3

Den 4

Den 5

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1414/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (balení 84 a 120 potahovaných tablet po 0,25 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mayzent 0,25 mg potahované tablety
siponimod

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mayzent 1 mg potahované tablety
siponimod

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 1 mg siponimodu (jako siponimod s kyselinou fumarovou).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a sójový lecithin. Další údaje v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Mayzent 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mayzent 1 mg potahované tablety
siponimod

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne
Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mayzent 2 mg potahované tablety
siponimod

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2 mg siponimodu (jako siponimod s kyselinou fumarovou).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a sójový lecithin. Další údaje v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

28 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Mayzent 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mayzent 2 mg potahované tablety
siponimod

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne
Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Mayzent 0,25 mg potahované tablety

Mayzent 1 mg potahované tablety

Mayzent 2 mg potahované tablety

siponimod

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Mayzent a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mayzent užívat
3. Jak se přípravek Mayzent užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Mayzent uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Mayzent a k čemu se používá

Co je přípravek Mayzent

Léčivou látkou přípravku Mayzent je siponimod. Siponimod patří do skupiny přípravků nazývaných modulátory receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P).

K čemu se přípravek Mayzent používá

Přípravek Mayzent se používá u dospělých k léčbě aktivní sekundárně progresivní roztroušené sklerózy (SPRS). O aktivní SPRS se jedná tehdy, když stále dochází k relapsům (znovuvzplanutí) nebo když výsledky MRI (zobrazování magnetickou rezonancí) vykazují známky zánětu.

Jak přípravek Mayzent účinkuje

Přípravek Mayzent pomáhá chránit centrální nervový systém (CNS) proti útokům tělu vlastního imunitního systému. Působí tak, že:

- snižuje schopnost některých bílých krvinek (zvaných lymfocyty) volně se pohybovat v těle, a
- brání jejich průniku do mozku a míchy.

Tím omezuje poškození nervů způsobené SPRS a jako důsledek přípravek Mayzent zpomaluje dopady aktivity onemocnění (jako zhoršování postižení, tvorba mozkových lézí a relapsy).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mayzent užívat

Neužívejte přípravek Mayzent

- jestliže jste alergický(á) na siponimod, arašidy, sóju nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte syndrom imunitní nedostatečnosti.
- jestliže jste prodělal(a) v minulosti progresivní multifokální leukoencefalopatii nebo kryptokokovou meningitidu (zánět mozkových blan způsobený kryptokoky).
- jestliže máte aktivní zhoubné nádorové onemocnění.
- jestliže máte závažné potíže s játry.

- jestliže jste prodělal(a) během posledních 6 měsíců srdeční příhodu, nestabilní anginu pectoris, mozkovou mrtvici nebo určitý typ srdečního selhání.
- jestliže máte určitý typ nepravidelného nebo nenormálního srdečního tepu (arytmie) a nemáte kardiostimulátor.
- jestliže se při krevních testech zjistí, že Vaše tělo léčivý přípravek nedostatečně odbourává, nemáte tento přípravek užívat (viz níže Krevní testy před zahájením léčby a během léčby).
- jestliže jste těhotná nebo můžete otěhotnět a nepoužíváte účinnou antikoncepci.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Mayzent se poraďte se svým lékařem:

- jestliže se u Vás vyskytla infekce nebo Váš imunitní systém nepracuje správně (například kvůli onemocnění nebo lékům, které potlačují imunitní systém; viz též bod “Další přípravky a přípravek Mayzent”).
- jestliže jste nikdy neprodělal(a) plané neštovice nebo jste proti nim nebyl(a) očkovan(a). Jestliže se u Vás objeví plané neštovice během léčby přípravkem Mayzent, může být vyšší riziko komplikací. Váš lékař může před zahájením léčby požadovat očkování proti planým neštovicím.
- jestliže plánujete nechat se očkovat. Váš lékař Vám poradí, jak postupovat (viz bod “Další přípravky a přípravek Mayzent”).
- jestliže jste trpěl(a) nebo trpíte poruchami zraku (zejména stavem zvaným makulární otok) nebo infekcí nebo zánětem oka (uveitida). Váš lékař může požadovat oční vyšetření před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu. Přípravek Mayzent může vyvolat otok makuly (oblast oka, která umožňuje vidět obrysy, barvy a detaily) zvaný makulární otok. Pravděpodobnost rozvoje makulárního otoku je vyšší, pokud jste již dříve prodělal(a) uveitidu.
- jestliže máte cukrovku. Pravděpodobnost rozvoje makulárního otoku (viz výše) je u pacientů s cukrovkou vyšší.
- jestliže trpíte kterýmkoliv z následujících stavů (i pokud jste kvůli těmto stavům léčen(a)):
závažná srdeční choroba, nepravidelný nebo nenormální srdeční puls (arytmie), mozková mrtvice nebo jiná choroba související s mozkovými cévami, pomalý srdeční puls, mdloby, poruchy srdečního rytmu (zjištěné z abnormálních výsledků EKG).
- jestliže máte závažné dýchací potíže během spánku (spánková apnoe).
- jestliže máte vysoký krevní tlak, který nelze snížit léčivými přípravky. Váš krevní tlak bude nutné pravidelně sledovat.
- jestliže máte potíže s játry. Před předepsáním přípravku Mayzent může Váš lékař požadovat vyšetření krve kvůli kontrole funkce jater.
- jestliže byste mohla otěhotnět, protože siponimod může při užívání během těhotenství poškodit nenarozené dítě. Předtím než se začnete léčit, Vám lékař vysvětlí riziko a požádá Vás o provedení těhotenského testu, aby se ujistil(a), že nejste těhotná. Během léčby a po dobu nejméně 10 dnů po jejím ukončení musíte používat účinnou antikoncepci (viz “Těhotenství, kojení a plodnost”).

Pokud se Vás tyto případy týkají, informujte svého lékaře **předtím**, než začnete přípravek Mayzent užívat.

Na co je potřeba dbát během užívání přípravku Mayzent

Pokud se objeví během užívání přípravku Mayzent cokoli z následujícího, **informujte neprodleně svého lékaře**, může se jednat o závažný stav:

- jestliže máte infekci. Přípravek Mayzent snižuje počet bílých krvinek ve Vaší krvi. Bílé krvinky bojují proti infekci, takže se infekce může objevit mnohem snadněji během užívání přípravku Mayzent (a až 3 až 4 týdny po ukončení užívání). Infekce může být závažná, případně dokonce život ohrožující.
- jestliže si myslíte, že se roztroušená skleróza (RS) zhoršuje nebo pokud zaznamenáte jakékoli nové nebo neobvyklé příznaky. Vzácná mozková infekce nazývaná progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) může vyvolat příznaky podobné SPRS. Může se objevit u pacientů užívajících přípravky jako je přípravek Mayzent nebo jiné léky určené k léčbě RS. Pokud se PML potvrdí, lékař ukončí Vaši léčbu přípravkem Mayzent. U některých lidí může dojít k reakci, když je přípravek Mayzent vyloučen z těla. Tato reakce (známá jako imunorekonstituční zánětlivý syndrom nebo IRIS) může vést ke zhoršení Vašeho stavu, včetně zhoršení mozkových funkcí.

- jestliže máte horečku, cítíte se jako byste měl(a) chřipku nebo máte bolesti hlavy společně se ztuhlostí šíje, precitlivělostí na světlo, pocitem na zvracení nebo zmateností. Může se jednat o příznaky zánětu mozkových blan a/nebo encefalitidy vyvolaného virovou nebo plísňovou infekcí (jako např. kryptokoková meningitida).
- jestliže zpozorujete změny vidění, například pokud se střed Vašeho zrakového pole rozmaže nebo jsou v něm stíny, uprostřed Vašeho zrakového pole se objeví slepá skvrna nebo máte problémy s viděním barev nebo jemných detailů. To mohou být příznaky makulárního otoku. V počátečních stádiích makulárního otoku nemusíte pozorovat žádné příznaky, a ten může vyvolat podobné zrakové příznaky jako ataka roztroušené sklerózy (optická neuritida). Váš lékař Vás může požádat, abyste podstoupil(a) oční vyšetření 3 až 4 měsíce po zahájení léčby přípravkem Mayzent, a možná opakované vyšetření i později. Pokud je makulární otok potvrzen, může Vám lékař doporučit ukončení léčby přípravkem Mayzent.
- jestliže máte příznaky jako náhlý nástup silných bolestí hlavy, zmatenost, křeče a poruchy zraku. Ty mohou být příznaky stavu zvaného posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES).
- jestliže máte příznaky jako nevysvětlitelný pocit na zvracení, zvracení, únava, zežloutnutí kůže nebo bělma očí nebo abnormálně tmavé moči. To může být příznakem problémů s játry.
- pokud si všimnete jakýchkoli kožních uzlíků (např. lesklých, perleťových uzlíků), névů nebo otevřených lézí, které se nehojí během několika týdnů.

Pomalá srdeční činnost a nepravidelná srdeční činnost

Během prvních dní léčby může přípravek Mayzent zpomalit srdeční činnost. Nemusíte cítit nic nebo můžete mít závratě nebo se cítit unavený(á). Na začátku léčby to též může vyvolat nepravidelný srdeční puls. Pokud cokoliv naznačuje, že u Vás existuje větší riziko výskytu těchto projevů, Váš lékař může rozhodnout o nutnosti podrobnějšího sledování na začátku léčby, může Vás nejdříve odeslat ke specialistovi na onemocnění srdce (kardiologovi) nebo se rozhodne Vám přípravek Mayzent nepodávat.

Testy před zahájením léčby a během léčby

Jak rychle se tento přípravek v těle rozkládá (metabolizuje) se liší pacient od pacienta, a různí lidé proto vyžadují různou dávku. Před zahájením léčby proto Váš lékař provede test z krve nebo ze slin, aby zjistil, jaká dávka je pro Vás nejlepší. Ve vzácných případech může výsledek testu znamenat, že nesmíte přípravek Mayzent užívat.

• Krevní obraz

Požadovaným účinkem léčby přípravkem Mayzent je snížení množství bílých krvinek ve Vaší krvi. To se obvykle vrátí k normálu do 3-4 týdnů po ukončení léčby. V případě potřeby krevních testů, sdělte lékaři, že užíváte přípravek Mayzent. V opačném případě nemusí být pro lékaře možné porozumět výsledkům testu a u určitých typů krevních testů může lékař potřebovat odebrat více krve, než je obvyklé.

Před zahájením léčby přípravkem Mayzent Váš lékař potvrdí, zda máte v krvi dostatek bílých krvinek a může chtít kontrolu pravidelně opakovat. V případě, že nemáte dostatek bílých krvinek, Váš lékař může snížit dávku přípravku Mayzent nebo přípravek vysadit.

Před zahájením léčby bude Vaše krev rovněž testována kvůli zjištění funkce jater.

Rakovina kůže

U pacientů s RS léčených přípravkem Mayzent byly hlášeny případy rakoviny kůže. Okamžitě se poradte se svým lékařem, pokud si všimnete jakýchkoli kožních uzlíků (např. lesklých perleťových uzlíků), névů nebo otevřených lézí, které se nehojí během několika týdnů. Příznaky rakoviny kůže mohou zahrnovat abnormální růst nebo změny kožní tkáně (např. neobvyklá mateřská znaménka) se změnou barvy, tvaru nebo velikosti v průběhu času. Před zahájením léčby přípravkem Mayzent je nutné provést kožní vyšetření, aby se zjistilo, zda máte nějaké kožní uzlíky. Lékař bude během léčby přípravkem Mayzent také pravidelně provádět kožní vyšetření. Pokud se u Vás objeví problémy s pokožkou, může Vás lékař odkázat na dermatologa, který po konzultaci může rozhodnout, že je důležité, abyste byl(a) pravidelně sledován(a).

Expozice slunečnímu záření a ochrana před sluncem

Přípravek Mayzent oslabuje Váš imunitní systém. To může zvýšit riziko vzniku kožních nádorů. Musíte omezit expozici slunečnímu a UV záření prostřednictvím:

- nošení vhodného ochranného oděvu.
- pravidelné aplikace opalovacích krémů s vysokým stupněm ochrany proti UV záření.

Zhoršení RS po přerušení léčby přípravkem Mayzent

Nepřestávejte užívat přípravek Mayzent ani si neměňte dávku, aniž byste se předtím poradil(a) se svým lékařem.

Neprodleně informujte lékaře, pokud se domníváte, že se Vaše RS zhoršuje po vysazení přípravku Mayzent (viz “Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Mayzent” v bodě 3).

Starší pacienti (65 let a více)

Zkušenosti s použitím přípravku Mayzent u starších pacientů nejsou k dispozici. Poradte se se svým lékařem, pokud máte jakékoliv otázky.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím do 18 let, protože nebyl dosud u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Mayzent

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoliv z následujících léků:

- léky na nepravidelnou srdeční činnost, jako jsou amiodaron, prokainamid, chinidin, nebo sotalol. Váš lékař se může rozhodnout nepředepsat přípravek Mayzent, protože by mohl zesílit účinek na nepravidelný srdeční rytmus.
- léky, které zpomalují srdeční rytmus jako diltiazem nebo verapamil (které patří do skupiny přípravků nazývaných blokátory vápníkových kanálů), digoxin nebo ivabradin. Váš lékař Vás může odeslat ke kardiologovi, protože může být nutné změnit Vaše léky, protože přípravek Mayzent může též zpomalit srdeční činnost v prvních dnech léčby. Pokud užíváte betablokátory, jako jsou atenolol nebo propranolol, může Váš lékař požádat o dočasné vysazení těchto přípravků do doby, než dosáhnete plné denní dávky přípravku Mayzent.
- léky, které ovlivňují imunitní systém, jako jsou chemoterapie, imunosupresiva nebo jiné léky k léčbě RS. Váš lékař Vás může požádat o vysazení těchto přípravků, aby se zabránilo zesílení účinků na imunitní systém.
- vakcíny. Pokud je nutné očkování, poradte se nejprve s lékařem. Během léčby přípravkem Mayzent a po dobu 4 týdnů po jejím skončení nemáte být očkovan(a) určitými typy očkovacích látek (tzv. živé oslabené vakcíny), protože by mohly vyvolat infekci, které mají předcházet (viz bod 2).
- flukonazol a některé další přípravky mohou zvyšovat hladinu přípravku Mayzent v krvi a nedoporučuje se je užívat v kombinaci s přípravkem Mayzent. Váš lékař Vám v takovém případě poradí.
- karbamazepin a některé další přípravky mohou snižovat hladinu přípravku Mayzent v krvi a mohou mu tak bránit ve správném působení. Váš lékař Vám s tím poradí.
- modafinil a některé další přípravky mohou snižovat hladinu přípravku Mayzent v krvi některých pacientů a mohou mu tak bránit ve správném působení. Váš lékař Vám poradí, pokud se Vás to týká.
- fototerapie UV světlem nebo fotochemoterapie PUVA. Léčba UV světlem během užívání přípravku Mayzent může zvýšit riziko vzniku kožních nádorů.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Neužívejte přípravek Mayzent během těhotenství, pokud se snažíte otěhotnět nebo jste žena, která může přijít do jiného stavu a nepoužívá účinnou antikoncepci. Pokud je přípravek Mayzent užíván během těhotenství, existuje riziko poškození nenarozeného dítěte. Pokud jste žena, která může otěhotnět, lékař Vám vysvětlí toto riziko před zahájením léčby přípravkem Mayzent a požádá Vás, abyste si provedla těhotenský test k vyloučení možného těhotenství. Během užívání přípravku Mayzent a nejméně 10 dní po jeho ukončení musíte používat účinnou antikoncepci, abyste neotěhotněla. Poraďte se se svým lékařem o spolehlivých metodách antikoncepce.

Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Mayzent, okamžitě informujte svého lékaře. Váš lékař rozhodne o zastavení léčby (viz „Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Mayzent“ v bodě 3). Budou provedena speciální vyšetření narozením dítěte.

Během léčby přípravkem Mayzent nemáte kojit. Přípravek Mayzent může přecházet do mateřského mléka a existuje riziko závažných nežádoucích účinků na dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Váš lékař Vám řekne, zda Vaše onemocnění umožňuje, abyste mohl(a) bezpečně řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Neočekává se, že by přípravek Mayzent ovlivnil Vaše schopnosti řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje, pokud již užíváte léčebnou dávku. Na začátku léčby můžete občas pociťovat závratě. První den léčby přípravkem Mayzent neříďte a neobsluhujte stroje.

Přípravek Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecithin

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek užívat.

Jestliže jste alergický(á) na arašídy nebo sóju, neužívejte tento přípravek.

3. Jak se přípravek Mayzent užívá

Léčba přípravkem Mayzent musí být sledována lékařem, který má zkušenosti s léčbou roztroušené sklerózy.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Jaké množství přípravku Mayzent užívat

Zahájení léčby

Obdržíte titrační balení, s nímž se bude dávka postupně zvyšovat během 5 dnů. Dodržujte pokyny uvedené na obalu (viz také tabulka „Titrační balení“).

Účelem titrační fáze je snížit riziko nežádoucích účinků na srdce na začátku léčby. Váš lékař Vás může pozorně sledovat na začátku léčby, pokud existuje riziko, že se Váš tep zpomalí nebo bude nepravidelný.

Titrační balení

Den	Dávka	Počet užitých tablet přípravku Mayzent 0,25 mg
Den 1	0,25 mg	1 tableta
Den 2	0,25 mg	1 tableta
Den 3	0,5 mg	2 tablety
Den 4	0,75 mg	3 tablety
Den 5	1,25 mg	5 tablet

Šestý den změníte dávkování na Vaši pravidelnou léčebnou dávku.

V prvních 6 dnech léčby se doporučuje užívat tablety ráno s jídlem nebo nalačno.

Léčebná dávka

Doporučená dávka je 2 mg jednou denně (jedna tableta přípravku Mayzent 2 mg) s jídlem nebo bez jídla.

Váš lékař Vám může doporučit, abyste užíval(a) pouze 1 mg jednou denně (jedna tableta přípravku Mayzent 1 mg nebo čtyři tablety přípravku Mayzent 0,25 mg), pokud krevní test provedený před zahájením léčby ukázal, že Vaše tělo odbourává přípravek Mayzent pomalu (viz „Testy před zahájením a během léčby“). Pokud se Vás to týká, vezměte na vědomí, že je pro Vás přesto bezpečné užít pět tablet 0,25mg 5. den titrační fáze, jak je uvedeno výše.

Mayzent je určen k podání ústy. Tabletu zapíjejte vodou.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Mayzent, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Mayzent, nebo pokud si omylem vezmete první tabletu z balení s léčebnou dávkou namísto titračního balení, okamžitě kontaktujte svého lékaře. Váš lékař se může rozhodnout, že Vás bude sledovat.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Mayzent

Pokud během prvních 6 dnů léčby zapomenete kterýkoliv den užít dávku, kontaktujte svého lékaře dříve, než užijete další dávku. Váš lékař Vám bude muset předepsat nové titrační balení. Budete muset znovu zahájit léčbu dnem 1.

Jestliže vynecháte dávku, když jste již na pravidelné léčebné dávce (od 7. dne), vezměte si ji, jakmile si vzpomenete. Pokud je téměř čas na další dávku, neužívejte vynechanou dávku a pokračujte jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Mayzent po dobu 4 nebo více dní v řadě, kontaktujte svého lékaře dříve, než užijete další dávku. Váš lékař Vám bude muset předepsat nové titrační balení a budete muset znovu zahájit léčbu dnem 1.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Mayzent

Nepřestávejte užívat přípravek Mayzent ani si neměňte dávku, aniž byste se předtím poradil(a) se svým lékařem.

Přípravek Mayzent zůstává ve Vašem těle až 10 dní poté, co jej přestanete užívat. Počet Vašich bílých krvinek (lymfocytů) může zůstat nízký až 3 nebo 4 týdny poté, co přestanete přípravek Mayzent užívat. Nežádoucí účinky popsány v této příbalové informaci se během této doby mohou stále objevit (viz „Možné nežádoucí účinky“ v bodě 4).

Pokud musíte začít znovu užívat přípravek Mayzent po více než 4 dnech ode dne, kdy jste jej přestal(a) užívat, Váš lékař Vám předepíše nové titrační balení a budete muset znovu zahájit léčbu dnem 1.

Ihned informujte svého lékaře, pokud si myslíte, že se Vaše RS zhoršuje po ukončení léčby přípravkem Mayzent.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento léčivý přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- Vyrážka s malými tekutinou naplněnými puchýřky, které se objevují na zarudlé kůži (příznaky virového infekčního onemocnění zvaného pásový opar, které mohou být závažné)
- Typ rakoviny kůže nazývaný bazocelulární karcinom (BCC), který často vypadá jako perleťový uzlík, i když může mít i jiné formy.
- Horečka, bolest v krku a/nebo vřidky v důsledku infekce (lymfopenie)
- Křeče, epileptické záchvaty
- Poruchy zraku, jako jsou stín nebo slepá skvrna ve středu zraku, rozmazané vidění, problémy s viděním barev nebo detailů (příznaky makulárního edému, což je otok v makulární oblasti sítnice v zadní části oka)
- Nepravidelný srdeční tep (atrioventrikulární blokáda)
- Pomalý tep

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 100)

- Typ rakoviny kůže nazývaný spinocelulární karcinom, který se může projevovat jako pevný červený uzlík, vřídek s krustou nebo nový vřídek na již existující jizvě.
- Typ rakoviny kůže nazývaný maligní melanom, který se obvykle vyvíjí z neobvyklého mateřského znaménka. Mezi možné příznaky melanomu patří mateřská znaménka, která můžou v průběhu času měnit velikost, tvar, výšku nebo barvu, nebo nová mateřská znaménka. Mateřská znaménka mohou svědět, krváčet nebo vředovatět.

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1000)

- Infekce mozku nazývaná progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Příznaky PML mohou být podobné jako u RS, jako je slabost nebo změny vidění, ztráta paměti, potíže s myšlením nebo potíže s chůzí.
- Zánětlivé onemocnění po ukončení léčby přípravkem Mayzent (známé jako imunorekonstituční zánětlivý syndrom nebo IRIS).

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- Kryptokokové infekce (druh plísňových infekcí) nebo virové infekce (způsobeny virem herpes nebo virem *varicella zoster*), včetně meningitidy a/nebo encefalitidy s příznaky jako bolest hlavy společně se ztuhlou šíjí, citlivostí na světlo, pocitem na zvracení (nauzea) nebo zmateností.

Pokud se objeví některý z těchto stavů, **okamžitě informujte svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky zahrnují níže uvedené účinky. Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků stane závažným, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.**

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- Bolest hlavy
- Vysoký krevní tlak (hypertenze), někdy s příznaky jako bolest hlavy a/nebo závratě
- Krevní testy vykazující vyšší hladiny jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- Nové pigmentové skvrny
- Závrat
- Mimovolní třes těla
- Průjem
- Pocit na zvracení
- Bolest rukou nebo nohou
- Oteklé ruce, kotníky, nohy nebo dolní končetiny (periferní otok)
- Slabost
- Výsledky funkčních testů plic vykazující sníženou funkci

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Mayzent uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce/blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že balení je poškozené nebo vykazuje známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Mayzent obsahuje

- Léčivou látkou je siponimod.

Mayzent 0,25 mg potahované tablety

- Jedna tableta obsahuje 0,25 mg siponimodu (jako siponimod s kyselinou fumarovou).
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: monohydrát laktózy (viz „Přípravek Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecitin v bodu 2“), mikrokrytalická celulóza, krospovidon, glycerol-dibehenát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.
Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172), mastek, sójový lecitin (viz „Přípravek Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecitin v bodu 2“), xanthanová klovatina.

Mayzent 1 mg potahované tablety

- Jedna tableta obsahuje 1 mg siponimodu (jako siponimod s kyselinou fumarovou).
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: monohydrát laktózy (viz „Přípravek Mayzent obsahuje laktózu“), mikrokrystalická celulóza, krospovidon, glycerol-dibehenát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.
Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172), mastek, sójový lecithin (viz „Přípravek Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecithin v bodu 2“), xanthanová klovatina.

Mayzent 2 mg potahované tablety

- Jedna tableta obsahuje 2 mg siponimodu (jako siponimod s kyselinou fumarovou).
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: monohydrát laktózy (viz „Přípravek Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecithin v bodu 2“), mikrokrystalická celulóza, krospovidon, glycerol-dibehenát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.
Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), mastek, sójový lecithin (viz „Přípravek Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecithin v bodu 2“), xanthanová klovatina.

Jak přípravek Mayzent vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Mayzent 0,25 mg jsou světle červené, okrouhlé, s logem společnosti na jedné straně a “T” na druhé straně.

Potahované tablety přípravku Mayzent 1 mg jsou fialově bílé, okrouhlé, s logem společnosti na jedné straně a “L” na druhé straně.

Potahované tablety přípravku Mayzent 2 mg jsou světle žluté, okrouhlé, s logem společnosti na jedné straně a “II” na druhé straně.

Přípravek Mayzent 0,25 mg potahované tablety je dostupný v následujících velikostech balení:

- titrační balení jako pouzdro obsahující 12 tablet a
- balení obsahující 84 nebo 120 tablet.

Přípravek Mayzent 1 mg potahované tablety je dostupný v balení obsahujícím 28 nebo 98 tablet.

Přípravek Mayzent 2 mg potahované tablety je dostupný v balení obsahujícím 14, 28 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Italia

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.