

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mayzent 0,25 mg filmovertrukne tabletter  
Mayzent 1 mg filmovertrukne tabletter  
Mayzent 2 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Mayzent 0,25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder siponimodfumarsyre svarende til 0,25 mg siponimod.

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 59,1 mg lactose (som monohydrat) og 0,092 mg sojalecithin.

### Mayzent 1 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder siponimodfumarsyre svarende til 1 mg siponimod.

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 58,3 mg lactose (som monohydrat) og 0,092 mg sojalecithin.

### Mayzent 2 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder siponimodfumarsyre svarende til 2 mg siponimod.

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 57,3 mg lactose (som monohydrat) og 0,092 mg sojalecithin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

### Mayzent 0,25 mg filmovertrukne tabletter

Svagt rød, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med skrå kanter og en diameter på ca. 6,1 mm med virksomhedens logo trykt på den ene side og "T" på den anden side.

### Mayzent 1 mg filmovertrukne tabletter

Lilla-hvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med skrå kanter og en diameter på ca. 6,1 mm med virksomhedens logo trykt på den ene side og "L" på den anden side.

### Mayzent 2 mg filmovertrukne tabletter

Svagt gul, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med skrå kanter og en diameter på ca. 6,1 mm med virksomhedens logo trykt på den ene side og "II" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Mayzent er indiceret til behandling af voksne patienter med sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) med aktiv sygdom vist ved angreb eller radiologiske tegn på inflammatorisk aktivitet (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med siponimod skal indledes og gennemføres under opsyn af en læge med erfaring i behandling af multipel sklerose.

Inden behandlingen startes, skal patienten genotypebestemmes for CYP2C9 med henblik på at fastlægge CYP2C9-metaboliseringsstatus (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Siponimod må ikke bruges hos patienter med en CYP2C9\*3\*3-genotype (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### Dosering

##### Indledning af behandlingen

Behandlingen skal indledes med en titreringspakning med 5 dages behandling. Behandlingen startes med 0,25 mg en gang dagligt på dag 1 og 2, efterfulgt af en daglig dosis på 0,5 mg på dag 3, 0,75 mg på dag 4 og 1,25 mg på dag 5, således at patientens ordinerede vedligeholdelsesdosis af siponimod startes på dag 6 (se tabel 1).

I løbet af de første 6 dages indledende behandling skal den anbefalede daglige dosis tages en gang dagligt om morgenen med eller uden mad.

**Tabel 1 Dosistitreringsskema til opnåelse af vedligeholdelsesdosis**

Titration	Titrationdosis	Titrationsskema	Dosis
Dag 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	<b>TITRERING</b>
Dag 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Dag 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Dag 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Dag 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Dag 6	2 mg <sup>1</sup>	1 x 2 mg <sup>1</sup>	<b>VEDLIGEHOLDELSE</b>

<sup>1</sup> Hos patienter med en CYP2C9\*2\*3- eller \*1\*3-genotype er den anbefalede vedligeholdelsesdosis 1 mg taget en gang dagligt (1 x 1 mg eller 4 x 0,25 mg) (se ovenfor og pkt. 4.4 og 5.2). Yderligere eksponering for 0,25 mg på dag 5 har ingen betydning for patientsikkerheden.

##### Vedligeholdelsesbehandling

Hos patienter med en CYP2C9\*2\*3 genotype er den anbefalede vedligeholdelsesdosis 1 mg (se pkt. 4.4 og 5.2).

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af siponimod for alle andre CYP2C9 genotype-patienter er 2 mg.

Mayzent tages én gang dagligt.

##### Glemte doser under behandlingsstart

Hvis en titreringsdosis glemmes på en af dagene i løbet af de første 6 dages behandling, skal behandlingen genstartes forfra med en ny titreringspakning.

### Glemte doser efter dag 6

Hvis en dosis glemmes, skal den ordinerede dosis tages på næste planlagte tidspunkt. Der må ikke tages en dobbeltdosis som næste dosis.

### Genstart af vedligeholdelsesbehandlingen efter afbrydelse af behandlingen

Hvis vedligeholdelsesbehandlingen afbrydes i 4 eller flere sammenhængende dage, skal behandlingen med siponimod startes forfra med en ny titreringspakning.

### Særlige populationer

#### Ældre

Siponimod er ikke undersøgt hos patienter på 65 år eller derover. Kliniske studier inkluderede patienter under 61 år. Siponimod skal anvendes med forsigtighed til ældre på grund af utilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og virkning (se pkt. 5.2).

#### Nedsat nyrefunktion

Vurderet på grundlag af kliniske farmakologistudier er det ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### Nedsat leverfunktion

Siponimod må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 4.3). Skønt det ikke er nødvendigt at justere dosis til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion, skal der udvises forsigtighed ved initiering af behandling af disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Pædiatrisk population

Siponimods sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Oral anvendelse. Siponimod kan tages med eller uden mad.

De filmovertrukne tabletter skal synkes hele sammen med vand.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof, jordnødder, soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Immundefektsyndrom.
- Progressiv multifokal leukoencefalopati eller kryptokokmeningitis i anamnesen.
- Aktive maligniteter.
- Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C).
- Patienter, som inden for de seneste 6 måneder har haft myokardieinfarkt (MI), ustabil angina pectoris, slagtilfælde/transitorisk iskæmisk attack (TIA), dekomenseret hjertesvigt (indlæggelseskrævende) eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV-hjertesvigt (se pkt. 4.4).
- Patienter med tidligere 2. grads Mobitz type II atrioventrikulært blok (AV-blok), 3. grads AV-blok, sinoatrialt hjerteblok eller syg sinussyndrom, hvis de ikke anvender pacemaker (se pkt. 4.4).
- Patienter, som er homozygote for CYP2C9\*3- (CYP2C9\*3\*3-) genotype (dårlig metabolisator).
- Under graviditet og til fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Infektioner

#### Risiko for infektioner

En vigtig farmakodynamisk virkning af siponimod er en dosisafhængig reduktion i antallet af perifere lymfocytter til 20-30 % af *baseline*-værdien. Dette skyldes den reversible tilbageholdelse af lymfocytter i lymfæv (se pkt. 5.1).

Siponimods virkning på immunsystemet kan øge risikoen for infektioner (se pkt. 4.8).

Inden behandlingen initieres, skal der foreligge en nylig komplet blodtælling (dvs. inden for de seneste 6 måneder eller efter afbrydelse af tidligere behandling). Det anbefales desuden at vurdere komplette blodtællinger 3 til 4 måneder efter opstart af behandling og mindst årligt herefter, og i tilfælde af tegn på infektion. Absolut lymfocytaltal  $<0,2 \times 10^9/l$  bør efter bekræftelse føre til dosisreduktion til 1 mg, fordi siponimod-dosis i kliniske studier blev reduceret hos patienter med absolut lymfocytaltal  $<0,2 \times 10^9/l$ . Et bekræftet absolut lymfocytaltal  $<0,2 \times 10^9/l$  hos en patient, som allerede får siponimod 1 mg, bør føre til afbrydelse af siponimod-behandlingen, indtil værdien når  $0,6 \times 10^9/l$ , hvorefter man kan overveje at indlede behandling med siponimod igen.

Hvis patienten har en aktiv svær infektion, skal behandlingen udsættes, indtil patienten er restitueret. På grund af mulighed for tilbageværende farmakodynamiske virkninger i op til 3 til 4 uger efter seponering, som f.eks. kan nedsætte det perifere lymfocytaltal, skal patienten overvåges for infektion i hele denne periode (se "Ophør af behandling med siponimod" nedenfor).

Patienten skal instrueres i at rapportere symptomer på infektion til sin læge med det samme. Der skal iværksættes effektive strategier for diagnosticering og behandling af patienter, der får symptomer på infektion under behandlingen. Det skal overvejes at afbryde siponimod-behandlingen midlertidigt, hvis patienten udvikler en alvorlig infektion.

Der er rapporteret om tilfælde af kryptokokmeningitis for siponimod. Patienter med symptomer og tegn i overensstemmelse med kryptokokmeningitis skal straks undersøges med henblik på diagnosticering. Behandling med siponimod skal afbrydes midlertidigt, indtil kryptokokmeningitis er blevet udelukket. Hvis patienten diagnosticeres med kryptokokmeningitis, skal der indledes passende behandling.

Der er rapporteret tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) for S1P-receptormodulatorer, herunder siponimod og andre behandlinger mod multipel sklerose (se pkt. 4.8). Lægen skal være opmærksom på kliniske symptomer eller MR-scanningsresultater, som kan tyde på PML. Ved mistanke om PML skal behandlingen med siponimod afbrydes midlertidigt, indtil PML er blevet udelukket. Hvis PML er blevet bekræftet, skal behandlingen med siponimod afbrydes.

#### Herpes-virusinfektion

Der er forekommet tilfælde af herpes-virusinfektion (herunder tilfælde af meningitis eller meningoencephalitis forårsaget af varicella zoster-virus [VZV]) på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med siponimod. Hvis herpes meningitis eller meningoencephalitis forekommer, skal behandlingen med siponimod afbrydes og passende behandling for den respektive infektion administreres. Patienter uden lægebekræftet varicella i anamnesen eller uden dokumenteret fuldført vaccinationsprogram mod VZV skal testes for antistoffer mod VZV, inden behandlingen med siponimod påbegyndes (se "Vaccination" nedenfor).

#### Vaccination

Et fuldt vaccinationsprogram med varicellavaccine anbefales for antistofnegative patienter, inden behandlingen med siponimod påbegyndes, hvorefter behandlingsstart skal udskydes i 1 måned for at give vaccinationen tid til at virke fuldt ud (se pkt. 4.8).

Brugen af levende, svækkede vacciner skal undgås, mens patienten tager siponimod og i 4 uger efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.5).

Andre typer af vacciner, der gives under behandling med siponimod, kan være mindre virkningsfulde (se pkt. 4.5). Seponering af behandling er anbefalet 1 uge før planlagt vaccination indtil 4 uger efter vaccination. Hvis behandling med siponimod stoppes pga. vaccination, bør risikoen for fornyet sygdomsaktivitet overvejes (se afsnit ”Ophør af behandling med siponimod” nedenfor).

#### Samtidig behandling med antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende midler

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig behandling med antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende midler (herunder kortikosteroider) på grund af risikoen for additive virkninger på immunsystemet under en sådan behandling (se pkt. 4.5).

#### Makulaødem

Makulaødem med eller uden visuelle symptomer blev rapporteret mere hyppigt med siponimod (1,8 %) end med placebo (0,2 %) i det kliniske fase III-studie (se pkt. 4.8). Størstedelen af tilfældene forekom i de første 3-4 måneder af behandlingen. Det anbefales derfor at foretage en oftalmologisk undersøgelse 3-4 måneder efter påbegyndt behandling. Da der også er forekommet tilfælde af makulaødem ved længerevarende behandling, skal patienterne til en hver tid indberette alle synsforstyrrelser under behandlingen, og det anbefales at foretage en vurdering af fundus, herunder makula.

Behandling med siponimod bør ikke initieres hos patienter med makulaødem før resolution.

Der bør udvises forsigtighed ved brug af siponimod hos patienter med en anamnese med diabetes mellitus, uveitis eller underliggende/samtidig retinasygdom på grund af en potentielt øget risiko for makulaødem (se pkt. 4.8). Det anbefales, at disse patienter får foretaget en oftalmologisk vurdering, før behandlingen indledes, og herefter regelmæssigt under behandlingen med siponimod for at opdage tilfælde af makulaødem.

Fortsat behandling med siponimod hos patienter med makulaødem er ikke undersøgt. Det anbefales at afbryde behandlingen med siponimod, hvis patienten udvikler makulaødem. Når der skal træffes beslutning om, hvorvidt behandling med siponimod skal genoptages, efter at makulaødemet er forsvundet, skal der tages hensyn til de potentielle fordele og risici for den enkelte patient.

#### Bradyarytmi

Påbegyndelse af behandling med siponimod medfører et forbigående fald i hjertefrekvensen og kan også være forbundet med forsinkelse af den atrioventrikulære overledning (se pkt. 4.8 og 5.1). Derfor skal der anvendes et titreringsskema til at nå vedligeholdelsesdosis på dag 6 efter behandlingsstart (se pkt. 4.2).

Efter den første titreringsdosis begynder faldet i hjertefrekvensen inden for en time, og faldet på dag 1 er størst efter ca. 3 til 4 timer. Der er set yderligere fald i hjertefrekvensen ved fortsat optitrering på de efterfølgende dage, og det maksimale fald i forhold til dag 1 (*baseline*) blev nået på dag 5 til 6. Efter dosering er det højeste daglige fald i absolut middelhjertefrekvens over en time observeret på dag 1, og pulsen falder i gennemsnit med 5 til 6 slag/minut. Faldene efter administration på de efterfølgende dage er mindre udtalte. Ved fortsat administration begynder hjertefrekvensen at stige efter dag 6 og når placeboniveauer inden for 10 dage efter indledning af behandlingen.

Der blev sjældent observeret en hjertefrekvens på under 40 slag/minut. Forsinkelser i atrioventrikulær overledning manifesterede sig i de fleste tilfælde som atrioventrikulært (AV) blok af 1. grad (forlænget PR-interval på elektrokardiogrammer). I kliniske studier er der blevet set AV-blok af 2. grad, som regel Mobitz type I (Wenckebach), hos under 1,7 % af patienterne på tidspunktet for behandlingsstart.

De fleste hændelser med bradyarytmi eller forsinkelser i atrioventrikulær overledning var asymptomatiske, forbigående og forsvandt inden for 24 timer og krævede ikke seponering af behandlingen. Hvis der opstår symptomer (svimmelhed, ikke-kardiale brystmerter og hovedpine) efter dosering, skal passende klinisk behandling igangsættes og observation fortsættes, indtil symptomerne er forsvundet. Det af siponimod-inducerede fald i hjertefrekvens kan om nødvendigt reverteres af parenterale doser af atropin eller isoprenalin.

#### Anbefaling vedrørende indledning af behandlingen hos patienter med visse præ-eksisterende hjertelidelser

Som en sikkerhedsforanstaltning skal patienter med følgende hjertelidelser observeres i en periode på 6 timer efter den første dosis siponimod for tegn og symptomer på bradyarytmi (se også pkt. 4.3):

- sinusbradyarytmi (hjertefrekvens <55 slag/minut),
- tidligere AV-blok af 1. eller 2. grad [Mobitz type I],
- myokardieinfarkt i anamnesen,
- hjertesvigt i anamnesen (patienter med NYHA-klasse I og II).

Hos disse patienter anbefales det, at der indhentes et elektrokardiogram (EKG) inden dosering og ved afslutningen af observationsperioden. Hvis der forekommer bradyarytmi efter dosering eller overledningsrelaterede symptomer, eller hvis EKG'et 6 timer efter dosering viser nyopstået AV-blok af 2. grad eller højere, eller QTc  $\geq$ 500 msek., skal passende behandling iværksættes og observationen fortsættes, indtil symptomerne/fundene ikke længere er til stede. Ved behov for farmakologisk behandling bør monitoreringen fortsættes natten over, og 6-timers monitorering bør gentages efter den anden dosis.

På grund af risikoen for alvorlige forstyrrelser af hjerterytmen eller signifikant bradyarytmi må siponimod **ikke bruges** hos patienter med:

- symptomatisk bradyarytmi eller tilbagevendende synkope i anamnesen
- ukontrolleret hypertension
- svær ubehandlet søvnapnø.

Hos sådanne patienter bør behandling med siponimod kun overvejes, hvis de forventede fordele opvejer de potentielle risici, og der skal søges råd fra en kardiolog inden behandlingsstart med henblik på at fastlægge den bedst egnede monitoreringsstrategi.

Et grundigt QT-studie viste ingen signifikant direkte QT-forlængende virkning, og siponimod er ikke forbundet med et arytmogent potentiale i forbindelse med QT-forlængelse. Indledning af behandling kan medføre nedsat hjertefrekvens og indirekte forlængelse af QT-intervallet i titreringsfasen. Siponimod er ikke blevet undersøgt hos patienter med signifikant QT-forlængelse (QTc >500 msek.) eller hos patienter, som blev behandlet med QT-forlængende lægemidler. Hvis behandling med siponimod overvejes til patienter med præ-eksisterende signifikant QT-forlængelse eller til patienter, som allerede behandles med QT-forlængende lægemidler med kendte arytmogene egenskaber, skal der søges råd hos en kardiolog inden behandlingsstart med henblik på at fastlægge den bedst egnede monitoreringsstrategi under behandlingsstart.

Siponimod er ikke undersøgt hos patienter med arytmier, som kræver behandling med antiarytmika af klasse Ia (f.eks. quinidin, procainamid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol). Antiarytmika af klasse Ia og klasse III er blevet forbundet med tilfælde af torsades de pointes hos patienter med bradyarytmi. Da indledning af behandlingen medfører reduceret hjertefrekvens, må siponimod ikke bruges samtidigt med disse lægemidler under behandlingsstart.

Der er begrænset erfaring med patienter, som får samtidig behandling med calciumantagonister, som sænker hjertefrekvensen (som f.eks. verapamil eller diltiazem) eller andre stoffer, som kan reducere hjertefrekvensen (f.eks. ivabradin eller digoxin), da disse lægemidler ikke er undersøgt hos patienter, som fik siponimod i kliniske studier. Samtidig brug med disse stoffer under behandlingsstart kan være forbundet med svær bradyarytmi og hjerteblok. På grund af den potentielle additive virkning på hjertefrekvensen må behandling med siponimod generelt ikke indledes hos patienter, som er i samtidig behandling med disse stoffer (se pkt. 4.5). Hos sådanne patienter bør behandling med siponimod kun overvejes, hvis de forventede fordele opvejer de potentielle risici.

Hvis samtidig behandling med et af ovennævnte stoffer overvejes under indledning af behandlingen med siponimod, skal der søges råd hos en kardiolog vedrørende skift til et lægemiddel, der ikke sænker hjertefrekvensen, eller iværksættes passende monitorering under behandlingsstart.

Bradyarytmivirkninger er mere udtalte, når siponimod gives i tillæg til behandling med betablokkere. For patienter, der får en stabil dosis af en betablokker, skal hjertefrekvensen i hvile tages i betragtning inden behandlingsstart. Hvis hjertefrekvensen i hvile er >50 slag/minut under kronisk behandling med en betablokker, kan behandling med siponimod indledes. Hvis hjertefrekvensen i hvile er ≤50 slag/minut, skal behandlingen med betablokkeren afbrydes, indtil *baseline*-hjertefrekvensen er >50 slag/minut. Derefter kan behandling med siponimod indledes, og behandling med betablokkeren kan genoptages, når siponimod er blevet optitreret til den tilsigtede vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.5).

### Leverfunktion

Der skal foreligge nylige resultater for transaminase- og bilirubinniveauer (dvs. indhentet inden for de seneste 6 måneder) inden indledning af behandling med siponimod.

I det kliniske fase III-studie blev der observeret værdier for alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT), som var tre gange den øvre normalgrænse hos 5,6 % af de patienter, der fik siponimod 2 mg, sammenlignet med 1,5 % af de patienter, der fik placebo (se pkt. 4.8). I kliniske studier blev behandlingen seponeret, hvis forhøjelsen var på mere end 3 gange, og patienten udviste symptomer relateret til leverfunktion, eller hvis forhøjelsen var på mere end 5 gange. I det kliniske fase III-studie opfyldte 1 % af alle seponeringer et af disse kriterier.

Patienter, der udvikler symptomer, som tyder på hepatisk dysfunktion skal have kontrolleret deres leverenzymmer, og siponimod skal seponeres, hvis signifikant leverskade bekræftes. Genoptagelse af behandlingen vil være afhængig af, om der findes en anden årsag til leverskaden, og af forholdet mellem den gavn, patienten har af at genoptage behandlingen versus risikoen for recidiv af hepatisk dysfunktion.

Selvom der ikke er data, der tyder på, at patienter med præ-eksisterende leversygdom har øget risiko for at udvikle forhøjede leverfunktionstal ved behandling med siponimod, skal der udvises forsigtighed hos patienter med signifikant leversygdom i anamnesen.

### Kutane neoplasmer

Basalcellekarcinom (BCC) og andre kutane neoplasmer, herunder spinocellulært carcinom (SCC), er blevet rapporteret hos patienter i behandling med siponimod, især hos patienter med en længere behandlingsvarighed (se pkt. 4.8).

Hudundersøgelse anbefales for alle patienter ved start af behandling, og derefter hver 6. til 12. måned baseret på en klinisk vurdering. Grundige hudundersøgelser bør opretholdes ved længere behandlingsvarighed. Patienter skal rådes til straks at indberette enhver mistænkelig hudlæsion til deres læge. Patienter, der får behandling med siponimod, skal advares mod eksponering for sollys uden beskyttelse. Disse patienter må ikke få samtidig lysbehandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.

### Uventede neurologiske eller psykiske symptomer/tegn

Der er rapporteret sjældne tilfælde af posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) for en anden sphingosin-1-fosfat (S1P)-receptormodulator. Der er ikke rapporteret sådanne hændelser for siponimod i udviklingsprogrammet. Hvis en patient, der får behandling med siponimod, imidlertid udvikler uventede neurologiske eller psykiske symptomer/tegn (f.eks. kognitive svækkelser, adfærsændringer, kortikale synsforstyrrelser eller andre neurologiske, kortikale symptomer/tegn eller symptom/tegn tydende på en stigning i det intrakranielle tryk) eller accelereret neurologisk forværring, skal der straks planlægges en komplet fysisk og neurologisk undersøgelse, og en MR-scanning skal overvejes.



## Forudgående immunsupprimerende eller immunmodulerende behandlinger

Ved skift fra andre sygdomsmodificerende behandlinger skal der tages hensyn til den anden behandlings halveringstid og virkningsmekanisme for at undgå en additiv immunsupprimerende virkning og samtidig minimere risikoen for reaktivering af sygdommen. Det anbefales at indhente en perifer lymfocytælling før initiering af behandlingen med siponimod for at sikre, at den tidligere behandlings virkning på immunsystemet (dvs. cytopeni) er ophørt.

På grund af karakteristikken og varigheden af alemtuzumabs immunsupprimerende virkninger, der er beskrevet i lægemidlets produktinformation, frarådes indledning af behandling med siponimod efter behandling med alemtuzumab.

Behandling med siponimod kan generelt påbegyndes umiddelbart efter seponering af betainterferon eller glatirameracetat.

## Virkning på blodtrykket

Patienter med hypertension, som ikke var kontrolleret af lægemidler, blev ekskluderet fra deltagelse i de kliniske studier, og der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med ukontrolleret hypertension, som behandles med siponimod.

Hypertension blev indberettet hyppigere for de patienter, der fik siponimod (12,6 %), end for de patienter, der fik placebo (9,0 %), i det kliniske fase III-studie med patienter med SPMS. Behandling med siponimod førte til en stigning i systolisk og diastolisk blodtryk, som startede tidligt efter behandlingsstart, og nåede den maksimale stigning efter ca. 6 måneders behandling (systolisk 3 mmHg, diastolisk 1,2 mmHg) og forblev stabilt derefter. Effekten fortsatte med fortsat behandling.

Blodtrykket skal overvåges regelmæssigt under behandling med siponimod.

## CYP2C9-genotype

Inden behandlingen med siponimod indledes, skal patienten genotypebestemmes for CYP2C9 med henblik på at fastlægge deres CYP2C9-metaboliseringsstatus (se pkt. 4.2). Patienter, der er homozygote for CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3-genotype: ca. 0,3 til 0,4 % af befolkningen), må ikke behandles med siponimod. Brug af siponimod hos disse patienter medførte markant forhøjede siponimod-plasmaniveauer. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 1 mg dagligt hos patienter med CYP2C9\*2\*3-genotype (1,4-1,7 % af befolkningen) og hos patienter med en \*1\*3-genotype (9-12 % af befolkningen) for at undgå øget eksponering for siponimod (se pkt. 4.2 og 5.2).

## Fertile kvinder

På grund af risikoen for fosteret er siponimod kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontraktion. Før behandlingen initieres, skal fertile kvinder informeres om denne risiko for fosteret; der skal foreligge en negativ graviditetstest og de skal anvende effektiv kontraktion under behandlingen og i mindst 10 dage efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.3 og 4.6).

## Ophør af behandling med siponimod

I sjældne tilfælde er der rapporteret svær sygdomsforværring, herunder genopblussen af sygdom (*rebound*), efter seponering af en anden SIP-receptormodulator. Muligheden for svær sygdomsforværring efter seponering af behandlingen med siponimod skal tages i betragtning. Patienten skal observeres for relevante tegn på mulig svær forværring eller tilbagevenden af høj sygdomsaktivitet efter seponering af siponimod, og passende behandling skal iværksættes efter behov.

Efter seponering af behandling med siponimod forbliver siponimod i blodet i op til 10 dage. Påbegyndelse af andre behandlinger i denne periode vil medføre samtidig eksponering af siponimod.

Hos langt størstedelen (90 %) af SPMS-patienterne vendte lymfocytallet tilbage til normalområdet inden for 10 dage efter seponering af behandlingen. Tilbageværende farmakodynamiske virkninger som f.eks. sænkende virkning på det perifere lymfocytaltal kan dog vedvare i op til 3-4 uger efter den sidste dosis. Brug af immunsupprimerende midler i denne periode kan medføre en additiv virkning på immunsystemet, og derfor skal der udvises forsigtighed i 3 til 4 uger efter den sidste dosis.

#### Interferens med serologisk testning

Da siponimod nedsætter antallet af lymfocytter i blodet på grund af redistribution til sekundære lymfoide organer, kan tællinger af det perifere lymfocytaltal ikke anvendes til at evaluere status for en delmængde af lymfocytter hos en patient, der behandles med siponimod. Laboratorietest, som indebærer anvendelse af cirkulerende mononukleære celler, kræver større blodvolumener på grund af reduktionen af antallet af cirkulerende lymfocytter.

#### Hjælpstoffer

Tabletterne indeholder sojalecithin. Patienter, som er overfølsomme over for jordnødder eller soja, bør ikke anvende siponimod (se pkt. 4.3).

Tabletterne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger

Siponimod er ikke blevet undersøgt i kombination med antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration på grund af risikoen for additive immunvirkninger under en sådan behandling og i ugerne efter ophør af administration af sådanne lægemidler (se pkt. 4.4).

På grund af karakteristikkene og varigheden af alemtuzumabs immunsupprimerende virkninger, som beskrevet i lægemidlets produktinformation, frarådes behandlingsstart med siponimod efter behandling med alemtuzumab, medmindre fordelene tydeligt opvejer risikoen for den enkelte patient (se pkt. 4.4).

#### Antiarytmika, QT-forlængende lægemidler og lægemidler, der kan nedsætte hjertefrekvensen

Under behandlingsstart må siponimod ikke bruges samtidigt hos patienter, der får antiarytmika af klasse Ia (f.eks. quinidin, procainamid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol), QT-forlængende lægemidler med kendte arytmogene egenskaber, calciumantagonister, der sænker hjertefrekvensen (f.eks. verapamil eller diltiazem) eller andre stoffer, der kan sænke hjertefrekvensen (f.eks. ivabradin eller digoxin) på grund af de potentielle additive virkninger på hjertefrekvensen (se pkt. 4.4). Der findes ingen data vedrørende samtidig anvendelse af disse lægemidler og siponimod. Samtidig anvendelse af disse lægemiddelstoffer under behandlingsstart kan være forbundet med svær bradyarytmi og hjerteblok. Behandling med siponimod bør generelt ikke initieres hos patienter, som får samtidig behandling med disse lægemiddelstoffer, på grund af den potentielle additive virkning på hjertefrekvensen (se pkt. 4.4). Hvis behandling med siponimod overvejes, skal der søges rådgivning hos en kardiolog vedrørende skift til lægemidler, der ikke sænker hjertefrekvensen, eller passende monitorering under indledning af behandlingen.

#### Betablokkere

Der skal udvises forsigtighed ved behandlingsstart med siponimod hos patienter, der får betablokkere, på grund af de additive virkninger på sænkning af hjertefrekvens (se pkt. 4.4). Behandling med betablokkere kan indledes hos patienter, der får stabile doser af siponimod.

Den negative kronotrope virkning af samtidig administration af siponimod og propranolol blev undersøgt i et dedikeret farmakodynamisk-/sikkerhedsstudie. Tillæg af propranolol ved farmakokinetisk/farmakodynamisk *steady state* for siponimod havde mindre udtalte negative kronotrope virkninger (mindre end additive) sammenlignet med tillæg af siponimod ved farmakokinetisk/farmakodynamisk *steady state* for propranolol (additiv virkning på hjertefrekvensen).

### Vaccination

Brugen af levende, svækkede vacciner kan indebære en risiko for infektion og skal derfor undgås under behandling med siponimod og i op til 4 uger efter behandlingen (se pkt. 4.4).

Vaccinationer kan være mindre effektive under og op til 4 uger efter behandling med siponimod. Effekten af vaccination er ikke kompromitteret, hvis behandling med siponimod afbrydes midlertidigt 1 uge før vaccinationen og først genoptages 4 uger efter vaccination. I et selvstændigt fase I-studie hos raske personer blev der ved samtidig behandling med siponimod og influenzavacciner eller kortere behandlingspause (fra 10 dage før til 14 dage efter vaccination) vist lavere respondentrater (ca. 15 % til 30 % lavere) sammenlignet med placebo, mens effekten af en PPV 23-vaccination ikke blev kompromitteret af samtidig behandling med siponimod (se pkt. 4.4).

### Andre lægemidlers potentiale for at påvirke siponimods farmakokinetik

Siponimod metaboliseres primært af cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) og i mindre grad af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %). CYP2C9 er et polymorft enzym, og virkningerne af lægemiddelinteraktioner ved tilstedeværelse af CYP3A- eller CYP2C9-hæmmere eller -induktorer forventes at afhænge af CYP2C9-genotypen.

#### CYP2C9- og CYP3A4-hæmmere

På grund af en signifikant øgning i eksponering for siponimod bør der ikke samtidig anvendes lægemidler, der forårsager moderat CYP2C9 og moderat eller stærk CYP3A4-hæmning. Et kombinationslægemiddelregime der kan være problematisk kan bestå af en moderat CYP2C9/CYP3A4-dobbelthæmmer (f.eks. fluconazol) eller en moderat CYP2C9-hæmmer i kombination med en separat moderat eller stærk CYP3A4-hæmmer.

Samtidig administration af 200 mg fluconazol (moderat CYP2C9-/CYP3A4-dobbelthæmmer) dagligt ved *steady state* og en enkelt dosis siponimod 4 mg til raske frivillige med en CYP2C9\*1\*1-genotype medførte en 2-folds stigning i siponimods *Area Under Curve* (AUC). I henhold til undersøgelser af potentialet for lægemiddelinteraktion vha. fysiologisk baseret farmakokinetisk (PBPK) modellering forventes der maksimalt en 2-folds stigning i siponimods AUC på tværs af genotyper med alle typer CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere, undtagen for patienter med en CYP2C9\*2\*2-genotype. Hos CYP2C9\*2\*2-patienter forventes der en 2,7-folds stigning i siponimods AUC ved tilstedeværelse af moderate CYP2C9-/CYP3A4-hæmmere.

#### CYP2C9- og CYP3A4-induktorer

Siponimod kan kombineres med de fleste typer CYP2C9- og CYP3A4-induktorer. På grund af en forventet reduktion i eksponering for siponimod skal behandlingens egnethed og mulige fordele dog tages i betragtning ved kombination af siponimod og:

- stærke CYP3A4-/moderate CYP2C9-dobbelinduktorer (f.eks. carbamazepin) eller en moderat CYP2C9-induktor i kombination med en separat stærk CYP3A4-induktor hos alle patienter uanset genotype
- moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. modafinil) eller stærke CYP3A4-induktorer hos patienter med en CYP2C9\*1\*3- eller \*2\*3-genotype.

Der forventes en signifikant reduktion af eksponering for siponimod (med op til henholdsvis 76 % og 51 %) under disse omstændigheder i henhold til undersøgelser af potentialet for lægemiddelinteraktion vha. PBPK-modellering. Samtidig administration af siponimod 2 mg dagligt ved tilstedeværelse af daglige doser på 600 mg rifampin (stærk CYP3A4- og moderat CYP2C9-induktor) nedsatte siponimods AUC<sub>tau,ss</sub> og C<sub>max,ss</sub> med henholdsvis 57 % og 45 % hos CYP2C9\*1\*1-forsøgsdeltagere.

## Orale kontrceptiva

Samtidig administration med siponimod viste ingen kliniske relevante virkninger på farmakokinetik og farmakodynamik af orale kontrceptiva med kombination af ethinylestradiol og levonorgestrel. Derfor blev virkningen af de undersøgte orale kontrceptiva opretholdt under behandlingen med siponimod.

Der er ikke udført interaktionsstudier med orale kontrceptiva med andre progestagener, men siponimod forventes ikke at have en virkning på orale kontrceptivas virkning.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Fertile kvinder/kontraception til kvinder

Siponimod er kontraindiceret til fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontraception (se pkt. 4.3). Inden initiering af behandling til fertile kvinder skal der derfor foreligge en negativ graviditetstest, og kvinden skal rådgives om den alvorlige risiko for fosteret. Fertile kvinder skal bruge effektiv kontraception under behandlingen og i mindst ti dage efter den sidste dosis siponimod (se pkt. 4.4).

Særlige forholdsregler er også inkluderet i uddannelsesmaterialer til læger. Disse forholdsregler skal implementeres, før siponimod ordineres til kvindelige patienter og under behandling.

Ved seponering af behandling med siponimod på grund af planlægning af graviditet skal risikoen for tilbagevenden af sygdomsaktivitet overvejes (se pkt. 4.4).

#### Graviditet

Der er ingen eller kun utilstrækkelige data om anvendelse af siponimod til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist siponimod-induceret embryotoksicitet og føtotoksicitet hos rotter og kaniner samt teratogenicitet hos rotter, herunder embryoføtal død og skeletale eller viscerale misdannelser ved eksponeringsniveauer, der var sammenlignelige med den humane eksponering ved en daglig dosis på 2 mg (se pkt. 5.3). Desuden har den kliniske erfaring med en anden sphingosin-1-fosfat-receptormodulator indikeret en dobbelt så stor risiko for alvorlige medfødte misdannelser, når den blev administreret under graviditet, sammenlignet med den forekomst, der er observeret i den almene befolkning.

Siponimod er derfor kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Siponimod skal seponeres mindst 10 dage inden planlægning af en graviditet (se pkt. 4.4). Siponimod skal seponeres, hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen. Kvinden skal have lægefaglig rådgivning vedrørende risikoen for skadelige virkninger på fosteret forbundet med behandlingen, og der skal laves ultralydsscanninger.

#### Amning

Det er ukendt, om siponimod og/eller dets vigtigste metabolitter udskilles i human mælk. Siponimod og dets metabolitter udskilles i rottemælk. Siponimod må ikke anvendes under amning.

#### Fertilitet

Siponimods virkning på human fertilitet er ikke klarlagt. Siponimod havde ingen virkning på mandlige kønsorganer hos rotter og aber eller fertilitetsparametre hos rotter.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Siponimod påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan dog lejlighedsvis forekomme svimmelhed ved start af behandlingen med siponimod. Patienter bør derfor ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner i løbet af den første dag efter opstart af behandling med siponimod (se pkt. 4.4).

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er hovedpine (15 %) og hypertension (12,6 %).

### Tabel over bivirkninger

Inden for de enkelte systemorganklasser er bivirkningerne anført efter hyppighed i faldende rækkefølge. Desuden er de tilsvarende kategorier for hyppigheden af bivirkninger baseret på følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 2** Tabel over bivirkninger

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Herpes zoster
Sjælden	Progressiv multifokal leukoencefalopati
Ikke kendt	Kryptokokmeningitis
<b>Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. Cyster og polypper)</b>	
Almindelig	Melanocytisk naevus Basalcellekarcinom
Ikke almindelig	Spinocellulært carcinom
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Almindelig	Lymfopeni
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Svimmelhed Krampeanfald Rystelser
<b>Øjne</b>	
Almindelig	Makulaødem
<b>Hjerte</b>	
Almindelig	Bradyarytmi Atrioventrikulært blok (1. og 2. grad)
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Hypertension
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Kvalme Diarré
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Ekstremitetssmerter
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Perifert ødem Asteni
<b>Undersøgelser</b>	
Meget almindelig	Forhøjede resultater af leverfunktionsundersøgelser
Almindelig	Nedsatte resultater af lungefunktionsundersøgelser

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Infektioner

I det kliniske fase III-studie hos patienter med SPMS var den samlede forekomst af infektioner sammenlignelig mellem de patienter, der fik siponimod, og dem, der fik placebo (henholdsvis 49,0 % og 49,1 %). Der blev dog rapporteret en stigning i antallet af herpes zoster-infektioner med siponimod (2,5 %) sammenlignet med placebo (0,7 %).

Der er forekommet tilfælde af meningitis eller meningoencephalitis forårsaget af varicella zoster-virus på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med siponimod. Der er også blevet rapporteret om tilfælde med kryptokokkmeningitis (CM) efter behandling med siponimod (se pkt. 4.4).

### Makulaødem

Makulaødem blev rapporteret hyppigere for patienter, der fik siponimod (1,8 %), end for dem, der fik placebo (0,2 %). Størstedelen af tilfældene forekom inden for 3 til 4 måneder efter påbegyndt behandling med siponimod, men der blev også rapporteret tilfælde hos patienter, som havde været i behandling med siponimod i mere end 6 måneder (se pkt. 4.4). Nogle patienter fik sløret syn eller nedsat synsstyrke, mens andre var asymptomatiske og blev diagnosticeret ved rutinemæssig oftalmologisk undersøgelse. Makulaødemet bedredes generelt eller ophørte spontant efter seponering af behandlingen. Risikoen for tilbagefald efter genoptagelse af behandlingen er ikke blevet undersøgt.

### Bradarytmi

Når behandling med siponimod initieres, sker der et forbigående fald i hjertefrekvensen og måske også en forsinkelse af den atrioventrikulære overledning (se pkt. 4.4). Bradarytmi blev rapporteret hos 6,2 % af patienterne, der fik siponimod, sammenlignet med 3,1 % af de patienter, der fik placebo, og AV-blok blev rapporteret hos 1,7 % af de patienter, der fik siponimod, sammenlignet med 0,7 % af patienterne, der fik placebo (se pkt. 4.4).

Det maksimale fald i hjertefrekvens ses i de første 6 timer efter administration.

Der blev observeret et forbigående, dosisafhængigt fald i hjertefrekvens i den indledende doseringsfase, som nåede plateau ved doser  $\geq 5$  mg. Bradarytmihændelser (AV-blok og sinuspauser) blev påvist med højere incidens ved behandling med siponimod sammenlignet med placebo.

De fleste tilfælde af AV-blok og sinuspause forekom over den terapeutiske dosis på 2 mg, og der var en tydelig højere incidens ved manglende dosistitrering sammenlignet med dosistitrerede betingelser.

Det siponimodinducerede fald i hjertefrekvensen kan reverteres med atropin eller isoprenalin.

### Leverfunktionsundersøgelser

En stigning i leverenzymen (for det meste forhøjet ALAT) er blevet rapporteret hos MS-patienter i behandling med siponimod. I fase III-studiet med SPMS-patienter blev forhøjede resultater af leverfunktionsundersøgelser set hyppigere hos patienter, der fik siponimod (11,3 %), end hos dem, der fik placebo (3,1 %), hovedsageligt på grund af forhøjede levertransaminaser (ALAT/ASAT) og GGT. Størstedelen af forhøjelserne forekom inden for 6 måneder efter påbegyndelse af behandlingen. ALAT-niveauerne vendte tilbage til normale niveauer inden for ca. 1 måned efter seponering af siponimod (se pkt. 4.4).

### Blodtryk

I det kliniske fase III-studie med patienter med SPMS blev hypertension indberettet hyppigere for de patienter, der fik siponimod (12,6 %), end for de patienter, der fik placebo (9,0 %). Behandling med siponimod førte til en stigning i systolisk og diastolisk blodtryk, som startede tidligt efter start af behandlingen, og nåede den maksimale virkning efter ca. 6 måneders behandling (systolisk 3 mmHg, diastolisk 1,2 mmHg) og forblev stabilt derefter. Virkningen varede ved med fortsat behandling.

### Krampeanfald

I det kliniske fase III-studie med patienter med SPMS blev der rapporteret krampeanfald hos 1,7 % af de patienter, der fik behandling med siponimod, sammenlignet med 0,4 % af dem, der fik placebo.

### Respiratoriske virkninger

Der blev observeret mindre reduktioner i værdierne for forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund (FEV<sub>1</sub>) og lungediffusionskapacitet for kulmonooxid (DLCO) ved behandling med siponimod. 3 og 6 måneder inde i behandlingen i det kliniske fase III-studie med patienter med SPMS var middellændringerne i FEV<sub>1</sub> i forhold til *baseline* i siponimod-gruppen -0,1 l for begge tidspunkter, og der var ingen ændring i placebogruppen. Disse observationer var en anelse højere (en middellændring i FEV<sub>1</sub> på cirka 0,15 L i forhold til *baseline*) hos patienter med luftvejs sygdomme såsom kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) eller astma, der blev behandlet med siponimod. Ved kronisk behandling medførte denne reduktion ingen klinisk signifikante bivirkninger og var ikke forbundet med en øget rapportering af hoste eller dyspnø (se pkt. 5.1).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Hos raske forsøgspartagere blev den maksimalt tolererede enkeltdosis fastlagt til at være 25 mg baseret på forekomsten af symptomatisk bradyarytmi efter enkelte doser på 75 mg. Nogle få forsøgspartagere fik utilsigtet doser på op til 200 mg dagligt i 3 til 4 dage og oplevede asymptomatisk forbigående let til moderat forhøjede resultater af leverfunktionsundersøgelser.

Én patient (med depression i anamnesen), som fik 84 mg siponimod, oplevede en let forhøjelse i levertransaminaser.

Hvis overdoseringen sker ved den første eksponering for siponimod eller sker i dosistitreringsfasen med siponimod, er det vigtigt at observere for tegn og symptomer på bradyarytmi, hvilket kan omfatte monitorering natten over. Puls og blodtryk skal måles regelmæssigt, og der skal tages elektrokardiogrammer (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der er ingen specifik antidot for siponimod tilgængelig. Hverken dialyse eller plasmaudskiftning medfører betydningsfuld fjernelse af siponimod fra kroppen.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunosuppressiva, selektive immunosuppressiva, ATC-kode: L04AA42

#### Virkningsmekanisme

Siponimod er en sphingosin-1-fosfat (S1P)-receptormodulator. Siponimod bindes selektivt til to ud af fem G-protein-koblede receptorer (GPCR'er) for S1P dvs. S1P1 og S1P5. Ved at virke som funktionel antagonist til lymfocytternes S1P1-receptorer blokerer siponimod lymfocytternes evne til at forlade lymfeknuderne. Dette reducerer recirkulationen af T-celler ind i centralnervesystemet (CNS), hvilket kan begrænse central inflammation.

## Farmakodynamisk virkning

### Reduktion af lymfocytter i perifert blod

Siponimod inducerer en dosisafhængig reduktion i antallet af lymfocytter i perifert blod inden for 6 timer efter den første dosis som følge af den reversible tilbageholdelse af lymfocytter i lymfævæv.

Lymfocytallet fortsætter med at falde ved uafbrudt daglig dosering og når et nadir for mediant lymfocytaltal (90 % CI) på ca. 0,560 (0,271-1,08) celler/nl hos en typisk ikke-japansk CYP2C9\*1\*1- eller \*1\*2-SPMS-patient, svarende til 20-30 % af *baseline*. Lave lymfocytaltal opretholdes med daglig dosering.

Hos langt størstedelen (90 %) af SPMS-patienterne vendte lymfocytallet tilbage til normalområdet inden for 10 dage efter seponering af behandlingen. Efter seponering af behandlingen med siponimod kan tilbageværende nedsættende virkninger på det perifere lymfocytaltal vedvare i op til 3-4 uger efter den sidste dosis.

### Hjertefrekvens og hjerterytme

Siponimod forårsager en forbigående reduktion i hjertefrekvens og atrioventrikulær overledning ved behandlingsstart (se pkt. 4.4 og 4.8), som er mekanistisk relateret til aktivering af G-protein-aktiverede *inward-rectifyer* kaliumkanaler (GIRK) via S1P1-receptorstimulation, som fører til cellehyperpolarisering og reduceret excitabilitet. På grund af den funktionelle antagonisme ved S1P1-receptorer desensitiverer den indledende titrering successivt GIRK-kanaler, indtil vedligeholdelsesdosis nås.

### Potentiale for forlængelse af QT-intervallet

Virkningerne af terapeutiske (2 mg) og supraterapeutiske (10 mg) doser af siponimod på hjertepolarisering blev undersøgt i et grundigt QT-studie. Resultaterne tydede ikke på et arytmogent potentiale relateret til QT-forlængelse med siponimod. Siponimod øgede den placebo-korrigerede *baseline*-justerede middel-QTcF ( $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ) med mere end 5 msek., og den maksimale middelvirkning var henholdsvis 7,8 msek. (2 mg) og 7,2 msek. (10 mg) 3 timer efter administration. Den øvre grænse for etsidet 95 % CI for  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  på alle tidspunkter forblev under 10 ms. Kategorisk analyse afslørede ingen behandlingsrelaterede QTc-værdier over 480 msek., ingen stigninger i QTc i forhold til *baseline* på mere end 60 msek. og ingen korrigerede eller ikke-korrigerede QT/QTc-værdier overskred 500 msek.

### Lungefunktion

Siponimodbehandling med enkelte eller flere doser i 28 dage er ikke forbundet med klinisk relevante stigninger i luftvejsmodstand målt ved forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund (FEV<sub>1</sub>) og forceret ekspiratorisk flow (FEF) under ekspiration af 25 til 75 % af forceret vitalkapacitet (FEF<sub>25-75 %</sub>). Der blev påvist en let tendens til reduceret FEV<sub>1</sub> ved ikke-terapeutiske enkelte doser (>10 mg). Flere doser af siponimod var forbundet med lette til moderate ændringer i FEV<sub>1</sub> og FEF<sub>25-75 %</sub>, som ikke var afhængige af dosis og tidspunkt på dagen og ikke var forbundet med kliniske tegn på øget luftvejsmodstand.



## Klinisk virkning og sikkerhed

Siponimods virkning er blevet undersøgt i et fase III-studie, som evaluerede doser på 2 mg en gang dagligt hos patienter med SPMS.

### Studie A2304 (EXPAND) med SPMS

Studie A2304 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie med patienter med SPMS og var drevet af hændelser og opfølgingsvarighed. Patienterne skulle have dokumenteret evidens for progression i de foreudgående 2 år uden eller uafhængigt af angreb, ingen evidens for angreb i 3 måneder forud for inkludering i studiet og en gennemsnitlig EDSS-score (*Expanded Disability Status Scale*) på 3,0 til 6,5, når de startede i studiet. Den gennemsnitlige EDSS var 6,0 ved *baseline*. Patienter over 61 år blev ikke inkluderet. Sygdomsaktivitet i form af inflammatorisk aktivitet i SPMS kan være relateret til angreb eller radiologiske fund (dvs. Gd-opladende T1-læsioner eller aktive [nye eller forstørrede] T2-læsioner).

Patienterne blev randomiseret 2:1 til at få enten siponimod 2 mg eller placebo en gang dagligt. Der blev udført kliniske evalueringer ved screening og hver 3. måned samt på tidspunktet for angreb. Der blev udført MR-scanninger ved screening og hver 12. måned.

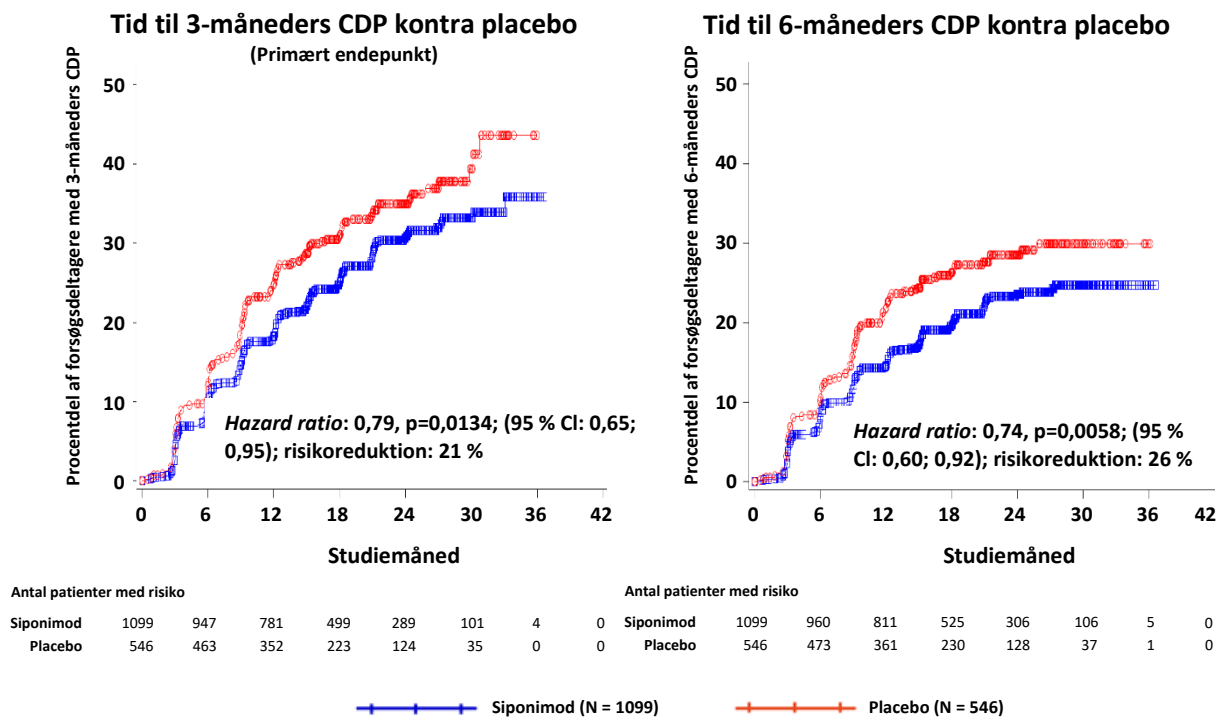
Studiets primære endepunkt var tiden til 3-måneders bekræftet invaliditetsprogression (*confirmed disability progression*, CDP) fastlagt som mindst en stigning på 1 point i forhold til *baseline* i EDSS (0,5 points stigning for patienter med EDSS ved *baseline* på 5,5 eller derover) opretholdt i 3 måneder. Vigtige sekundære endepunkter var tiden til 3 måneders bekræftet forværring på mindst 20 % i forhold til *baseline* i 25 skridts gangtest (T25W) på tid og ændring i forhold til *baseline* i T2-læsionsvolumen. Andre sekundære endepunkter omfattede tid til 6-måneders CDP, procentvis ændring i hjernevolumen og målinger af inflammatorisk sygdomsaktivitet (årlig angrebhyppighed, MR-læsioner). Ændring i kognitiv proceshastighed målt ved *Symbol Digit Modality Test score* var et eksploratorisk endepunkt.

Studiets varighed var forskellig for de enkelte patienter (median varighed af studiet var 21 måneder, interval: 1 dag til 37 måneder).

Studiet omfattede randomisering af 1 651 patienter til enten siponimod 2 mg (N = 1 105) eller placebo (N = 546); 82 % af de patienter, der fik siponimod, og 78 % af de patienter, der fik placebo, gennemførte studiet. Den mediane alder var 49 år, den mediane sygdomsvarighed var 16 år, og den mediane EDSS-score var 6,0 ved *baseline*. 64 % af patienterne havde ingen angreb i de 2 år op til deres indtræden i studiet, og 76 % havde ingen gadolinium (Gd)-opladende læsioner på deres MR-scanning ved *baseline*. 78 % af patienterne var tidligere blevet behandlet for deres MS.

Tiden til 3-måneders og 6-måneders CDP blev signifikant forsinket ved siponimod, og der var en reduktion i risiko for 3-måneders CDP med 21 % sammenlignet med placebo (*hazard ratio* [HR] 0,79,  $p=0,0134$ ) og en reduktion i risiko for 6-måneders CDP med 26 % sammenlignet med placebo (HR 0,74,  $p=0,0058$ ).

**Figur 1** Patienter med 3- og 6-måneders CDP baseret på EDSS-Kaplan-Meier-kurver (fuldt analysesæt, studie A2304)



**Tabel 3 Kliniske resultater og MR-scanningsresultater i studie A2304**

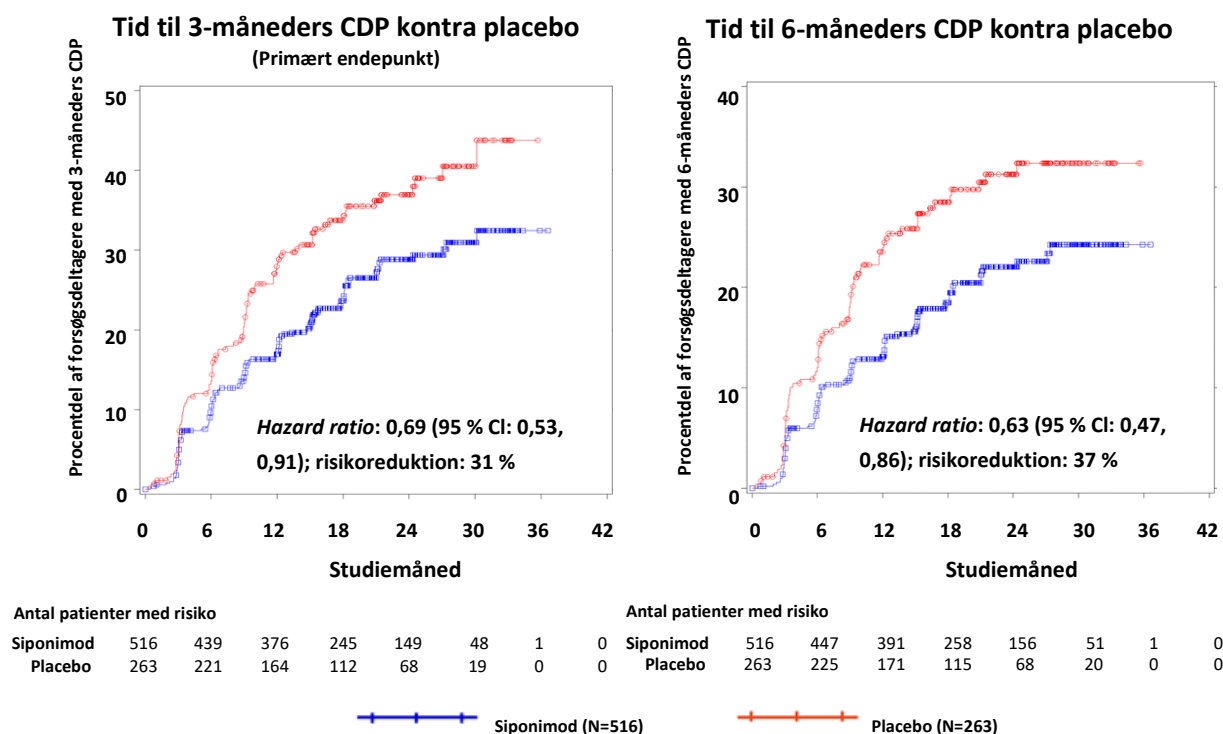
Endepunkter	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n = 1 099)	Placebo (n = 546)
<b>Kliniske endepunkter</b>		
<b>Primært effektendepunkt:</b> Andel af patienter med 3-måneders bekræftet invaliditetsprogression (primært endepunkt)	26,3 %	31,7 %
Risikoreduktion <sup>1</sup>	21 % (p = 0,0134)	
Andel af patienter med 3-måneders bekræftet 20 % stigning i 25 skridts gangtest på tid	39,7 %	41,4 %
Risikoreduktion <sup>1</sup>	6 % (p = 0,4398)	
Andel af patienter med 6-måneders bekræftet invaliditetsprogression	19,9 %	25,5 %
Risikoreduktion <sup>1</sup>	26 % [(p = 0,0058)] <sup>6</sup>	
Årlig attackhyppighed ( <i>Annualised relapse rate</i> ARR)	0,071	0,152
Frekvensreduktion <sup>2</sup>	55 % [(p = 0,0001)] <sup>6</sup>	
<b>MR-scanningsendepunkter</b>		
Ændring fra <i>baseline</i> i T2-læsionsvolumen (mm <sup>3</sup> ) <sup>3</sup>	+184 mm <sup>3</sup>	+879 mm <sup>3</sup>
Forskel i ændring af T2-læsionsvolumen	-695 mm <sup>3</sup> (p < 0,0001) <sup>7</sup>	
Procentvis ændring af hjernevolumen i forhold til <i>baseline</i> (95 % CI) <sup>3</sup>	-0,497 %	-0,649 %
Forskel i procentvis ændring af hjernevolumen	0,152 % [(p = 0,0002)] <sup>6</sup>	
Gennemsnitligt kumulativt antal Gd-forstærkende, T1-vægtede læsioner (95 % CI) <sup>4</sup>	0,081	0,596
Frekvensreduktion	86 % [(p = 0,0001)] <sup>6</sup>	
Andel af patienter med 4-points forværring i <i>Symbol Digit Modality Test</i> <sup>5</sup>	16,0 %	20,9 %
Risikoreduktion <sup>1</sup>	25 % [(p = 0,0163)] <sup>6</sup>	
<sup>1</sup> Fra Cox-modellering for tid til progression		
<sup>2</sup> Fra en model for tilbagevendende hændelser		
<sup>3</sup> Gennemsnit af måned 12 og måned 24		
<sup>4</sup> Op til måned 24		
<sup>5</sup> Bekræftet ved 6 måneder		
<sup>6</sup> [Nominel p-værdi for endepunkter der ikke er inkluderet i det hierarkiske testforløb og ikke justeret for multiplicitet]		
<sup>7</sup> Ikke-bekræftende p-værdi; hierarkisk testprocedure fastlagt inden endepunkt nås		

Resultater fra studiet viste en variabel, men konsistent risikoreduktion i tiden til 3- og 6-måneders CDP med siponimod sammenlignet med placebo i undergrupper defineret på baggrund af køn, alder, attackaktivitet før studiet, MR-scanningspåvist sygdomsaktivitet ved *baseline*, sygdomsvarighed og invaliditetsniveauer ved *baseline*.

I undergruppen af patienter (n=779) med aktiv sygdom (defineret som patienter med attack i de 2 år forud for studiet og/eller forekomst af Gd-opladende T1-læsioner ved *baseline*) var karakteristika ved *baseline* de samme som for den totale population. Median alder var 47 år, median sygdomsvarighed var 15 år og median EDSS-score ved *baseline* var 6,0.

Tid til fremkomst for 3 måneders og 6 måneders CDP var signifikant forsinket hos siponimod-behandlede patienter med aktiv sygdom med henholdsvis 31 % sammenlignet med placebo (hazard ratio [HR] 0,69; 95 % CI: 0,53, 0,91) og 37 % sammenlignet med placebo (HR 0,63; 95 % CI: 0,47, 0,86). ARR (bekræftede angreb) blev reduceret med 46 % (ARR ratio 0,54; 95 % CI: 0,39, 0,77) sammenlignet med placebo. Den relative hastighedsreduktion af det samlede antal Gd-opladende T1-vægtede læsioner over 24 måneder var 85 % (frekvensratio 0,155; 95 % CI: 0,104, 0,231) sammenlignet med placebo. Forskellene i ændring af T2-læsionsvolumen og i procentdel af ændring af hjernevolumen (gennemsnitligt over 12. og 24. måned) sammenlignet med placebo var henholdsvis -1 163 mm<sup>3</sup> (95 % CI: -1 484, -843 mm<sup>3</sup>) og 0,141 % (95 % CI: 0,020, 0,261 %).

**Figur 2** Patienter med 3- og 6-måneders CDP baseret på EDSS-Kaplan-Meier-kurver – Undergruppe med aktiv SPMS (fuldt analyseret, studie A2304)



I undergruppen af patienter (n=827) uden tegn og symptomer på sygdomsaktivitet (defineret som patienter uden angreb i de 2 år forud for studiet og uden forekomst af Gd-opladende T1-læsioner ved *baseline*), var virkninger på 3-måneders og 6-måneders CDP små (risikoreduktion var henholdsvis 7 % og 13 %).

En post hoc-analyse af studiet A2304 (EXPAND) viste, at siponimod forsinkede progression til EDSS  $\geq 7,0$  (vedvarende til slutningen af studiet dvs. tiden til kørestol), som resulterede i en risikoreduktion på 38 % (HR fra Cox modellen 0,62; 95 % CI: 0,41, 0,92). Kaplan-Meier estimatet for procenter af patienter, som progredierede til EDSS  $\geq 7,0$  ved måned 24, var 6,97 % for siponimod-gruppen og 8,72 % for placebo-gruppen. I undergruppen af patienter med aktivt SPMS var risikoreduktionen 51 % (HR 0,49; 95 % CI: 0,27, 0,90), og Kaplan-Meier estimaterne ved måned 24 var 6,51 % for siponimod-gruppen og 8,69 % for placebo-gruppen. Da disse resultater var eksplorative, bør de fortolkes med forsigtighed.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med siponimod i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af multipel sklerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Tiden ( $T_{\max}$ ) til opnåelse af maksimale plasmakoncentrationer ( $C_{\max}$ ) efter flere orale administrationer af siponimod er ca. 4 timer (interval: 2 til 12 timer). Siponimod absorberes ekstensivt ( $\geq 70\%$ , baseret på mængden af radioaktivitet udskilt i urin og mængden af metabolitter i fæces ekstrapoleret til uendelighed). Siponimods absolutte orale biotilgængelighed er ca. 84%. Der blev observeret en middel- $C_{\max}$  på 30,4 ng/ml og et middel- $AUC_{\tau}$  på 558 t\*ng/ml på dag 10 for 2 mg siponimod administreret en gang dagligt i 10 dage. *Steady state* blev nået efter ca. 6 dage med gentagen administration af siponimod en gang dagligt.

På trods af en forsinkelse i  $T_{\max}$  til 8 timer efter en enkelt dosis havde indtagelse af mad ingen virkning på den systemiske eksponering for siponimod ( $C_{\max}$  og AUC), og derfor kan siponimod tages uden hensyn til måltider (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Siponimod fordeles til kropsvæv med et moderat middelfordelingsvolumen på 124 liter. Siponimodfraktionen fundet i plasma er 68% i mennesker. Siponimod passerer let blod-hjernebarrieren. Siponimods proteinbinding er  $>99,9\%$  hos raske forsøgsparticipanter og hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

### Biotransformation

Siponimod metaboliseres ekstensivt, primært af cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) og i mindre grad af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%).

Den farmakologiske aktivitet af de primære metabolitter M3 og M17 forventes ikke at bidrage til siponimods kliniske virkning og sikkerhed hos mennesker.

*In vitro*-undersøgelser tyder på, at siponimod og dets primære systemiske metabolitter M3 og M17 ikke udviser klinisk relevant potentiale for lægemiddelinteraktion ved den terapeutiske dosis på 2 mg en gang dagligt for alle undersøgte CYP-enzym og -transportører, og der er ikke behov for klinisk undersøgelse.

CYP2C9 er polymorft, og genotypen påvirker de to oxidative metabolismevejes fraktionelle bidrag til samlet elimination. PBPK-modellering indikerer en differentiell CYP2C9-genotypeafhængig hæmning og induktion af CYP3A4-veje. Med faldende metabolisk CYP2C9-aktivitet hos de forskellige genotyper forventes der en større virkning af CYP3A4-induktorer/inhibitorer på eksponering for siponimod (se pkt. 4.5).

### Elimination

En tilsyneladende systemisk clearance (CL/F) på 3,11 l/t blev estimeret hos MS-patienter. Siponimods tilsyneladende elimineringshalveringstid er ca. 30 timer.

Siponimod elimineres hovedsageligt fra den systemiske cirkulation på grund af metabolisme og efterfølgende udskillelse i galde/fæces. Der blev ikke påvist uændret siponimod i urin.

### Linearitet

Siponimodkoncentrationerne stiger på en tilsyneladende dosisproportional måde efter gentagen administration en gang dagligt af siponimod i doser på 0,3 mg til 20 mg.

*Steady state*-plasmakoncentrationerne nås efter ca. 6 dage med administration en gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er ca. 2 til 3 gange højere end efter den indledende dosis. Der skal anvendes et optitreringskema til at nå den klinisk terapeutiske dosis på 2 mg siponimod efter 6 dage, og det tager yderligere 4 dage med administration at nå *steady state*-plasmakoncentrationerne.

#### Karakteristika i bestemte grupper eller særlige populationer

##### CYP2C9-genotype

CYP2C9-genotypen påvirker siponimods CL/F. To farmakokinetiske populationsanalyser indikerede, at patienter med CYP2C9\*1\*1 og \*1\*2 fungerer som ekstensive metabolisatorer, patienter med \*2\*2 og \*1\*3 er intermediære metabolisatorer, og patienter med \*2\*3 og \*3\*3 er dårlige metabolisatorer. Sammenlignet med patienter med CYP2C9\*1\*1 har patienter med genotyperne CYP2C9\*2\*2, \*1\*3, \*2\*3 og \*3\*3 henholdsvis 20 %, 35-38 %, 45-48 % og 74 % mindre CL/F-værdier. Eksponering for siponimod er derfor henholdsvis ca. 25 %, 61 %, 91 % og 284 % højere hos patienter med CYP2C9\*2\*2, \*1\*3, \*2\*3 og \*3\*3 sammenlignet med patienter med \*1\*1 (se tabel 4) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der er andre mindre hyppigt forekommende polymorfismer for CYP2C9. Siponimods farmakokinetik er ikke vurderet hos disse patienter. Nogle polymorfismer så som \*5, \*6, \*8 og \*11 er forbundet med nedsat eller tab af enzymfunktion. Det er estimeret, at CYP2C9 \*5, \*6, \*8 og \*11 alleler har en kombineret hyppighed på omkring 10 % i populationer med afrikansk oprindelse, 2 % hos latinamerikanere og <0,4 % hos kaukasiere og asiater.

**Tabel 4 Virkningen af CYP2C9-genotype på siponimods CL/F og systemisk eksponering**

CYP2C9-genotype	Hyppighed hos kaukasere	Estimeret CL/F (l/t)	% af CYP2C9*1*1 CL/F	% stigning i eksponering kontra CYP2C9*1*1
Ekstensive metabolisatorer				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Intermediære metabolisatorer				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Dårlige metabolisatorer				
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

##### Ældre

Resultater fra farmakokinetiske populationsanalyser tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis til ældre patienter (i alderen 65 år og derover). Der blev ikke inkluderet patienter over 61 år i kliniske studier. Siponimod skal anvendes med forsigtighed til ældre (se pkt. 4.2).

##### Køn

Resultater fra farmakokinetiske populationsanalyser foreslår, at dosisjustering baseret på køn ikke er nødvendig.

##### Race/etnicitet

De farmakokinetiske parametre for en enkelt dosis var ikke forskellige for japanske og kaukasiske raske forsøgsparticipanter, hvilket indikerer fravær af etnisk sensitivitet på siponimods farmakokinetik.

### Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af siponimod hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Siponimods middelhalveringstid og  $C_{max}$  (total og ubundet) var sammenlignelig for patienter med svært nedsat nyrefunktion og raske forsøgsdeltagere. Total og ubundet AUC var kun let forøget (med 23 til 33 %) sammenlignet med raske forsøgsdeltagere. Virkningerne af nyresygdom i slutstadiet eller hæmodialyse på siponimods farmakokinetik er ikke blevet undersøgt. På grund af siponimods høje plasmaproteinbinding (>99,9 %) forventes hæmodialyse ikke at ændre koncentrationen af total og ubundet siponimod, og der forventes ikke behov for dosisjustering på baggrund af disse betragtninger.

### Nedsat leverfunktion

Siponimod må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Den farmakokinetiske AUC for ubundet siponimod er henholdsvis 15 % og 50 % højere hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgsdeltagere ved den enkelte dosis på 0,25 mg, der blev undersøgt. Siponimods middelhalveringstid var uændret ved nedsat leverfunktion.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I studier af toksiciteten efter gentagne doser hos mus, rotter og aber påvirkede siponimod lymfesystemet markant (lymfopeni, lymfoid atrofi og nedsat antistofrespons), hvilket er i overensstemmelse med dets primære farmakologiske aktivitet ved S1P1-receptorerne (se pkt. 5.1).

Dosisbegrænsende toksiciteter i dyrearter var nefrotoksicitet hos mus, ændring af legemsvægt hos rotter og bivirkninger på centralnervesystemet og mave-tarm-kanalen hos aber. De vigtigste målorganer for toksicitet hos gnavere omfattede lunger, lever, thyroidea, nyrer og uterus/vagina. Hos aber blev der desuden observeret virkninger på muskler og hud. Disse toksiciteter opstod ved systemiske niveauer af siponimod, som var mere end 30 gange højere end den AUC-baserede eksponering hos mennesker ved vedligeholdelsesdosen på 2 mg/dag.

Siponimod udøvede intet fototoksisk potentiale eller afhængighedspotentialer og var ikke genotoksisk *in vitro* og *in vivo*.

### Karcinogenicitet

I undersøgelser af karcinogeniciteten inducerede siponimod lymfom, hæmangiom og hæmangiosarkom hos mus, hvorimod follikulært adenom og thyreoideakarcinom blev påvist hos hanrotter. Disse tumorfund blev enten anset for at være specifikke for mus eller for at kunne tilskrives metaboliske tilpasninger i leveren hos de særligt følsomme rottearter og er af tvivlsom relevans for mennesker.

### Fertilitet og reproduktionstoksicitet

Siponimod påvirkede ikke han- og hundyrers fertilitet hos rotter op til den højeste testede dosis, som svarer til omtrent 19 gange sikkerhedsmargen baseret på human systemisk eksponering (AUC) med en daglig dosering på 2 mg.

Den receptor, der påvirkes af siponimod (sphingosin1-fosfatreceptor), vides at være involveret i vaskulær dannelse under embryogenesen.

I embryo-føtale udviklingsstudier, der blev gennemført på rotter og kaniner, inducerede siponimod embryotoksiske virkninger uden maternel toksicitet. Hos begge arter var den prænatale mortalitet forhøjet. Hos rotter blev der noteret et højere antal fostre med eksterne, skeletale og viscerale misdannelser (f.eks. ganespalte og misformede klavikler, kardiomegali og ødem), mens der hos kaninfostre fortrinsvis blev observeret skeletale og viscerale afvigelser.

I studiet af den prænatale og postnatale udvikling, som blev udført på rotter, var der et øget antal døde (dødfødte eller dødfundne inden postnatale dag 4) og misdannede unger (unger af hankøn med urogenitale misdannelser og/eller reduceret anogenital afstand; unger af begge køn med ødem, hævet blødt kranium eller bøjede bagben).

Eksponeringsniveauerne (AUC) ved de respektive NOAEL'er for embryoføtal (rotter og kaniner) og den præ-/postnatale (rotter) udvikling lå under den systemiske eksponering (AUC) hos mennesker ved en daglig dosis på 2 mg, og der findes således ingen sikkerhedsmargen.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Mayzent 0,25 mg filmovertrukne tabletter

##### Tabletter

Lactosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Crospovidon  
Glyceroldibehenat  
Silica, kolloid vandfri

##### Tablettræk

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E171)  
Rød jernoxid (E172)  
Sort jernoxid (E172)  
Talcum  
Sojalecithin  
Xanthangummi

#### Mayzent 1 mg filmovertrukne tabletter

##### Tabletter

Lactosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Crospovidon  
Glyceroldibehenat  
Silica, kolloid vandfri

##### Tablettræk

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E171)  
Rød jernoxid (E172)  
Sort jernoxid (E172)  
Talcum  
Sojalecithin  
Xanthangummi



## Mayzent 2 mg filmovertrukne tabletter

### Tabletterne

Lactosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Crospovidon  
Glyceroldibehenat  
Silica, kolloid vandfri

### Tabletovertræk

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E171)  
Gul jernoxid (E172)  
Rød jernoxid (E172)  
Talcum  
Sojalecithin  
Xanthangummi

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

### Mayzent 0,25 mg filmovertrukne tabletter

Titreringspakning med 12 filmovertrukne tabletter i en blister af PA/alu/PVC/alu i et omslag.  
Pakninger med 84 eller 120 filmovertrukne tabletter i blistere af PA/alu/PVC/alu.

### Mayzent 1 mg filmovertrukne tabletter

Pakninger med 28 eller 98 filmovertrukne tabletter i blistere af PA/alu/PVC/alu.

### Mayzent 2 mg filmovertrukne tabletter

Pakninger med 14, 28 eller 98 filmovertrukne tabletter i blistere af PA/alu/PVC/alu.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

### Mayzent 0,25 mg filmovertrukne tabletter

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

### Mayzent 1 mg filmovertrukne tabletter

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

### Mayzent 2 mg filmovertrukne tabletter

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

13. januar 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Mayzent i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) være enig med den nationale lægemiddelmyndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger i hvert medlemsland, hvor Mayzent markedsføres, som har til hensigt at ordinere Mayzent, får udleveret en opdateret lægeundervisningspakke, som omfatter:

- Produktresumé;
- Lægens tjekliste, som skal tages i betragtning, inden Mayzent ordineres;
- Patient-/omsorgspersonskort, som skal udleveres til alle patienter;
- Patientkort rettet specifikt mod graviditet til fertile kvinder.

### Lægens tjekliste:

Lægens tjekliste skal indeholde følgende vigtige oplysninger:

- De potentielle langsigtede, sikkerhedsmæssige konsekvenser hos dårlige CYP2C9-metabolisatorer:
  - Der skal foretages CYP2C9 genotypebestemmelse for at fastlægge siponimods vedligeholdelsesdosis inden initiering af behandlingen. En test kræver en DNA-prøve fra blod eller spyt (kindskrab). Testen identificerer to variant alleller for CYP2C9: CYP2C9\*2 (rs1799853, c.430C>T) og CYP2C9\*3 (rs1057910, c.1075A>C). Begge er enkelt nukleotid-polymorfismer. Denne genotypebestemmelse kan udføres med anvendelse af Sanger-sekventering eller PCR-baserede analysemetoder. For yderligere afklaring henvises til det lokale laboratorium.
  - Udskriv ikke siponimod til patienter, der er homozygot for CYP2C9\*3\*3.
  - Justér vedligeholdelsesdosis til 1 mg hos patienter med CYP2C9\*2\*3- eller \*1\*3-genotyper.
- Bradyarytmi (herunder overledningsforstyrrelser) ved initiering af behandling:
  - Initiér behandling med en titreringspakning med 5 dages behandling. Start behandlingen med 0,25 mg på dag 1 og optitrer til vedligeholdelsesdosen på 2 mg eller 1 mg på dag 6, baseret på metaboliseringsstatus for CYP2C9.
  - Hvis titreringsdosen udelades én dag under de første 6 dages behandling, skal behandlingen genstartes med en ny titreringspakning.
  - Hvis vedligeholdelsesdosis afbrydes med 4 eller flere sammenhængende daglige doser, skal behandlingen genstartes med en ny titreringspakning.
  - Krav til monitorering ved initiering af behandlingen:
    - Inden initiering af behandling:*
      - Vitale tegn og *baseline*-EKG måles inden den første dosis af siponimod hos patienter med sinusbradyarytmi (hjerterefrekvens [HR] <55 slag/minut), anamnese med AV-blok af 1. eller 2. grad [Mobitz type I] eller myokardieinfarkt eller hjertesvigt i anamnesen (patienter med NYHA-klasse I og II).
    - Indtil 6 timer efter første dosis:*
      - Observér patienter med sinusbradyarytmi (hjerterefrekvens <55 slag/minut), anamnese med AV-blok af 1. eller 2. grad [Mobitz type I] eller tidligere myokardieinfarkt eller hjertesvigt i anamnesen (patienter med NYHA-klasse I og II) i 6 timer efter den første dosis af siponimod for tegn og symptomer på bradyarytmi og optag EKG ved afslutningen af 6-timers-monitoreringsperioden.
      - Om nødvendigt kan siponimod-induceret fald i hjerterefrekvensen reverteres med paranterale doser af atropin eller isoprenalin.

*Forlænget observation (>6 timer efter første dosis):*

- Hvis hjertefrekvensen efter 6 timer er på den laveste værdi efter den første dosis, forlænges monitoreringen af hjertefrekvensen i mindst 2 timer yderligere, og indtil hjertefrekvensen stiger igen.
- Forlæng monitoreringen af hjertefrekvensen mindst natten over på hospitalet, og indtil tilstanden er ophørt, hos patienter med behov for farmakologisk intervention under monitorering ved initiering/genstart af behandlingen. Gentag monitorering som ved første dosis efter den anden dosis af siponimod.
- Relevant behandling skal iværksættes, og observationen fortsætte, indtil symptomerne/fundene er ophørt, hvis følgende hændelser observeres:
  - a. Nyopstået AV-blok af 3. grad på et hvilket som helst tidspunkt
  - b. Hvor EKG'et efter 6 timer viser: Nyopstået AV-blok af 2. grad eller derover eller QTc-interval  $\geq 500$  msekVed behov for farmakologisk behandling bør monitoreringen fortsættes natten over, og monitorering i 6 timer bør gentages efter den anden dosis.
- Anvendelse af Mayzent er kontraindiceret hos:
  - patienter, der inden for de forudgående 6 måneder har haft et myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, slagtilfælde/transitorisk iskæmisk attack (TIA), dekompenseret hjertesvigt (med behov for behandling under indlæggelse) eller hjertesvigt i NYHA-klasse III/IV.
  - patienter med anamnese med 2. grads Mobitz type II atrioventrikulært blok (AV-blok), AV-blok af 3. grad, sinoatrialt hjerteblok eller syg sinussyndrom, hvis de ikke bruger pacemaker.
- Mayzent anbefales ikke til:
  - patienter med nedenstående tilstande. Behandling med siponimod bør kun overvejes til disse patienter, hvis de forventede fordele opvejer de potentielle risici, og der skal søges råd fra en kardiolog for at finde den bedst egnede monitorering. Forlænget monitorering mindst natten over anbefales.
    - QTc-forlængelse  $> 500$  msek
    - Alvorlig ubehandlet søvnapnø
    - Symptomatisk bradyarytmi i anamnesen
    - Tilbagevendende synkope i anamnesen
    - Ukontrolleret hypertension
    - Samtidig behandling med antiarytmika klasse Ia (f.eks. kinidin, procainamid) eller klasse III, calciumantagonister (såsom verapamil, diltiazem) og andre lægemidler (f.eks. ivabradin eller digoxin), der vides at nedsætte hjertefrekvensen

- Infektioner, herunder reaktivering af varicella zoster, reaktivering af de øvrige virusinfektioner, PML og andre sjældne opportunistiske infektioner:
  - Der er øget risiko for infektioner, også alvorlige infektioner, hos patienter, som behandles med siponimod.
  - Inden behandlingen initieres, skal der foreligge en nylig komplet blodtælling (CBC) (dvs. inden for de seneste 6 måneder eller efter seponering af tidligere behandling). Vurderinger af CBC anbefales også 3 til 4 måneder efter opstart af behandling og mindst årligt herefter, og i tilfælde af tegn på infektion. Hvis det absolutte lymfocytaltal bekræftes til  $<0,2 \times 10^9/l$ , skal det føre til dosisreduktion til 1 mg, da dosen af siponimod i kliniske studier blev reduceret hos patienter med absolut lymfocytaltal  $<0,2 \times 10^9/l$ . Bekræftet absolut lymfocytaltal  $<0,2 \times 10^9/l$  hos patienter, der allerede får siponimod 1 mg skal føre til afbrydelse af behandling med siponimod, indtil niveauet når  $0,6 \times 10^9/l$ . Først da kan genoptagelse af siponimod overvejes.
  - Inden behandlingen med siponimod initieres testes der for antistoffer mod varicella zoster virus (VZV) hos patienter uden lægebekræftet varicella i anamnesen eller uden dokumenteret gennemført vaccinationsprogram mod VZV. Hvis testen er negativ anbefales vaccination og behandling med siponimod skal udsættes til 1 måned efter vaccination for at opnå den fulde virkning af vaccinen.
  - Siponimod er kontraindikeret hos patienter med immundefektsyndrom.
  - Siponimod er kontraindikeret hos patienter med progressiv multifokal leukoencefalopati eller kryptokokkal meningitis i anamnesen.
  - Behandling med siponimod må ikke initieres hos patienter med en alvorlig aktiv infektion, før infektionen er ophørt.
  - Der skal udvises forsigtighed i forbindelse med samtidig anvendelse af antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger (herunder kortikosteroider) på grund af risikoen for additive virkninger på immunsystemet.
  - Patienter skal informere om straks at indberette tegn og symptomer på infektioner til den ordinerende læge under behandlingen og i op til én måned efter behandling med siponimod.
  - Overvåg patienterne nøje for tegn og symptomer på infektioner under og efter behandling med siponimod:
    - Diagnostisk evaluering skal straks udføres hos patienter med symptomer og tegn i overensstemmelse med encefalitis, meningitis eller meningoencephalitis; behandling med siponimod bør indstilles indtil udelukkelse; passende behandling for infektion initieres, hvis diagnosen stilles.
    - Der er forekommet tilfælde af herpes-virusinfektion (herunder tilfælde af meningitis eller meningoencephalitis forårsaget af varicella zoster-virus) på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med siponimod.
    - Der er indberettet et tilfælde af kryptokokkmeningitis (CM) efter behandling med siponimod.
    - Der er indberettet tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) for (S1P)-receptormodulatorer, herunder siponimod og andre behandlinger mod multipel sklerose. Læger skal være opmærksomme på kliniske symptomer eller MR-scanningsfund i overensstemmelse med PML. Behandlingen med siponimod skal indstilles ved mistanke om PML, indtil PML er blevet udelukket. Hvis PML er blevet bekræftet, skal behandlingen med siponimod afbrydes.

- Makulaødem:
  - Der skal udføres en oftalmologisk vurdering inden initiering af behandlingen samt opfølgende vurderinger under behandlingen for patienter med diabetes mellitus, uveitis eller underliggende/samtidig retinasygdom i anamnesen.
  - En oftalmologisk vurdering 3-4 måneder efter initiering af behandling med siponimod anbefales.
  - Bed patienten om til enhver tid at indberette synsforstyrrelser under behandling med siponimod.
  - Behandling med siponimod må ikke initieres hos patienter med makulaødem før resolution.
  
- Reproduktionstoksicitet:
  - Siponimod er kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraktion. Kvinder skal vejledes om potentielle alvorlige risici for fosteret, hvis siponimod anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager det.
  - Hos kvinder i den fertile alder, skal der foreligge en negativ graviditetstest, inden behandlingen initieres.
  - Fertile kvinder skal rådgives før opstart af behandling samt regelmæssigt derefter om de alvorlige risici for fosteret, hvilket gøres bedst ved hjælp af det patientspecifikke kort rettet mod graviditet.
  - Fertile kvinder skal anvende effektiv kontraktion under behandlingen og i mindst 10 dage efter seponering af behandlingen med siponimod.
  - Siponimod skal seponeres mindst 10 dage inden planlægning af graviditet. Ved ophør af behandling med siponimod på grund af planlægning af graviditet skal en mulig tilbagevenden af sygdomsaktivitet overvejes.
  - Patienten skal rådgives i tilfælde af en utilsigtet graviditet.
  - Behandling med siponimod skal seponeres, hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen. Gravide kvinder skal vejledes om potentielle alvorlige risici for fosteret, og der skal foretages ultralydsscanninger.
  - Hvis der opstår graviditet under behandlingen eller inden for 10 dage efter seponering af behandlingen med siponimod, skal det indberettes til Novartis ved at kontakte [indsæt lokalt nummer] eller gå ind på [indsæt URL], uanset de observerede utilsigtede udfald.
  - Novartis har iværksat programmet *Pregnancy outcomes Intensive Monitoring* (PRIM-programmet), som er et register baseret på øgede opfølgninger med henblik på indsamling af informationer om graviditeter hos patienter, der har fået siponimod umiddelbart inden eller under graviditeten, samt på udfaldet hos børnene 12 måneder efter fødslen.



- Andre påmindelser:
  - Før behandling med siponimod initieres, skal der udføres en leverfunktionsundersøgelse. Hvis patienter udvikler symptomer, som tyder på leverpåvirkning, under behandling med siponimod, skal der bedes om et leverenzymstjek. Seponér behandlingen, hvis der konstateres signifikant leverskade. Siponimod er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).
  - Vær opmærksom på hudmaligniteter under behandling med siponimod. Udfør hudundersøgelse før påbegyndelse af behandling, og derefter hver 6. til 12. måned baseret på en klinisk vurdering. Grundige hudundersøgelser bør opretholdes ved længere behandlingsvarighed. Hvis usædvanlige hudlæsioner opdages, skal patienter henvises til en dermatolog. Patienter skal advares mod udsættelse for sollys uden beskyttelse. Disse patienter bør ikke modtage samtidig behandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi. Siponimod er kontraindiceret hos patienter med aktiv malignitet.
  - Skulle en patient udvikle hvilke som helst neurologiske eller psykiatriske symptomer/tegn eller accelereret neurologisk forværring skal der straks planlægges en komplet fysisk og neurologisk undersøgelse og MR-scanning bør overvejes.
  - Der skal udvises forsigtighed over for ældre patienter med multiple komorbiditeter eller fremskreden sygdom/invaliditet (på grund af mulig øget risiko for eksempel for infektioner, bradyarytmi under opstart af behandling).
  - Hvis siponimod seponeres bør risikoen for tilbagevendende høj sygdomsaktivitet tages i betragtning.
  - Patienterne skal have udleveret et patient-/omsorgspersonkort og patientkort specifikt rettet mod graviditet til fertile kvinder.
  - Sørg altid for at være fortrolig med produktresuméet for Mayzent.

### **Patient-/omsorgspersonkort:**

Patient-/omsorgspersonkortet skal indeholde følgende vigtige informationer:

- Mayzents virkning og anvendelse.
- Information om multipel sclerose.
- Før opstart af behandling skal patienterne gennemlæse indlægssedlen grundigt og gemme indlægssedlen i tilfælde af, at de har brug for at læse den igen under behandling.
- Vigtigheden af at indrapportere bivirkninger.
- Før opstart af behandling tages en DNA-test fra blod eller spyt (kindskrab) til fastlæggelse af CYP2C9-genotype, som skal bruges til at bestemme den rigtige dosis siponimod. I visse tilfælde vil patienten ikke få behandling med siponimod på grund af specifik CYP2C9-genotype-status.
- Patienter skal vaccineres mod skoldkopper 1 måned inden behandling med siponimod starter, hvis patienten ikke er beskyttet mod denne virus.
- Siponimod anbefales ikke til patienter med hjertesygdom, eller til patienter som tager samtidige lægemidler, der vides at nedsætte hjertefrekvensen. Patienterne skal fortælle alle læger, de konsulterer, at de er i behandling med siponimod.
- For patienter med visse hjerteproblemer skal der foretages EKG før initiering af behandling med siponimod. Der skal oplyses om behovet for observation (inklusive EKG-monitorering) i 6 timer på hospitalet/en klinik efter den første dosis siponimod på dag 1, hvis patienten har hjerteproblemer. Information om, at monitoreringen kan blive forlænget til natten over, hvis patienten oplever symptomer i løbet af de første 6 timer.
- Patienter skal straks indberette symptomer, der tyder på en lav hjertefrekvens (f.eks. ørhed, svimmelhed, kvalme eller palpitationer), efter den første dosis siponimod og i titreringsperioden.
- Før opstart af behandling skal patienterne have foretaget en nylig komplet blodtælling. Vurderinger af komplet blodtælling er også anbefalet 3 til 4 måneder efter opstart af behandling og mindst årligt herefter, og i tilfælde af tegn på infektion.

- Tegnene og symptomerne på infektion under og op til 1 måned efter behandling med siponimod skal straks rapporteres til den ordinerende læge, herunder følgende:
  - Hovedpine sammen med nakkestivhed, lysoverfølsomhed, feber, influenzalignende symptomer, kvalme, udslæt, helvedesild og/eller forvirring eller krampeanfald (kan være symptomer på meningitis og/eller encefalitis, der enten skyldes en svampeinfektion eller virusinfektion).
  - Symptomer såsom svaghed, synsforandringer eller nye/forværrede MS symptomer (kan være symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati [PML]).
- Patienter skal straks indberette eventuelle symptomer på synsnedsættelse til den ordinerende læge under og i op til 1 måned efter seponering af behandling med siponimod.
- Patienter skal kontakte lægen, hvis en dosis udelades i de første 6 dage af behandlingen eller hvis en dosis udelades i 4 eller flere sammenhængende dage, efter initiering af behandling med siponimod. Behandlingen skal genstartes med en ny titreringspakning.
- Der skal foretages leverfunktionsundersøgelser, før behandling indledes og gentages, hvis der er symptomer i overensstemmelse med leverdysfunktion.
- Patienter skal indberette uventede neurologiske eller psykiatriske symptomer/tegn (så som pludselig indtræden af alvorlig hovedpine, forvirring, krampeanfald og synsforandringer) eller accelereret neurologisk forværring til deres læger.
- Grundet siponimods risiko for teratogent potential skal fertile kvinder:
  - Før behandlingsstart og regelmæssigt derefter informeres af deres læge om siponimods alvorlige risici for fosteret og om kontraindikation hos gravide kvinder og hos fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontraktion, ved hjælp af patientkortet specifikt rettet mod graviditet.
  - Have en negativ graviditetstest før opstart af siponimod, der bør gentages med passende intervaller.
  - Bruge effektiv kontraktion under behandlingen og i mindst 10 dage efter behandlingens ophør for at undgå graviditet. Dette er på grund af den potentielle risiko for skader på det ufødte barn.
  - Straks indberette graviditet (planlagt eller ikke planlagt) under behandling og op til 10 dage efter seponering af behandling med siponimod til den ordinerende læge.
- Patienter skal informeres om risikoen for hudmaligniteter og om behovet for hudundersøgelser ved påbegyndelse af behandlingen og derefter under behandling med siponimod. Patienter skal advares mod udsættelse for sollys uden beskyttelse. Patienter må heller ikke modtage samtidig behandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi. Patienter skal informere deres læge straks, hvis de bemærker hudknuder (fx skinnende, perleformede knuder), pletter eller åbne sår, som ikke heler inden for uger. Symptomer på hudkræft kan omfatte unormal vækst eller ændringer i hudvæv (fx usædvanlige modermærker) som ændrer farve, form eller størrelse over tid.
- Efter seponering af behandling med Mayzent skal patienter straks informere deres læge, hvis deres sygdomssymptomer bliver værre (f.eks. svækkelse eller synsforandringer), eller hvis nye symptomer bemærkes.
- Kontaktoplysninger til den læge, der har ordineret siponimod.

## **Patientkort specifikt rettet mod graviditet til fertile kvinder:**

Patientkortet specifikt rettet mod graviditet skal indeholde følgende vigtige informationer:

- Siponimod er kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontrception.
- Læger vil sørge for rådgivning inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter om siponimods potentielle teratogene risiko og nødvendige handlinger for at minimere denne risiko.
- Patienter vil af deres læge blive informeret om nødvendigheden for effektiv kontrception under behandling og i 10 dage efter seponering.
- En graviditetstest skal foreligge og negative resultater skal være bekræftet af lægen før opstart af behandling. Dette skal gentages med passende intervaller.
- Patienter skal bruge effektiv kontrception under behandling med siponimod.
- Kvinder må ikke blive gravide under behandling. Hvis en kvinde bliver gravid eller gerne vil blive gravid skal siponimod seponeres. Effektiv kontrception skal fortsættes i mindst 10 dage efter seponering af behandling med siponimod.
- Læger vil sørge for rådgivning i tilfælde af graviditet og for evaluering af udfaldet af graviditet.
- Patienter skal informere deres læge straks, hvis forværring af multipel sklerose efter seponering af siponimod forekommer.
- Kvinder eksponeret for siponimod under graviditet opfordres til at tilmelde sig graviditets-eksponeringsprogrammet (*Pregnancy outcomes Intensive Monitoring*, PRIM), som monitorerer udfald af graviditet.
- Hvis der opstår graviditet under behandlingen eller inden for 10 dage efter seponering af behandlingen med siponimod, skal det straks indberettes til lægen eller Novartis ved at kontakte [indsæt lokalt nummer] eller gå ind på [indsæt URL], uanset de observerede utilsigtede udfald.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 0,25 mg filmovertrukne tabletter  
siponimod

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,25 mg siponimod (som fumarsyre).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose og sojalecithin. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

Titreringspakning  
12 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter  
120 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1414/001

Titreringspakning med 12 filmovertrukne  
tabletter

EU/1/19/1414/002

120 filmovertrukne tabletter

EU/1/19/1414/004

84 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Mayzent 0,25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**OMSLAG MED BLISTER (titreringspakning med 12 filmovertrukne tabletter på 0,25 mg)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 0,25 mg filmovertrukne tabletter  
siponimod

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,25 mg siponimod (som fumarsyre).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose og sojalecithin. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

Titreringspakning  
12 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tag tabletterne på samme tidspunkt hver dag.

Start

Dag 1

Dag 2

Dag 3

Dag 4

Dag 5

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1414/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERE (pakninger med 84 og 120 filmovertrukne tabletter på 0,25 mg)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 0,25 mg filmovertrukne tabletter  
siponimod

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 1 mg filmovertrukne tabletter  
siponimod

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 1 mg siponimod (som fumarsyre).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose og sojalecithin. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

28 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Mayzent 1 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 1 mg filmovertrukne tabletter  
siponimod

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.  
Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 2 mg filmovertrukne tabletter  
siponimod

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2 mg siponimod (som fumarsyre).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose og sojalecithin. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1414/003	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/19/1414/005	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/19/1414/006	98 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Mayzent 2 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 2 mg filmovertrukne tabletter  
siponimod

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Man.  
Tirs.  
Ons.  
Tors.  
Fre.  
Lør.  
Søn.  
Man.  
Tirs.  
Ons.  
Tors.  
Fre.  
Lør.  
Søn.



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**Mayzent 0,25 mg fillovertrukne tabletter**  
**Mayzent 1 mg fillovertrukne tabletter**  
**Mayzent 2 mg fillovertrukne tabletter**  
siponimod

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mayzent
3. Sådan skal du tage Mayzent
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

#### Hvad Mayzent er

Mayzent indeholder det aktive stof siponimod. Siponimod tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes S1P-receptormodulatorer (S1P = sphingosin-1-fosfat).

#### Anvendelse

Mayzent anvendes til behandling af voksne med sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS) med aktiv sygdom. Aktiv sygdom ved SPMS vil sige, at der stadig er angreb eller, når MR-scanningsfund viser tegn på inflammation.

#### Virkning

Mayzent er med til at beskytte centralnervesystemet (CNS) mod angreb fra kroppens eget immunsystem. Det gør det ved at:

- nedsætte evnen hos visse hvide blodlegemer (kaldet lymfocytter) til at bevæge sig frit i kroppen og
- forhindre disse blodlegemer i at nå frem til hjernen og rygmarven.

Dette nedsætter nervebeskadigelse forårsaget af SPMS, og dermed hjælper Mayzent med at forsinke virkningerne af sygdomsaktivitet (som fx forværring af invaliditet, hjernelæsioner og angreb).

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mayzent

### Tag ikke Mayzent

- hvis du er allergisk over for siponimod, jordnødder, soja eller et af de øvrige indholdsstoffer i Mayzent (angivet i punkt 6).
- hvis du har immundefektsyndrom.
- hvis du nogensinde har haft progressiv multifokal leukoencefalopati eller kryptokokmeningitis.
- hvis du har en aktiv kræftsygdom.
- hvis du har alvorlige leverproblemer.
- hvis du inden for de sidste 6 måneder har haft hjerteanfald, ustabil hjertekrampe, slagtilfælde eller visse typer hjertesvigt.
- hvis du har visse typer af uregelmæssig eller unormal hjerterytme (arytmi), og du ikke har en pacemaker.
- hvis blodprøver viser, at din krop ikke kan nedbryde dette lægemiddel godt nok, bør du ikke tage det (se "Prøver før og under behandlingen" nedenfor).
- hvis du er gravid eller kan blive gravid og ikke bruger effektiv prævention.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, **før** du tager Mayzent:

- hvis du har en infektion, eller hvis dit immunsystem ikke fungerer, som det skal (fx på grund af en sygdom eller lægemidler, der hæmmer immunsystemet. Se også "Brug af andre lægemidler sammen med Mayzent").
- hvis du aldrig har haft skoldkopper og ikke er vaccineret mod det. Du kan have større risiko for komplikationer, hvis du får skoldkopper under behandling med Mayzent. Din læge vil muligvis vaccinere dig mod skoldkopper, før du starter behandling.
- hvis du planlægger at blive vaccineret. Din læge vil rådgive dig om dette (se "Brug af andre lægemidler sammen med Mayzent").
- hvis du nogensinde har haft eller har problemer med synet (især en tilstand, der kaldes makulaødem) eller en infektion eller betændelse i øjet (uveitis). Din læge vil muligvis bede dig om at få foretaget en øjenundersøgelse, før du starter behandling og regelmæssigt under behandling. Mayzent kan medføre hævelse af makula (den del af øjet, der gør det muligt for dig at se former, farver og detaljer). Dette kaldes makulaødem. Du har større risiko for at udvikle makulaødem, hvis du har haft det før, eller hvis du nogensinde har haft uveitis (en form for øjenbetændelse i øjet).
- hvis du har sukkersyge (diabetes). Risikoen for at udvikle makulaødem (se ovenfor) er større for patienter med sukkersyge.
- hvis du nogensinde har haft af nogen af følgende tilstande (også selvom du er i behandling for dem): alvorlig hjertesygdom, uregelmæssig eller unormal hjerterytme (arytmi), slagtilfælde eller andre sygdomme relateret til blodkarrene i hjernen, langsom hjerterefrekvens (puls), besvimelse, forstyrrelser i hjerterytmen (set ved unormale EKG-resultater).
- hvis du har alvorlige vejrtrækningsproblemer under søvn (søvnåpnø).
- hvis du har forhøjet blodtryk, som ikke kan kontrolleres med medicin. Dit blodtryk skal måles regelmæssigt under behandlingen.
- hvis du nogensinde har haft leverproblemer. Din læge vil muligvis tage blodprøver for at kontrollere din leverfunktion inden ordination af Mayzent.
- hvis du kan blive gravid, da siponimod kan skade det ufødte barn, hvis det bruges under graviditet. Inden du starter behandling, vil lægen forklare risikoen for dig og bede dig om tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid. Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og i op til 10 dage efter behandlingens ophør (se "Graviditet, amning og frugtbarhed").

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, **før** du tager Mayzent.

### **Vær opmærksom på følgende, når du tager Mayzent**

Hvis du får noget af følgende, mens du tager Mayzent, skal du **omgående fortælle det til lægen**, da det kan være alvorligt:

- hvis du har en infektion. Mayzent nedsætter antallet af hvide blodlegemer i dit blod. Hvide blodlegemer bekæmper infektion, så du kan blive mere modtagelig over for infektioner, når du tager Mayzent (og i op til 3 til 4 uger efter, at du er holdt op med at tage det). Disse infektioner kan være alvorlige og endda livstruende.
- hvis du synes, at din multipel sklerose (MS) bliver værre, eller hvis du bemærker nye eller usædvanlige symptomer. En sjælden infektion i hjernen, som hedder progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), kan være årsag til symptomer, der ligner SPMS. Den kan forekomme hos patienter, der tager lægemidler som fx Mayzent og andre lægemidler, der bruges til at behandle MS.
- hvis du har feber, influenzalignende symptomer eller hovedpine sammen med nakkestivhed, lysfølsomhed, kvalme eller forvirring. Det kan være symptomer på meningitis og/eller encefalitis, der skyldes en virus- eller svampeinfektion (såsom kryptokokmeningitis).
- hvis dit syn ændrer sig, fx ved at midten af synsfeltet bliver sløret eller har skygger, der udvikles en blind plet i midten af synsfeltet, eller du har problemer med at se farver eller små detaljer. Det kan være symptomer på makulaødem. Du bemærker muligvis ikke nogen symptomer i de tidlige faser af makulaødem, og det kan medføre nogle af de samme synsforstyrrelser som et MS-angreb (synsnervebetændelse). Lægen vil muligvis bede dig om at få foretaget en øjenundersøgelse 3 eller 4 måneder efter start af behandlingen og muligvis igen senere. Hvis det bekræftes, at du har makulaødem, vil lægen muligvis råde dig til at stoppe behandlingen med Mayzent.
- hvis du har symptomer, som fx pludselig kraftig hovedpine, forvirring, krampeanfald og synsforandringer. Det kan være symptomer på en tilstand, der kaldes posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES).
- hvis du har symptomer, som fx uforklarlig kvalme, opkastning, mavesmerter, træthed, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene eller unormalt mørk urin. Det kan være symptomer på leverproblemer.
- hvis du bemærker hudknuder (fx skinnende, perleformede knuder), pletter eller åbne sår, som ikke heler inden for nogle uger.

### **Langsom hjertefrekvens (bradyarytmi) og uregelmæssig hjerterytme**

I de første dage med behandling kan Mayzent medføre, at hjertefrekvensen (puls) bliver langsommere (bradyarytmi). Det kan være, at du ikke kan mærke det, eller du kan føle dig svimmel eller træt. Det kan også medføre, at din hjerterytme bliver uregelmæssig i starten af behandlingen. Hvis der er noget, der tyder på, at du kan have en højere risiko for disse virkninger, vil lægen muligvis beslutte at overvåge dig tættere i starten af behandlingen, først henvise dig til en hjertespecialist (kardiolog) eller vælge ikke at give dig Mayzent.

### **Prøver før og under behandling**

Hvor hurtigt dette lægemiddel nedbrydes i kroppen (metaboliseres) er forskelligt fra patient til patient, og forskellige patienter skal derfor have forskellige doser. Din læge vil tage en blod- eller spytp prøve, inden du starter behandling, for at fastlægge, hvilken dosis, der er bedst for dig. I sjældne tilfælde kan resultaterne af prøven vise, at du ikke må tage Mayzent.

- **Blodbillede**

Den ønskede virkning af Mayzent-behandlingen er at nedbringe mængden af hvide blodlegemer i dit blod. Dette vil som regel vende tilbage til normal indenfor 3-4 uger efter, at behandlingen er stoppet. Hvis du skal have taget blodprøver, skal du fortælle lægen, at du tager Mayzent. Ellers er det ikke sikkert, at lægen kan forstå resultaterne af prøven, og for nogle typer blodprøver skal lægen måske tage mere blod end normalt.

Før du starter behandling med Mayzent, vil din læge tjekke, om du har nok hvide blodlegemer i dit blod, og lægen vil måske gentage kontrollen med jævne mellemrum. I tilfælde af, at du ikke har nok hvide blodlegemer, kan det blive nødvendigt for lægen at stoppe eller nedsætte din dosis af Mayzent.

Der vil også blive taget blodprøver inden behandling for at kontrollere, hvor godt din lever virker.

### **Hudkræft**

Der er rapporteret om tilfælde af hudkræft hos MS-patienter behandlet med Mayzent. Tal straks med din læge, hvis du bemærker hudknuder (fx skinnende, perleformede knuder), pletter eller åbne sår, som ikke heler inden for nogle uger. Symptomer på hudkræft kan omfatte unormal vækst eller ændringer i hudvæv (fx usædvanlige modermærker), som over tid ændrer farve, form eller størrelse. Inden du starter behandling med Mayzent, skal der laves en hudundersøgelse for at tjekke, om du har hudknuder. Din læge vil også regelmæssigt undersøge din hud under din behandling med Mayzent. Hvis du får problemer med din hud, kan din læge vælge at henvise dig til en hudlæge, som efter en konsultation måske beslutter, at det er vigtigt, at du bliver undersøgt regelmæssigt.

### **Ophold i solen og solbeskyttelse**

Mayzent svækker dit immunsystem. Det kan øge din risiko for at få hudkræft. Du skal begrænse udsættelsen for sol og UV-stråler ved at:

- gå med tøj, der beskytter mod solen.
- regelmæssigt bruge solcreme med en høj faktor.

### **Forværring af MS efter stop af behandling med Mayzent**

Du må ikke stoppe med at tage Mayzent eller ændre din dosis uden først at have talt med din læge.

Fortæl det straks til lægen, hvis du mener, at din MS er forværret, efter du har stoppet behandling med Mayzent (se "Hvis du stopper med at tage Mayzent" i punkt 3).

### **Ældre patienter (65 år og derover)**

Der er ingen erfaring med anvendelse af Mayzent til ældre patienter. Tal med lægen, hvis du er bekymret om noget.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år, da det endnu ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Mayzent**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager eller får nogen af følgende lægemidler eller behandlinger:

- lægemidler mod uregelmæssig hjerterytme, som fx amiodaron, procainamid, quinidin eller sotalol. Lægen kan beslutte ikke at ordinere Mayzent, da det kan forstærke virkningen på uregelmæssig hjerterytme.
- lægemidler, der medfører langsom hjerterytme, som fx diltiazem eller verapamil (som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes calciumantagonister), digoxin eller ivabradin. Lægen kan henvise dig til en hjertespecialist, da der kan være behov for ændringer i de lægemidler, du tager, da Mayzent også kan nedsætte hjerterytmen i de første dage af behandlingen. Hvis du tager en betablokker som fx atenolol eller propranolol, vil lægen muligvis bede dig om at holde op med behandlingen med betablokkeren midlertidigt, indtil du er oppe på den fulde dagsdosis af Mayzent.
- lægemidler, der påvirker immunsystemet, som fx kemoterapi, immundæmpende midler eller andre lægemidler til behandling af MS. Lægen vil muligvis bede dig om at stoppe med at tage disse for at undgå en øget virkning på immunsystemet.
- vacciner. Hvis du skal vaccineres, skal du tale med lægen først. Du må ikke få visse typer vacciner (kaldet levende, svækkede vacciner) under og i op til 4 uger efter ophør med behandling med Mayzent, da de kan udløse den infektion, de skulle forebygge (se punkt 2).
- fluconazol og visse andre lægemidler, som kan øge niveauet af Mayzent i blodet og frarådes at blive anvendt i kombination med Mayzent. Din læge vil rådgive dig om dette.
- carbamazepin og visse andre lægemidler, som kan sænke niveauet af Mayzent i dit blod og dermed forhindre det i at virke rigtigt. Din læge vil informere dig om dette.
- modafinil og visse andre lægemidler kan sænke niveauet af Mayzent i blodet hos visse patienter og dermed forhindre det i at virke rigtigt. Din læge vil fortælle dig, om det er relevant for dig.
- lysbehandling med UV-stråler eller PUVA-fotokemoterapi. UV-behandling under behandling med Mayzent kan øge din risiko for at få hudkræft.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Tag ikke Mayzent under graviditet, hvis du forsøger at blive gravid, eller hvis du er en kvinde, der kan blive gravid og ikke anvender sikker prævention. Der er risiko for at skade det ufødte barn, hvis Mayzent tages under graviditet. Hvis du er en kvinde og kan blive gravid, vil din læge informere dig om denne risiko, før du starter behandling med Mayzent, og vil bede dig om at tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid. Du skal bruge sikker prævention, imens du tager Mayzent og i mindst 10 dage efter, at du er holdt op med at tage det, for at undgå at blive gravid. Tal med lægen om sikker prævention.

Fortæl det omgående til lægen, hvis du alligevel bliver gravid, imens du tager Mayzent. Lægen vil beslutte at stoppe behandlingen (se "Hvis du stopper med at tage Mayzent" i punkt 3). Specialiserede undersøgelser vil blive lavet på dit ufødte barn (prænatal undersøgelse).

Du bør ikke amme, imens du tager Mayzent. Mayzent kan passere over i modermælken, og der er risiko for alvorlige bivirkninger for barnet.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Din læge vil fortælle dig, om din sygdom gør dig i stand til sikkert at føre motorkøretøj og bruge maskiner. Mayzent forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj og bruge maskiner, når du får den almindelige behandlingsdosis. I starten af behandlingen kan du af og til føle dig svimmel. Du bør derfor ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner på din første behandlingsdag med Mayzent.

### **Mayzent indeholder lactose og sojalecithin**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du er allergisk over for jordnødder eller soja.

### **3. Sådan skal du tage Mayzent**

Behandling med Mayzent vil blive overvåget af en læge med erfaring i behandling af MS.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

#### **Så meget Mayzent skal du tage**

##### **Start af behandling**

Du vil få udleveret en titreringspakning, hvor din dosis øges gradvist i løbet af 5 dage. Følg instruktionerne på pakningen (se også tabellen "Titreringspakning").

Formålet med titreringsfasen er at nedsætte risikoen for hjertelaterede bivirkninger i starten af behandlingen. Lægen vil muligvis overvåge dig tæt i starten af behandlingen, hvis der er risiko for, at din hjertefrekvens bliver langsommere eller uregelmæssig.

#### **Titreringspakning**

<b>Dag</b>	<b>Dosis</b>	<b>Så mange Mayzent 0,25 mg-tabletter, skal du tage</b>
Dag 1	0,25 mg	1 tablet
Dag 2	0,25 mg	1 tablet
Dag 3	0,5 mg	2 tabletter
Dag 4	0,75 mg	3 tabletter
Dag 5	1,25 mg	5 tabletter

På dag 6 overgår du til den sædvanlige behandlingsdosis.

Det anbefales, at du tager tabletterne om morgenen med eller uden mad i de første 6 dage med behandling.

#### **Behandlingsdosis**

Den anbefalede dosis er 2 mg én gang dagligt (én Mayzent tablet, der indeholder 2 mg), som tages med eller uden mad.

Lægen kan bede dig om kun at tage 1 mg én gang dagligt (én Mayzent tablet, der indeholder 1 mg eller fire Mayzent tabletter, der indeholder 0,25 mg), hvis blodprøver, der er taget før behandlingsstart viste, at din krop nedbryder Mayzent langsomt (se "Prøver før og under behandlingen"). Bemærk, at selvom dette gør sig gældende for dig, er det stadig sikkert for dig at tage fem 0,25 mg tabletter på dag 5 i titreringsperioden, som nævnt ovenfor.

Mayzent er til oral anvendelse. Tag tabletten sammen med vand.

#### **Hvis du har taget for meget Mayzent**

Hvis du har taget for mange Mayzent tabletter, eller hvis du ved en fejl kommer til at tage den første tablet fra pakningen med behandlingsdosis i stedet for fra titreringspakningen, skal du kontakte lægen omgående. Lægen kan beslutte, at du skal holdes under observation.

### **Hvis du har glemt at tage Mayzent**

Hvis du i løbet af de første 6 dage glemmer at tage din dosis en dag, skal du kontakte lægen, inden du tager den næste dosis. Lægen vil udskrive en ny titreringspakning til dig. Du skal starte forfra ved dag 1.

Hvis du glemmer en dosis, imens du får den sædvanlige behandlingsdosis (dag 7 og herefter), skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det næsten er tid til den næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og fortsætte som normalt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du glemmer at tage Mayzent i 4 dage i træk eller mere, skal du kontakte lægen, inden du tager den næste dosis. Lægen vil udskrive en ny titreringspakning til dig, og du skal starte behandlingen forfra ved dag 1.

### **Hvis du holder op med at tage Mayzent**

Du må ikke stoppe med at tage Mayzent eller ændre dosis uden først at tale med lægen.

Mayzent forbliver i kroppen i op til 10 dage efter, at du er stoppet med at tage det. Antallet af hvide blodlegemer (lymfocytter) i dit blod kan forblive lavt i op til 3 til 4 uger efter, at du er holdt op med at tage Mayzent. I denne periode kan der stadig forekomme de bivirkninger, der er beskrevet i denne indlægsseddel (se "Bivirkninger" i punkt 4).

Hvis du skal genstarte behandlingen med Mayzent mere end 4 dage efter, at du stoppede med at tage det, vil lægen udskrive en ny titreringspakning, og du skal starte behandlingen forfra ved dag 1 igen.

Fortæl det omgående til lægen, hvis du synes, at din MS bliver værre, efter at du er stoppet med at tage Mayzent.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige**

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Udslæt med små væskefyldte blærer, hvor huden er rød (symptomer på en virusinfektion, der kaldes helvedesild (herpes zoster), som kan være alvorlig)
- En form for hudkræft, der kaldes basalcellekarcinom (BCC), som ofte viser sig som perleformede knuder, men kan også kan have andre former
- Feber, ondt i halsen og/eller sår i munden på grund af infektion (lymfopeni)
- Krampeanfald
- Synsforstyrrelser, som fx en skygge eller en blind plet midt i synsfeltet, sløret syn, problemer med at se farver eller detaljer (symptomer på makulaødem, som er en hævelse i det makulære område på nethinden bagerst i øjet)
- Uregelmæssig hjerterytme (atrioventrikulært blok)
- Langsom hjerterytme (bradyarytmi)

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- En type hudkræft kaldet spinocellulært carcinom (pladecellekræft), der kan vise sig som en fast rød knude, et sår med skorpe, eller et nyt sår på et eksisterende ar.

**Sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- En hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Symptomerne på PML kan ligne MS, som fx svaghed eller synsforandringer, hukommelsestab, nedsat tankevirksomhed eller gangbesvær.



**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Kryptokokinfektioner (en type svampeinfektion) eller virusinfektioner (forårsaget af herpes eller varicella zoster virus), herunder meningitis og/eller encephalitis med symptomer, som fx hovedpine sammen med nakkestivhed, lysoverfølsomhed, kvalme eller forvirring.

**Fortæl det omgående til lægen**, hvis du får noget af dette.

### **Andre bivirkninger**

Andre bivirkninger omfatter dem, der er anført nedenfor. Hvis nogen af disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du **fortælle det til lægen eller apotekspersonalet**.

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- højt blodtryk (hypertension), nogle gange med symptomer, som fx hovedpine og svimmelhed
- blodprøveresultater, der viser forhøjede leverenzymniveauer

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- nye modermærker
- svimmelhed
- ufrivillige rystelser af kroppen (tremor)
- diarré
- kvalme
- smerter i hænder eller fødder
- hævede hænder, ankler, ben eller fødder (perifert ødem)
- svaghed (asteni)
- lungefunktionstest, som viser nedsat funktion

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken/blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at æsken/blisteren er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Mayzent indeholder:

- Aktivt stof: siponimod.

#### Mayzent 0,25 mg filmovertrukne tabletter

- Hver tablet indeholder 0,25 mg siponimod (som siponimodfumarsyre).
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: lactosemonohydrat (se "Mayzent indeholder lactose og sojalecithin" i pkt. 2), cellulose; mikrokrystallinsk, crospovidon, glyceroldibehenat, silica; kolloid vandfri.  
Tabletovertræk: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172), talcum, sojalecithin (Se "Mayzent indeholder lactose og sojalecithin" i pkt. 2), xanthangummi.

#### Mayzent 1 mg filmovertrukne tabletter

- Hver tablet indeholder 1 mg siponimod (som siponimodfumarsyre).
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: lactosemonohydrat (se "Mayzent indeholder lactose og sojalecithin i pkt. 2"), cellulose; mikrokrystallinsk, crospovidon, glyceroldibehenat, silica; kolloid vandfri.  
Tabletovertræk: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172), talcum, sojalecithin (Se "Mayzent indeholder lactose og sojalecithin i pkt. 2), xanthangummi.

#### Mayzent 2 mg filmovertrukne tabletter

- Hver tablet indeholder 2 mg siponimod (som siponimodfumarsyre).
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: lactosemonohydrat (se "Mayzent indeholder lactose og sojalecithin" i pkt. 2), cellulose; mikrokrystallinsk, crospovidon, glyceroldibehenat, silica; kolloid vandfri.  
Tabletovertræk: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), talcum, sojalecithin (Se "Mayzent indeholder lactose og sojalecithin" i pkt. 2), xanthangummi.

### Udseende og pakningsstørrelser

Mayzent 0,25 mg filmovertrukne tabletter er svagt røde, runde filmovertrukne tabletter med virksomhedens logo trykt på den ene side og "T" på den anden side.

Mayzent 1 mg filmovertrukne tabletter er lilla-hvide, runde filmovertrukne tabletter med virksomhedens logo trykt på den ene side og "L" på den anden side.

Mayzent 2 mg filmovertrukne tabletter er svagt gule, runde filmovertrukne tabletter med virksomhedens logo trykt på den ene side og "II" på den anden side.

Mayzent 0,25 mg filmovertrukne tabletter fås i følgende pakningsstørrelser:

- Titreringspakning som omslag med 12 tabletter
- Pakninger med 84 eller 120 tabletter

Mayzent 1 mg filmovertrukne tabletter fås i pakninger med 28 eller 98 tabletter.

Mayzent 2 mg filmovertrukne tabletter fås i pakninger med 14, 28 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

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

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

**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

**Hrvatska**

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

**Irland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.