

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten
Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten
Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat siponimod-fumaarzuur overeenkomend met 0,25 mg siponimod.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 59,1 mg lactose (als monohydraat) en 0,092 mg sojalecithine.

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat siponimod-fumaarzuur overeenkomend met 1 mg siponimod.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 58,3 mg lactose (als monohydraat) en 0,092 mg sojalecithine.

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat siponimod-fumaarzuur overeenkomend met 2 mg siponimod.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 57,3 mg lactose (als monohydraat) en 0,092 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten

Lichtrode, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met schuine rand en een diameter van ongeveer 6,1 mm met het bedrijfslogo op de ene zijde en “T” op de andere zijde.

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten

Paarswitte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met schuine rand en een diameter van ongeveer 6,1 mm met het bedrijfslogo op de ene zijde en “L” op de andere zijde.

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met schuine rand en een diameter van ongeveer 6,1 mm met het bedrijfslogo op de ene zijde en “II” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mayzent is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) met actieve ziekte gedefinieerd door exacerbaties (relapses, schubs, opstoten) of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met siponimod dient te worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring op het gebied van multiple sclerose.

Voor de start van de behandeling moet bij patiënten het genotype voor CYP2C9 worden bepaald, om zo hun metaboliseerderstatus voor CYP2C9 te bepalen (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2).

Bij patiënten met een CYP2C9*3*3-genotype mag siponimod niet gebruikt worden (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Dosering

Start van de behandeling

De behandeling moet worden gestart met een titratieverpakking voor de eerste 5 dagen. De behandeling begint met 0,25 mg eenmaal daags op dag 1 en 2, gevolgd door eenmaaldaagse doses van 0,5 mg op dag 3, 0,75 mg op dag 4 en 1,25 mg op dag 5, om zo de aan de patiënt voorgeschreven onderhoudsdosis siponimod te bereiken, die start op dag 6 (zie Tabel 1).

Tijdens de eerste 6 dagen van de start van de behandeling dient de aanbevolen dagelijkse dosis eenmaal daags 's ochtends te worden ingenomen met of zonder voedsel.

Tabel 1 Dosistitratieschema om de onderhoudsdosis te bereiken

Titratie	Titratiedosis	Titratieschema	Dosis
Dag 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	TITRATIE
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 ¹	1 x 2 mg ¹	ONDERHOUD
¹ Bij patiënten met een CYP2C9*2*3- of *1*3-genotype is de aanbevolen onderhoudsdosis 1 mg eenmaal daags (1 x 1 mg of 4 x 0,25 mg) (zie hierboven en rubriek 4.4 en 5.2). Extra blootstelling van 0,25 mg op dag 5 vormt geen gevaar voor de veiligheid van de patiënt.			

Onderhoudsbehandeling

Bij patiënten met een CYP2C9*2*3- of *1*3-genotype is de aanbevolen onderhoudsdosis 1 mg (zie rubriek 4.4 en 5.2).

De aanbevolen onderhoudsdosis van siponimod bij alle patiënten met een ander CYP2C9-genotype is 2 mg.

Mayzent wordt eenmaal daags ingenomen.

Gemiste dosis tijdens de start van de behandeling

Als tijdens de eerste 6 dagen van de behandeling een titratiedosis wordt overgeslagen, moet de titratie opnieuw gestart worden met een nieuwe titratieverpakking.

Gemiste dosis na dag 6

Als een dosis wordt overgeslagen, dient de voorgeschreven dosis ingenomen te worden op het volgende geplande tijdstip. De volgende dosis dient niet verdubbeld te worden.

Herstart van de onderhoudsbehandeling na onderbreking van de behandeling

Als de onderhoudsbehandeling wordt onderbroken gedurende 4 of meer opeenvolgende dagelijkse doses, dient siponimod opnieuw gestart te worden met een nieuwe titratieverpakking.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Siponimod is niet onderzocht bij patiënten van 65 jaar en ouder. Klinische onderzoeken includeerden patiënten tot en met 61 jaar. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van siponimod bij ouderen vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Gebaseerd op klinisch-farmacologische studies is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Siponimod mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.3). Alhoewel er geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis, is voorzichtigheid geboden bij het initiëren van de behandeling bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van siponimod bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. Siponimod wordt met of zonder voedsel ingenomen.

De filmomhulde tabletten moeten in het geheel met water worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda's, soja of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Immunodeficiëntiesyndroom.
- Voorgeschiedenis van progressieve multifocale leukencefalopathie of cryptokokkenmeningitis.
- Actieve maligniteiten.
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).
- Patiënten die in de voorgaande 6 maanden een myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte/transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen (waarvoor ziekenhuisopname vereist was), of *New York Heart Association* (NYHA)-klasse III/IV hartfalen hebben gehad (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met een voorgeschiedenis van tweedegraads atrioventriculair (AV) blok type Mobitz-II of derdegraads AV-blok, sinoatriaal hartblok of sick sinus syndroom, als ze geen pacemaker dragen (zie rubriek 4.4).
- Patiënten die homozygoot zijn voor het CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3)-genotype (sterk vertraagde metaboliseerder).
- Tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

Risico op infecties

Een essentieel farmacodynamisch effect van siponimod is een dosis-afhankelijke afname van het aantal perifere lymfocyten tot 20-30% van de baselinewaarden. Dit is het gevolg van de reversibele isolatie van lymfocyten in het lymfeweefsel (zie rubriek 5.1).

De effecten van siponimod op het immuunsysteem kunnen het risico op infecties verhogen (zie rubriek 4.8).

Vóór de start van de behandeling moet een recent compleet bloedbeeld (CBC) (d.w.z. van de laatste 6 maanden of na het stopzetten van een eerdere behandeling) beschikbaar zijn. Periodiek bepalen van het CBC wordt ook aanbevolen tijdens de behandeling. Een absolute aantal lymfocyten $< 0,2 \times 10^9/l$, indien bevestigd, moet leiden tot een dosisverlaging tot 1 mg, omdat in klinische studies de dosis siponimod verlaagd werd bij patiënten met absolute aantallen lymfocyten $< 0,2 \times 10^9/l$. Bevestigde absolute aantallen lymfocyten $< 0,2 \times 10^9/l$ bij een patiënt die al siponimod 1 mg krijgt, dient te leiden tot onderbreking van de behandeling met siponimod. Wanneer het niveau van $0,6 \times 10^9/l$ wordt bereikt, kan herstart van siponimod overwogen worden.

Het starten van de behandeling dient uitgesteld te worden bij patiënten met een ernstige actieve infectie totdat deze is verdwenen. Omdat residuele farmacodynamische effecten, zoals verlagende effecten op het perifere aantal lymfocyten, 3 tot 4 weken kunnen aanhouden na stopzetting van de behandeling is waakzaamheid voor infectie geboden tijdens deze periode (zie de rubriek hieronder over 'Staken van de behandeling met siponimod').

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om symptomen van infectie direct te melden aan hun arts. Doeltreffende diagnostische en therapeutische strategieën dienen te worden aangewend bij patiënten met symptomen van infectie tijdens de behandeling. Onderbreking van de behandeling met siponimod moet worden overwogen als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt.

Gevallen van cryptokokkenmeningitis (CM) zijn gemeld voor siponimod. Bij patiënten met klachten en verschijnselen die passen bij CM dient onmiddellijk diagnostisch onderzoek te worden gedaan. De behandeling met siponimod dient te worden gestaakt totdat CM is uitgesloten. Als CM wordt vastgesteld, dient een gepaste behandeling opgestart te worden.

Er zijn geen gevallen van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) gemeld in de klinische studies met siponimod; deze zijn echter wel gemeld voor een andere S1P-receptormodulator. Artsen dienen alert te zijn op klinische symptomen of 'Magnetic Resonance Imaging' (MRI) bevindingen die kunnen wijzen op PML. Als PML vermoed wordt, dient de behandeling met siponimod te worden gestaakt totdat PML is uitgesloten.

Herpesvirusinfectie

Gevallen van een herpesvirusinfectie (waaronder gevallen van meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door varicellazostervirussen [VZV]) zijn op elk moment tijdens de behandeling met siponimod opgetreden. Als herpes meningitis of meningo-encefalitis optreden, moet siponimod worden stopgezet en moet een geschikte behandeling voor de desbetreffende infectie worden toegediend. Patiënten zonder een door een arts bevestigde voorgeschiedenis van varicella of zonder een gedocumenteerde volledige vaccinatie tegen VZV dienen getest te worden op antilichamen tegen VZV voor de start van de behandeling met siponimod (zie rubriek 'Vaccinatie' hieronder).

Vaccinatie

Een volledige vaccinatie van antilichaam-negatieve patiënten met het varicellavaccin wordt aanbevolen vóór de start van de behandeling met siponimod. De start van de behandeling dient met 1 maand uitgesteld te worden om het volledige effect van de vaccinatie te laten optreden (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van levend verzwakte vaccins dient vermeden te worden wanneer patiënten siponimod gebruiken en gedurende 4 weken na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.5).

Andere soorten vaccins kunnen minder effectief zijn wanneer ze toegediend worden tijdens de behandeling met siponimod (zie rubriek 4.5). Het wordt aanbevolen de behandeling 1 week vóór de geplande vaccinatie stop te zetten en tot 4 weken daarna. Wanneer de behandeling met siponimod wordt stopgezet voor vaccinatie, dient de mogelijkheid van opnieuw optreden van ziekteactiviteit overwogen te worden (zie hieronder rubriek “Staken van de behandeling met siponimod”).

Gelijktijdige behandeling met antineoplastica, immunomodulerende of immunosuppressiva

Bij het gelijktijdig gebruik van antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen (waaronder corticosteroiden) is voorzichtigheid geboden vanwege het risico op additieve effecten op het immuunsysteem tijdens een dergelijke behandeling (zie rubriek 4.5).

Macula-oedeem

Macula-oedeem met of zonder visuele symptomen werd vaker gemeld in de klinische fase III-studie bij patiënten behandeld met siponimod (1,8%) dan met placebo (0,2%) (zie rubriek 4.8). Het merendeel van de gevallen trad op in de eerste 3-4 maanden van de behandeling. Daarom wordt 3-4 maanden na de start van de behandeling een oogheelkundig onderzoek aanbevolen. Omdat gevallen van macula-oedeem ook zijn opgetreden bij langdurige behandeling, dienen patiënten gezichtsstoornissen te rapporteren op elk moment gedurende de behandeling met siponimod en wordt een onderzoek van de oogfundus, inclusief macula, aanbevolen.

Behandeling met siponimod dient niet opgestart te worden bij patiënten met macula-oedeem totdat dit verholpen is.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van siponimod bij patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, uveïtis of een onderliggende/gelijktijdige retina-aandoening vanwege een mogelijk verhoogd risico op macula-oedeem (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om deze patiënten een oogheelkundig onderzoek te laten ondergaan voorafgaand aan de start van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling met siponimod, om macula-oedeem op te sporen.

Voortzetting van de behandeling met siponimod bij patiënten met macula-oedeem is niet onderzocht. Het wordt aanbevolen de behandeling met siponimod te staken als een patiënt macula-oedeem ontwikkelt. Bij de beslissing om de behandeling met siponimod al dan niet te herstarten na het verdwijnen van het macula-oedeem, dienen de mogelijke voor- en nadelen voor de individuele patiënt overwogen te worden.

Bradyaritmie

Afname van de hartslag

Het initiëren van een behandeling met siponimod resulteert in een tijdelijke afname van de hartslag (zie rubriek 4.8 en 5.1). Daarom wordt een titratieschema toegepast aan het begin van de behandeling om de onderhoudsdosis op dag 6 te bereiken (zie rubriek 4.2).

De daling van de hartslag start binnen het uur na de eerste titratiedosis en deze daling is op dag 1 maximaal na ongeveer 3 tot 4 uur. Bij voortzetting van de dosistitratie worden meer dalingen van de hartslag gezien in de daaropvolgende dagen, met een maximale verlaging ten opzichte van dag 1 (baseline) op dag 5 tot 6. De grootste dagelijkse afname van de absolute hartslag per uur na toediening, werd gezien op dag 1, waarbij de hartslag gemiddeld 5 tot 6 slagen per minuut (bpm) afnam. De dalingen na toediening in de daaropvolgende dagen zijn minder uitgesproken. Bij een continue toediening neemt de hartslag na dag 6 weer toe en bereikt deze placebowaarden binnen 10 dagen na de start van de behandeling.

Hartslagfrequenties van lager dan 40 bpm zijn zelden gezien. Patiënten die last kregen van bradycardie waren in het algemeen asymptomatisch. Enkele patiënten ondervonden lichte tot matige symptomen, waaronder duizeligheid en niet-cardiale pijn op de borst. Deze symptomen verdwenen binnen 24 uur zonder interventie (zie rubriek 4.8). Indien nodig, kan de afname van de hartslag, geïnduceerd door siponimod, worden tenietgedaan door parenterale doses atropine of isoprenaline.

Atrioventriculaire geleiding

De start van de behandeling met siponimod is in verband gebracht met tijdelijke vertragingen van de atrioventriculaire geleiding volgens een vergelijkbaar tijdspatroom als de waargenomen hartslagdaling tijdens de dosistitratie. De vertragingen van de atrioventriculaire geleiding uitte zich in de meeste gevallen als eerstegraads atrioventriculaire (AV) blokken (verlengd PR-interval op het electrocardiogram). In klinische studies zijn tweedegraads AV-blokken, doorgaans type Mobitz-I (Wenckebach), gezien bij minder dan 1,7% van de patiënten bij de start van de behandeling. De geleidingsstoornissen waren meestal tijdelijk en asymptomatisch, verdwenen binnen 24 uur en het was niet nodig de behandeling te staken.

Aanbeveling voor de start van de behandeling bij patiënten met bepaalde bestaande hartaandoeningen

Als voorzorgsmaatregel dienen patiënten met de volgende hartaandoeningen gedurende een periode van 6 uur na de eerste dosis siponimod te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van bradycardie (zie ook rubriek 4.3):

- sinusbradycardie (hartslag < 55 bpm),
- voorgeschiedenis van eerste- of tweedegraads AV-blok [type Mobitz-I],
- voorgeschiedenis van myocardinfarct, of
- voorgeschiedenis van hartfalen (patiënten met NYHA-klasse I en II).

Het wordt aanbevolen dat deze patiënten een electrocardiogram (ECG) ondergaan vóór toediening en aan het einde van de observatieperiode. Als na toediening bradyaritmie of geleidingsgerelateerde klachten optreden of als het ECG 6 uur na toediening een nieuw tweedegraads of hoger AV-blok laat zien of een QTc \geq 500 msec, dient een geschikte behandeling te worden geïnitieerd en de observatie voortgezet te worden totdat de klachten/bevindingen zijn verdwenen. Als een farmacologische behandeling nodig is, dient de monitoring gedurende de nacht vervolgd te worden en de controleperiode van 6 uur herhaald te worden na de tweede dosis.

Vanwege het risico op ernstige hartritmestoornissen of significante bradycardie **dient siponimod niet te worden gebruikt** bij patiënten met:

- een voorgeschiedenis van symptomatische bradycardie of terugkerende syncope,
- ongecontroleerde hypertensie, of
- ernstige onbehandelde slaapapneu.

Bij deze patiënten dient de behandeling met siponimod alleen te worden overwogen indien de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's en advies van een cardioloog dient te worden ingewonnen vóór de start van de behandeling om de meest geschikte monitoringstrategie te bepalen.

Een grondige QT-studie toonde geen significant direct QT-verlengend effect en siponimod werd niet in verband gebracht met een aritmogeen potentieel door QT-verlenging. De start van de behandeling kan leiden tot een daling van de hartslag en indirecte verlenging van het QT-interval tijdens de titratiefase. Siponimod werd niet onderzocht bij patiënten met een significante QT-verlenging (QTc > 500 msec) of bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen die de QT verlengen. Als behandeling met siponimod wordt overwogen bij patiënten met een al bestaande significante QT-verlenging of die al behandeld worden met QT-verlengende geneesmiddelen met bekende aritmogene eigenschappen, dient advies van een cardioloog te worden ingewonnen voor de start van de behandeling om de meest geschikte monitoringstrategie tijdens de start van de behandeling te bepalen.

Siponimod is niet onderzocht bij patiënten met aritmieën die behandeling vereisen met antiaritmica van klasse Ia (bijv. kinidine, procainamide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol). Klasse Ia- en klasse III-antiaritmica zijn geassocieerd met gevallen van torsade de pointes bij patiënten met bradycardie. Aangezien de start van de behandeling leidt tot een verlaagde hartslag, dient siponimod niet gelijktijdig met deze geneesmiddelen gebruikt te worden tijdens de start van de behandeling.

De ervaring is beperkt bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met hartslagverlagende calciumkanaalblockers (zoals verapamil of diltiazem), of andere stoffen die de hartslag kunnen verlagen (bijv. ivabradine of digoxine) aangezien deze geneesmiddelen niet zijn bestudeerd bij patiënten die siponimod kregen in klinische onderzoeken. Gelijktijdig gebruik van deze stoffen bij de start van de behandeling kan gepaard gaan met ernstige bradycardie en hartblok. Vanwege het mogelijke additieve effect op de hartslag dient behandeling met siponimod in het algemeen niet te worden gestart bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met deze stoffen (zie rubriek 4.5). Bij dergelijke patiënten dient behandeling met siponimod alleen te worden overwogen als de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Als gelijktijdige behandeling met een van de hierboven genoemde stoffen wordt overwogen tijdens de start van de behandeling met siponimod, dient advies van een cardioloog te worden ingewonnen betreffende het overschakelen op een geneesmiddel dat de hartslag niet verlaagt of het bepalen van een geschikte monitoring bij de start van de behandeling.

Bradycardische effecten zijn sterker aanwezig wanneer siponimod wordt toegevoegd aan een behandeling met bètablokkers. Voor patiënten die een stabiele dosis bètablokkers krijgen, dient rekening te worden gehouden met de hartslag in rust voordat de behandeling gestart wordt. Als de hartslag in rust >50 bpm is bij een chronische behandeling met bètablokkers kan siponimod gestart worden. Als de hartslag in rust ≤50 bpm is, dient de behandeling met bètablokkers onderbroken te worden totdat de hartslag weer op de baselinewaarde van >50 bpm is. De behandeling met siponimod kan dan worden gestart en de behandeling met de bètablokker kan opnieuw worden gestart nadat siponimod getitreerd is tot de beoogde onderhoudsdosis (zie rubriek 4.5).

Leverfunctie

Recente (d.w.z. van de laatste 6 maanden) transaminase- en bilirubinewaarden dienen beschikbaar te zijn voor het starten van de behandeling met siponimod.

In de klinische fase III-studie werden alanineaminotransferase (ALAT)- of aspartaataminotransferase (ASAT)-waarden gezien van drie keer de ULN (*upper limit of normal*) bij 5,6% van de patiënten die behandeld werden met siponimod 2 mg in vergelijking met 1,5% van de patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.8). In klinische studies werd de behandeling stopgezet als de verhoging groter was dan een 3-voudige toename en de patiënt klachten had met betrekking tot de leverfunctie of als de verhoging groter was dan een 5-voudige toename. In het klinische fase III-onderzoek voldeed 1% van alle stopzettingen aan een van deze criteria.

Bij patiënten die symptomen ontwikkelen die duiden op een gestoorde leverfunctie dienen de leverenzymen gecontroleerd te worden en de behandeling met siponimod gestaakt te worden als er een significante leverbeschadiging wordt bevestigd. Of de behandeling kan worden hervat hangt af van het kunnen vaststellen van een andere oorzaak voor de leverbeschadiging en van de afweging van de voordelen voor de patiënt bij hervatting van de behandeling versus de risico's op terugkeer van de leverfunctiestoornis.

Hoewel er geen data beschikbaar zijn waaruit geconcludeerd kan worden dat bij patiënten met een bestaande leveraandoening sprake is van een verhoogd risico op het ontwikkelen van verhoogde leverfunctietestwaarden bij het gebruik van siponimod, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een significante leveraandoening.

Huidkanker

Basaalcelcarcinoom (BCC) en andere huidtumoren, waaronder plaveiselcelcarcinoom (PCC), zijn gemeld bij patiënten die met siponimod werden behandeld, vooral bij patiënten met een langere behandelingsduur (zie rubriek 4.8).

Huidonderzoek wordt aanbevolen bij alle patiënten bij de start van de behandeling en daarna elke 6 tot 12 maanden met inachtneming van klinische beoordeling. Zorgvuldige huidonderzoeken moeten worden uitgevoerd bij een langere behandelingsduur. Patiënten moeten worden geadviseerd om verdachte huidlaesies onmiddellijk aan hun arts te melden. Patiënten die behandeld worden met siponimod, dienen het dringend advies te krijgen zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht. Deze patiënten mogen geen gelijktijdige fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

Onverwachte neurologische of psychiatrische klachten/verschijnselen

Zeldzame gevallen van posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES) zijn gemeld voor een andere S1P-receptormodulator. Dergelijke voorvallen zijn niet gemeld tijdens de klinische studies met siponimod. Als een patiënt die behandeld wordt met siponimod echter onverwachte neurologische of psychische klachten/verschijnselen (bijv. cognitieve stoornissen, gedragsveranderingen, corticale visuele stoornissen of andere neurologische corticale klachten/verschijnselen of klachten/verschijnselen die wijzen op een verhoging van de intracraniale druk) of versnelde neurologische achteruitgang ontwikkelt, dient direct een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek gepland te worden en een MRI overwogen te worden.

Eerdere behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Bij het overschakelen van een andere ziektemodificerende behandeling moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie om een additief immuuneffect te voorkomen, terwijl tegelijkertijd het risico van ziektereactivering geminimaliseerd dient te worden. Het vaststellen van het aantal perifere lymfocyten (CBC) wordt aanbevolen voorafgaand aan de start van siponimod, om ervoor te zorgen dat de immuunsysteemeffecten van de eerdere therapie (d.w.z. cytopenie) zijn verdwenen.

Vanwege de eigenschappen en de duur van de immunosuppressieve effecten van alemtuzumab die in de productinformatie beschreven staan, wordt starten van de behandeling met siponimod na alemtuzumab niet aanbevolen.

Over het algemeen kan men direct na het stopzetten van bèta-interferon of glatirameeracetaat starten met siponimod.

Effecten op de bloeddruk

Patiënten met hypertensie, die ondanks geneesmiddelen niet onder controle was, waren uitgesloten van deelname aan klinische studies. Speciale zorg is geïndiceerd als patiënten met hypertensie die niet onder controle is, worden behandeld met siponimod.

In de klinische fase III-studie met SPMS-patiënten werd hypertensie vaker gemeld bij patiënten die behandeld werden met siponimod (12,6%) dan bij patiënten die placebo kregen (9,0%). De behandeling met siponimod leidde tot een stijging van de systolische en diastolische bloeddruk. Deze stijging begon snel na de start van de behandeling en het maximale effect werd bereikt na ongeveer 6 maanden behandeling (systolisch 3 mmHg, diastolisch 1,2 mmHg) en bleef daarna stabiel. Het effect hield aan bij voortgezette behandeling.

De bloeddruk dient regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met siponimod.

CYP2C9-genotype

Voor de start van de behandeling met siponimod moet bij patiënten het genotype voor CYP2C9 worden bepaald om hun metaboliseerderstatus voor CYP2C9 te bepalen (zie rubriek 4.2). Patiënten die homozygoot zijn voor CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3-genotype: ongeveer 0,3 tot 0,4% van de populatie) mogen niet met siponimod behandeld worden. Het gebruik van siponimod bij deze patiënten leidt tot aanzienlijk verhoogde plasmawaarden van siponimod. De aanbevolen onderhoudsdosis is 1 mg per dag bij patiënten met een CYP2C9*2*3-genotype (1,4-1,7% van de populatie) en bij patiënten met een *1*3-genotype (9-12% van de populatie), om een verhoogde blootstelling aan siponimod te vermijden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vanwege het risico voor de foetus is siponimod gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vóór aanvang van de behandeling worden geïnformeerd over dit risico voor de foetus en een negatief zwangerschapstestresultaat hebben. Zij moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minstens 10 dagen na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Staken van de behandeling met siponimod

Ernstige exacerbatie (relapse, schub, opstoot) van de ziekte, waaronder ziekterebound, is zelden gemeld na het staken van een andere S1P-receptormodulator. De mogelijkheid van ernstige exacerbatie van de ziekte na het stoppen van de behandeling met siponimod dient in acht genomen te worden. Patiënten dienen gecontroleerd te worden op relevante verschijnselen van mogelijk ernstige exacerbatie of terugkeer van hoge ziekteactiviteit bij het staken van de behandeling met siponimod en indien nodig dient een geschikte behandeling te worden ingesteld.

Nadat de behandeling met siponimod is stopgezet, blijft siponimod nog maximaal 10 dagen in het bloed. Het starten van andere behandelingen tijdens deze periode zal leiden tot gelijktijdige blootstelling aan siponimod.

Bij het merendeel van de SPMS-patiënten (90%) keert het lymfocytenaantal terug naar het normale bereik binnen 10 dagen na het stoppen van de behandeling. Residuele farmacodynamische effecten, zoals verlagende effecten op het perifere lymfocytenaantal, kunnen echter aanhouden tot maximaal 3-4 weken na de laatste dosis. Gebruik van immunosuppressiva in deze periode kan resulteren in een additief effect op het immuunsysteem. Daarom is voorzichtigheid geboden gedurende 3 tot 4 weken na de laatste dosis.

Verstoring van hematologische testen

Aangezien siponimod het aantal lymfocyten in het bloed vermindert door herdistributie in secundaire lymfoïde organen, kan een bepaling van het aantal lymfocyten in het perifere bloed niet gebruikt worden om de status van de lymfocyten-subsets vast te stellen van een met siponimod behandelde patiënt. Laboratoriumtesten waarvoor circulerende mononucleaire cellen nodig zijn, vereisen grotere bloedvolumes vanwege afname van het aantal circulerende lymfocyten.

Hulpstoffen

De tabletten bevatten sojalecithine. Patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja mogen siponimod niet gebruiken (zie rubriek 4.3).

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Behandelingen met antineoplastica, immunomodulenta of immunosuppressiva

Siponimod is niet onderzocht in combinatie met behandelingen met antineoplastica, immunomodulenta of immunosuppressiva. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening vanwege het risico op additieve immuuneffecten tijdens een dergelijke behandeling en in de weken nadat de toediening van deze geneesmiddelen is gestopt (zie rubriek 4.4).

Vanwege de eigenschappen en de duur van de immunosuppressieve effecten van alemtuzumab die in de productinformatie beschreven staan, wordt het starten van de behandeling met siponimod na alemtuzumab niet aanbevolen tenzij de voordelen van de behandeling duidelijk opwegen tegen de risico's voor de individuele patiënt (zie rubriek 4.4).

Antiarritmica, geneesmiddelen die de QT verlengen, geneesmiddelen die de hartslag kunnen verlagen

Tijdens de start van de behandeling dient siponimod niet gelijktijdig te worden gebruikt bij patiënten die antiarritmica uit klasse Ia (bijv. kinidine, procainamide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol), QT-verlengende geneesmiddelen met bekende aritmogene eigenschappen, hartslagverlagende calciumkanaalblockers (zoals verapamil of diltiazem) of andere stoffen die de hartslag kunnen verlagen (bijv. ivabradine of digoxine) krijgen, vanwege de mogelijk additieve effecten op de hartslag (zie rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met siponimod. Gelijktijdig gebruik van deze stoffen tijdens de start van de behandeling kan gepaard gaan met ernstige bradycardie en hartblok. Vanwege het potentieel additieve effect op de hartslag, mag behandeling met siponimod over het algemeen niet worden gestart bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met deze stoffen (zie rubriek 4.4). Als behandeling met siponimod wordt overwogen, dient advies van een cardioloog te worden gezocht betreffende het overschakelen op een geneesmiddel dat de hartslag niet verlaagt of het bepalen van een geschikte monitoring bij de start van de behandeling.

Bètablokkers

Voorzichtigheid is geboden wanneer siponimod wordt gestart bij patiënten die bètablokkers krijgen vanwege de additieve effecten op het verlagen van de hartslag (zie rubriek 4.4). De behandeling met bètablokkers kan worden gestart bij patiënten die een stabiele dosis siponimod krijgen.

Het negatieve chronotrope effect van de gelijktijdige toediening van siponimod en propranolol werd beoordeeld in een specifieke farmacodynamische/veiligheidsstudie. De toevoeging van propranolol bovenop de farmacokinetische/farmacodynamische steady-state van siponimod had minder uitgesproken negatieve chronotrope effecten (minder dan additief) in vergelijking met de toevoeging van siponimod bovenop de farmacokinetische/farmacodynamische steady-state van propranolol (additief effect op hartslag).

Vaccinatie

Het gebruik van levend verzwakte vaccins kan een risico op infectie opleveren en dient daarom vermeden te worden tijdens de behandeling met siponimod en tot 4 weken na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Tijdens en tot 4 weken na behandeling met siponimod kunnen vaccinaties minder effectief zijn. De werkzaamheid van een vaccinatie wordt niet verstoord wanneer de behandeling met siponimod 1 week voorafgaand tot 4 weken na de vaccinatie wordt onderbroken. In een specifieke fase I-studie bij gezonde vrijwilligers is gelijktijdige behandeling met siponimod en griepvaccins of een kortere behandelingspauze van 10 dagen voorafgaand tot 14 dagen na de vaccinatie onderzocht. Dit toonde lagere responspercentages (ongeveer 15% tot 30% lager) in vergelijking met placebo, terwijl de werkzaamheid van een PPV 23-vaccinatie niet werd verstoord door gelijktijdige behandeling met siponimod (zie rubriek 4.4).

Potentieel van andere geneesmiddelen om de farmacokinetiek van siponimod te beïnvloeden

Siponimod wordt primair gemetaboliseerd door cytochroom-P450-2C9 (CYP2C9) (79,3%) en in mindere mate door cytochroom-P450-3A4 (CYP3A4) (18,5%). CYP2C9 is een polymorf enzym en het effect van de interactie (*drug-drug interaction*, DDI) tussen siponimod en CYP3A4- of CYP2C9-remmers of inductoren, zal naar verwachting afhankelijk zijn van het CYP2C9-genotype.

CYP2C9- en CYP3A4-remmers

Vanwege een aanzienlijke toename van de blootstelling aan siponimod, wordt gelijktijdig gebruik van siponimod en geneesmiddelen die matige CYP2C9- en matige of krachtige CYP3A4-remming veroorzaken niet aanbevolen. Dit gelijktijdig toegediende geneesmiddelregime kan bestaan uit een gecombineerde matige remmer van zowel CYP2C9 als CYP3A4 (zoals fluconazol) of een matige CYP2C9-remmer in combinatie met een afzonderlijke matige of krachtige CYP3A4-remmer.

De gelijktijdige toediening van 200 mg fluconazol (gecombineerde matige CYP2C9/CYP3A4remmer) per dag in steady-state en een eenmalige dosis van 4 mg siponimod bij gezonde vrijwilligers met een CYP2C9*1*1-genotype leidde tot een 2-voudige toename in het oppervlak onder de curve (*area under the curve*, AUC) van siponimod. Met uitzondering van patiënten met een CYP2C9*2*2-genotype wordt, op basis van een beoordeling van de kans op interactie (door middel van fysiologisch gebaseerde farmacokinetische modellering), een maximaal 2-voudige toename van de AUC van siponimod voorspeld voor alle genotypen en bij elk type CYP3A4- en CYP2C9-remmer. Bij patiënten met CYP2C9*2*2 wordt een 2,7-voudige toename van de AUC van siponimod verwacht bij gebruik van matige CYP2C9-/CYP3A4-remmers.

CYP2C9- en CYP3A4-inductoren

Siponimod kan gecombineerd worden met de meeste typen CYP2C9- en CYP3A4-inductoren. Echter, vanwege een verwachte afname in de blootstelling van siponimod dienen de keuze en het mogelijke voordeel van de behandeling overwogen te worden wanneer siponimod wordt gecombineerd:

- met gecombineerde krachtige CYP3A4-/matige CYP2C9-inductoren (bijv. carbamazepine) of een matige CYP2C9-inductor in combinatie met een aparte krachtige CYP3A4-inductor bij alle patiënten, onafhankelijk van het genotype
- met matige CYP3A4-inductoren (bijv. modafinil) of krachtige CYP3A4-inductoren bij patiënten met een CYP2C9*1*3- of *2*3-genotype.

Een significante afname in de blootstelling van siponimod (tot 76% en 51%, respectievelijk) wordt verwacht onder deze omstandigheden naar aanleiding van de beoordeling van het potentieel tot geneesmiddelinteractie door middel van fysiologisch gebaseerde farmacokinetische modellering. De gelijktijdige toediening van siponimod 2 mg per dag met dagelijkse doses van 600 mg rifampicine (krachtige CYP3A4- en matige CYP2C9-inductor) verlaagde de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van siponimod met respectievelijk 57% en 45% bij proefpersonen met een CYP2C9*1*1-genotype.

Orale anticonceptiva

De gelijktijdige toediening van siponimod toonde geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van het gecombineerde orale anticonceptivum (ethinylestradiol en levonorgestrel). De werkzaamheid van het onderzochte orale anticonceptivum bleef daarom behouden tijdens de behandeling met siponimod.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met orale anticonceptiva die andere progestagenen bevatten. Er wordt echter geen effect van siponimod op de werkzaamheid van orale anticonceptiva verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor vrouwen

Siponimod is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3). Daarom moet vóór aanvang van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden een negatief zwangerschapstestresultaat beschikbaar zijn en moeten ze voorgelicht worden over het ernstige risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste tien dagen na de laatste dosis van siponimod (zie rubriek 4.4)

Specifieke maatregelen zijn ook opgenomen in het Artseninformatiepakket. Deze maatregelen moeten worden toegepast voordat siponimod wordt voorgeschreven aan vrouwelijke patiënten en tijdens de behandeling.

Wanneer de behandeling met siponimod wordt gestaakt voor het plannen van een zwangerschap, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid op terugkeer van de ziekteactiviteit (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van siponimod bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft door siponimod geïnduceerde embryotoxiciteit en foetotoxiciteit aangetoond bij ratten en konijnen, en teratogeniciteit bij ratten, waaronder embryo-foetale sterfte en misvormingen van het skelet of de ingewanden bij blootstellingen vergelijkbaar met menselijke blootstelling bij de dagelijkse dosis van 2 mg (zie rubriek 5.3). Bovendien bleek uit klinische ervaring met een andere S1P-receptormodulator een 2-voudig hoger risico op grote congenitale misvormingen bij toediening gedurende de zwangerschap vergeleken met het percentage dat werd waargenomen bij de algemene bevolking.

Siponimod is dan ook gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Siponimod dient minstens 10 dagen voor het plannen van een zwangerschap te worden gestopt (zie rubriek 4.4). Indien een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling, moet siponimod worden gestaakt. Medisch advies dient te worden gegeven met betrekking tot het risico van schadelijke effecten voor de foetus geassocieerd met de behandeling en echografieën dienen te worden uitgevoerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of siponimod of de belangrijkste metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Siponimod en de metabolieten ervan worden uitgescheiden in de melk van ratten. Siponimod mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van siponimod op de menselijke vruchtbaarheid is niet beoordeeld. Siponimod had geen effect op de voortplantingsorganen in mannelijke ratten en apen of op vruchtbaarheidsparameters bij ratten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Siponimod heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Incidenteel kan echter duizeligheid optreden wanneer een behandeling met siponimod wordt gestart. Daarom mogen patiënten geen voertuig besturen of machines bedienen tijdens de eerste dag van de behandeling met siponimod (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn (15%) en hypertensie (12,6%).

Tabellarische lijst van bijwerkingen

Binnen elk(e) systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst. Daarnaast is de overeenkomende frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2 Tabellarische lijst van bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Herpes zoster
Niet bekend	Cryptokokkenhersenvliesontsteking
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Vaak	Naevus naevocellularis Basaalcelcarcinoom
Soms	Plaveiselcelcarcinoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Lymfopenie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid Convulsie Tremor
Oogaandoeningen	
Vaak	Macula-oedeem
Hartaandoeningen	
Vaak	Bradycardie Atrioventriculair blok (eerste- en tweedegraads)
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid Diarree
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Pijn in extremiteit
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Perifeer oedeem Asthenie
Onderzoeken	
Zeer vaak	Leverfunctietest verhoogd
Vaak	Longfunctietest verlaagd

Beschrijving van een selectie van de bijwerkingen

Infecties

In de klinische fase III-studie bij SPMS-patiënten was de algehele infectiefrequentie bij patiënten die behandeld werden met siponimod vergelijkbaar met deze bij patiënten die placebo kregen (respectievelijk 49,0% versus 49,1%). Een hogere frequentie van infecties met herpes zoster werd echter gemeld bij het gebruik van siponimod (2,5%) in vergelijking met placebo (0,7%).

Gevallen van meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door VZV zijn op elk moment tijdens de behandeling met siponimod opgetreden. Gevallen van CM zijn ook gemeld voor siponimod (zie rubriek 4.4).

Macula-oedeem

Macula-oedeem werd vaker gemeld bij patiënten die siponimod kregen (1,8%) dan bij patiënten die placebo kregen (0,2%). Hoewel het merendeel van de gevallen optrad binnen 3 tot 4 maanden na de start van siponimod, werden ook gevallen gemeld bij patiënten die langer dan 6 maanden werden behandeld met siponimod (zie rubriek 4.4). Enkele patiënten kregen last van een wazig zicht of verminderde gezichtsscherpte, maar anderen waren asymptomatisch en gediagnosticeerd bij routinematig oogheelkundig onderzoek. In het algemeen verbeterde of verdween het macula-oedeem spontaan na het staken van de behandeling. Het risico op herhaling na hernieuwde blootstelling is niet onderzocht.

Bradycardie

Het initiëren van een behandeling met siponimod resulteert in een tijdelijke afname van de hartslag en kan tevens in verband worden gebracht met vertragingen van de atrioventriculaire geleiding (zie rubriek 4.4). Bradycardie werd gemeld bij 6,2% van de patiënten die behandeld werden met siponimod in vergelijking met 3,1% van de patiënten die placebo kregen. AV-blok werd gemeld bij 1,7% van de patiënten die behandeld werden met siponimod in vergelijking met 0,7% van de patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.4).

De maximale afname van de hartslag wordt gezien in de eerste 6 uur na toediening van de dosis.

Een tijdelijke, dosisafhankelijke verlaging van de hartslag werd gezien tijdens de eerste toedieningsfase en stabiliseerde bij doses ≥ 5 mg. Bradycardische voorvallen (AV-blokken en sinuspauses) werden met een hogere incidentie waargenomen bij de behandeling met siponimod in vergelijking met placebo.

De meeste AV-blokken en sinuspauses traden op bij doses hoger dan de therapeutische dosis van 2 mg. Een beduidend hogere incidentie werd waargenomen wanneer er niet getitreerd werd dan wanneer er wel sprake was van dosistitratie.

De afname van de hartslag die wordt geïnduceerd door siponimod kan worden tenietgedaan door toediening van atropine of isoprenaline.

Leverfunctietesten

Verhoogde leverenzymen (voornamelijk ALAT-verhoging) zijn gemeld bij MS-patiënten die met siponimod werden behandeld. In de fase III-studie bij SPMS-patiënten werden verhogingen van de leverfunctietesten vaker gezien bij patiënten die siponimod gebruikten (11,3%) dan bij patiënten die placebo kregen (3,1%). Dit is vooral te wijten aan verhogingen van levertransaminasen (ALAT/ASAT) en gammaglutamyltransferase (GGT). Het merendeel van de verhogingen trad op binnen 6 maanden na de start van de behandeling. ALAT-waarden keerden terug naar normaalwaarden binnen ongeveer 1 maand na het staken van siponimod (zie rubriek 4.4).

Bloeddruk

In de klinische fase III-studie met SPMS werd hypertensie vaker gemeld bij patiënten die siponimod kregen (12,6%) dan bij patiënten die placebo kregen (9,0%). De behandeling met siponimod leidde tot een stijging van de systolische en diastolische bloeddruk. Deze stijging begon snel na de start van de behandeling en het maximale effect werd bereikt na ongeveer 6 maanden behandeling (systolisch 3 mmHg, diastolisch 1,2 mmHg) en bleef hierna stabiel. Het effect hield aan bij voortgezette behandeling.

Convulsies

In de klinische fase III-studie bij SPMS-patiënten werden convulsies gemeld bij 1,7% van de patiënten die behandeld werden met siponimod in vergelijking met 0,4% van de patiënten die placebo kregen.

Effecten op het ademhalingsstelsel

Kleine verlagingen in de waarden van het geforceerd expiratoir volume binnen 1 seconde (FEV₁) en in de diffusiecapaciteit van de longen voor koolstofmonoxide (DLCO) werden waargenomen bij de behandeling met siponimod. In de klinische fase III-studie bij SPMS-patiënten waren op maand 3 en 6 van de behandeling de gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline in FEV₁ in de siponimod-groep -0,1 l op elk tijdstip, ten opzichte van geen verandering in de placebogroep. Deze observaties waren iets hoger (ongeveer 0,15 l gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in FEV₁) bij patiënten met ademhalingsstoornissen zoals chronisch obstructieve longziekte (COPD) of astma die werden behandeld met siponimod. Bij chronische behandeling veroorzaakte deze verlaging geen klinisch significante bijwerkingen en was deze niet gerelateerd aan een toename van het aantal meldingen van hoesten of dyspneu (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij gezonde proefpersonen werd de eenmalige maximaal verdraagbare dosis vastgesteld op 25 mg op basis van het optreden van symptomatische bradycardie na toediening van eenmalige doses van 75 mg. Een paar proefpersonen kreeg onbedoeld doses tot 200 mg per dag gedurende 3 tot 4 dagen en kregen asymptomatische lichte tot matige voorbijgaande verhogingen van de leverfunctietesten.

Eén patiënt (met een voorgeschiedenis van depressie) die 84 mg siponimod gebruikte, kreeg een lichte verhoging van de levertransaminasen.

Als overdosering voorkomt bij een eerste blootstelling aan siponimod of optreedt tijdens de dosistitratiefase van siponimod, is het belangrijk om te controleren op klachten en verschijnselen van bradycardie. Dit kan betekenen dat monitoring gedurende de nacht moet plaatsvinden. Regelmatige metingen van de hartslag en bloeddruk zijn vereist en er dienen electrocardiogrammen uitgevoerd te worden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Er is geen specifiek tegengif tegen siponimod beschikbaar. Dialyse noch plasmaferese zouden resulteren in een betekenisvolle verwijdering van siponimod uit het lichaam.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA42

Werkingsmechanisme

Siponimod is een S1P-receptormodulator. Siponimod bindt selectief aan twee van de vijf G-eiwitgekoppelde receptoren (GPCR's) van S1P, namelijk S1P1 en S1P5. Door te fungeren als een functionele antagonist op de S1P1-receptoren op lymfocyten, zorgt siponimod ervoor dat lymfocyten niet meer uit de lymfeknopen kunnen treden. Dit vermindert de hercirculatie van T-cellen naar het centraal zenuwstelsel om centrale ontsteking te beperken.

Farmacodynamische effecten

Afname van de lymfocyten in het perifere bloed

Siponimod induceert een dosisafhankelijke verlaging van het aantal lymfocyten in het perifere bloed binnen 6 uur na de eerste dosis. Dit is het gevolg van de reversibele isolatie van lymfocyten in het lymfeweefsel.

Bij een continue dagelijkse dosering blijft het aantal lymfocyten afnemen, waarbij een nadir mediaan (90%-betrouwbaarheidsinterval [BI]) van ongeveer 0,560 (0,271-1,08) lymfocyten/nl wordt bereikt bij een doorsnee niet-Japanse SPMS-patiënt met genotype CYP2C9*1*1 of -*1*2. Dit komt overeen met een daling van 20-30% ten opzichte van de baselinewaarde. Lage lymfocytenaantallen blijven gehandhaafd bij dagelijkse dosering.

Bij het merendeel van de SPMS-patiënten (90%) keert het lymfocytenaantal terug naar het normale bereik binnen 10 dagen na het stoppen van de behandeling. Na het stoppen van de behandeling met siponimod kunnen residuele verlagende effecten op het perifere lymfocytenaantal aanhouden tot 3-4 weken na de laatste dosis.

Hartslag en -ritme

Siponimod veroorzaakt een tijdelijke hartslagdaling en vertragingen in de atrioventriculaire geleiding bij de start van de behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.8). Dit is mechanistisch gerelateerd aan de activering van G-eiwitgekoppelde inwaarts rectificerende kalium (GIRK)-kanalen via S1P1-receptorstimulatie, dat leidt tot cellulaire hyperpolarisatie en verminderde prikkelbaarheid. Vanwege het functionele antagonisme op de S1P1-receptoren, zorgt de initiële titratie van siponimod voor desensibilisatie van de GIRK-kanalen, totdat de onderhoudsdosis is bereikt.

Potentieel om het QT-interval te verlengen

De effecten van therapeutische (2 mg) en suprathérapeutische (10 mg) doses siponimod op de cardiale repolarisatie werden onderzocht in een grondige QT-studie. De resultaten toonden geen aritmogeen potentieel in verband met QT-verlenging met siponimod. Siponimod verhoogde het placebo-gecorrigeerd baseline-aangepast gemiddelde QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) met meer dan 5 ms. Een maximaal gemiddeld effect van respectievelijk 7,8 ms (2 mg) en 7,2 ms (10 mg) werd gezien 3 uur na toediening van de dosis. De bovengrens van het eenzijdige 95%-BI voor de $\Delta\Delta\text{QTcF}$ op alle tijdstippen bleef onder 10 ms. Categorische analyse vertoonde geen tijdens de behandeling optredende QTc-waarden hoger dan 480 ms, geen QTc-verhogingen ten opzichte van baseline van meer dan 60 ms en geen gecorrigeerde of ongecorrigeerde QT/QTc-waarde die hoger was dan 500 ms.

Longfunctie

Behandeling met eenmalige of meervoudige doses siponimod gedurende 28 dagen wordt niet in verband gebracht met een klinisch relevante verhoging van de luchtwegweerstand, gemeten als geforceerd expiratoir volume binnen 1 seconde (FEV₁) en geforceerde expiratoire luchtstroom (FEF) tijdens uitademing van 25 tot 75% van de geforceerde vitale longcapaciteit (FEF_{25-75%}). Bij een niet-therapeutische eenmalige doses (> 10 mg) werd een kleine trend tot verlaging van FEV₁ waargenomen. Meervoudige doses siponimod werden in verband gebracht met lichte tot matige veranderingen in de FEV₁ en FEF_{25-75%}. Deze waren echter onafhankelijk van de dosis en het tijdstip op de dag en werden niet in verband gebracht met klinische verschijnselen van verhoogde luchtwegweerstand.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van siponimod is onderzocht in een fase III-studie waarin eenmaal daagse doses van 2 mg werden beoordeeld bij SPMS-patiënten.

Studie A2304 (EXPAND) in SPMS

Studie A2304 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, event- en follow-upduur-gedreven fase III-studie bij SPMS-patiënten. Deze patiënten hadden gedocumenteerd bewijs van progressie in de voorafgaande 2 jaar in afwezigheid van of onafhankelijk van exacerbaties, geen bewijs van een exacerbatie in de 3 maanden voorafgaand aan inclusie en een mediane 'expanded disability status scale' (EDSS)-score van 3,0 tot 6,5 bij de deelname aan de studie. De mediane EDSS was 6,0 bij aanvang. Patiënten ouder dan 61 jaar werden niet geïncludeerd. Met betrekking tot ziekteactiviteit kunnen kenmerken die karakteristiek zijn voor ontstekingsactiviteit in SPMS, exacerbatie of beeldvorming zijn (d.w.z. Gd-aankleurende T1-laesies of actieve [nieuwe of vergrote] T2-laesies).

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om ofwel 2 mg siponimod eenmaal daags of placebo te krijgen. Klinische beoordelingen werden uitgevoerd bij screening, om de 3 maanden en ten tijde van een exacerbatie. MRI-beoordelingen werden uitgevoerd bij screening en om de 12 maanden.

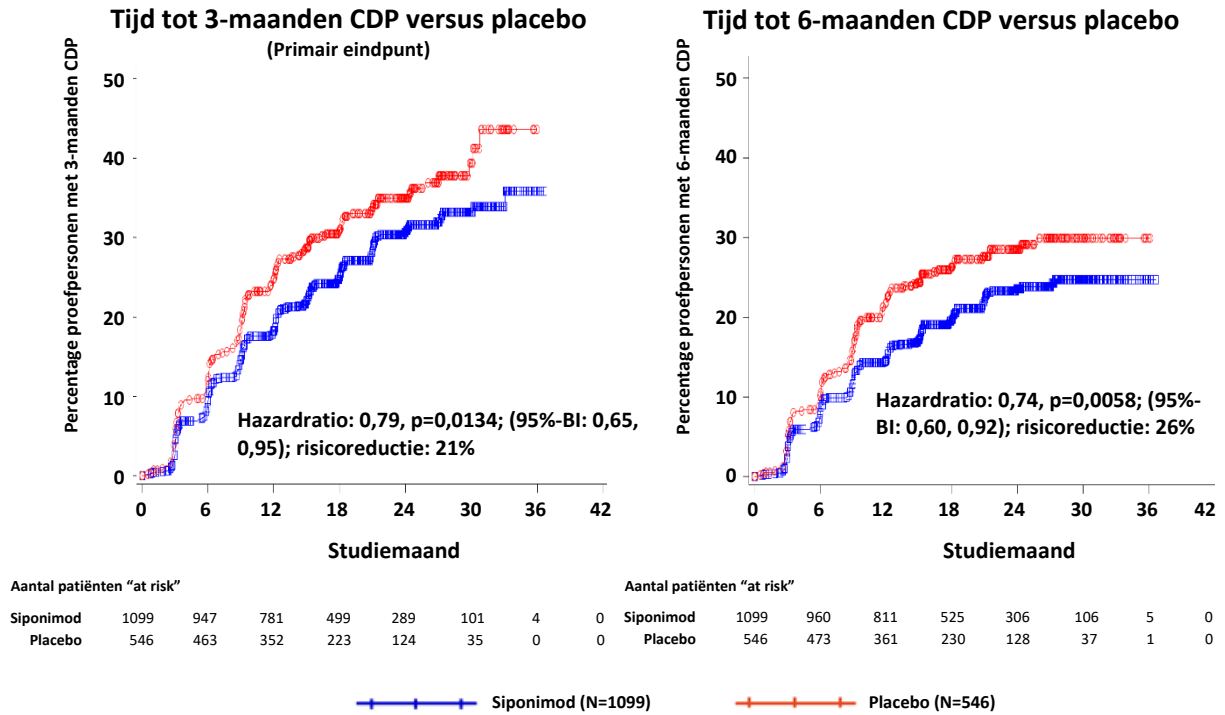
Het primaire eindpunt van de studie was de tijd tot 3-maanden-bevestigde invaliditeitsprogressie (CDP; *confirmed disability progression*). De invaliditeitsprogressie was bepaald als een toename van ten minste 1 punt op de EDSS ten opzichte van baseline, aanhoudend over 3 maanden. Bij patiënten met een EDSS-baseline van 5,5 of meer werd een toename van 0,5 punt over 3 maanden aangehouden. Belangrijkste secundaire eindpunten waren de tijd tot een 3-maanden-bevestigde verergering van ten minste 20% ten opzichte van baseline in de wandelsnelheidstest (T25W; 'timed 25-foot-walking test') en verandering in T2-laesievolume ten opzichte van baseline. Aanvullende secundaire eindpunten waren onder meer de tijd tot 6-maanden CDP, procentuele verandering in hersenvolume en metingen van ontstekingsactiviteit (*annualised relapse rate*, MRI-laesies). Verandering in de cognitieve verwerkingssnelheid op de 'Symbol Digit Modality Test'-score (SDMT) was een exploratief eindpunt.

De studieduur was variabel voor individuele patiënten (mediane studieduur was 21 maanden, bereik: 1 dag tot 37 maanden).

In de studie werden 1.651 patiënten gerandomiseerd naar 2 mg siponimod (N=1.105) of placebo (N=546); 82% van de patiënten die behandeld werden met siponimod en 78% van de patiënten die behandeld werden met placebo voltooiden de studie. De mediane leeftijd was 49 jaar, de mediane ziekteduur was 16 jaar en de mediane EDSS-score was 6,0 op baseline. Van de patiënten had 64% geen exacerbatie in de 2 jaar voorafgaand aan deelname aan de studie en had 76% geen met gadolinium (Gd)-aankleurende laesies op hun MRI-scan op baseline. Van de patiënten was 78% eerder behandeld met een behandeling voor hun MS.

De tijd tot het optreden van 3- en 6 maanden CDP was significant vertraagd bij patiënten behandeld met siponimod. De reductie van het risico op 3 maanden CDP was 21% in vergelijking met placebo (hazardratio [HR] 0,79, p=0,0134) en de reductie van het risico op 6 maanden CDP was 26% in vergelijking met placebo (HR 0,74, p=0,0058).

Figuur 1 Patiënten met 3- en 6 maanden CDP op basis van EDSS-Kaplan-Meiercurves (*full analysis set*, studie A2304)



Tabel 3 Klinische en MRI-resultaten van studie A2304

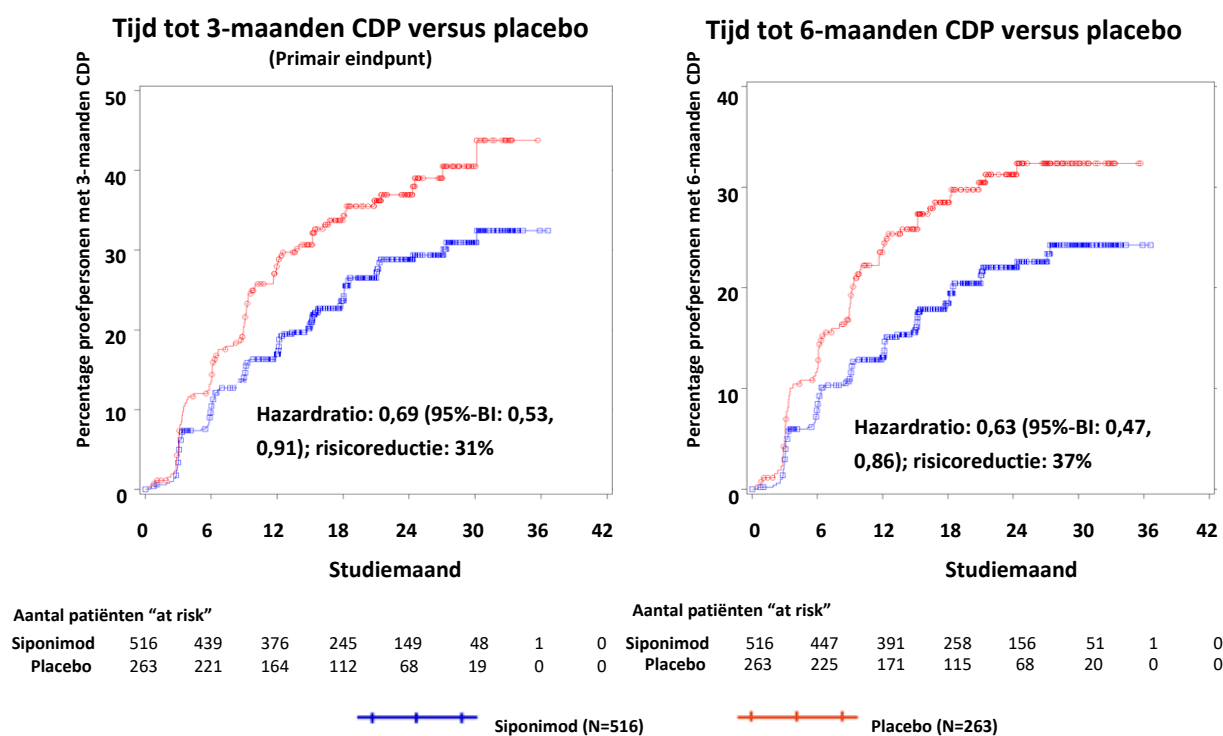
Eindpunten	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1.099)	Placebo (n=546)
Klinische eindpunten		
Primair eindpunt: Proportie patiënten met 3-maanden CDP (primair eindpunt)	26,3%	31,7%
Risicoreductie ¹	21% (p=0,0134)	
Proportie patiënten met 3-maanden bevestigde verergering van 20% in de T25W	39,7%	41,4%
Risicoreductie ¹	6% (p=0,4398)	
Proportie patiënten met 6-maanden CDP	19,9%	25,5%
Risicoreductie ¹	26% [(p=0,0058)] ⁶	
<i>Annualised relapse rate (ARR)</i>	0,071	0,152
Ratioreductie ²	55% [(p<0,0001)] ⁶	
MRI-eindpunten		
Verandering ten opzichte van baseline in T2-laesievolume (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Verskil in verandering van T2-laesievolume	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
Percentage verandering van hersenvolume ten opzichte van baseline (95%-BI) ³	-0,497%	-0,649%
Verskil in percentage verandering van hersenvolume	0,152% [(p=0,0002)] ⁶	
Gemiddelde cumulatieve aantal Gd-aankleurende T1-gewogen laesies (95%-BI) ⁴	0,081	0,596
Ratioreductie	86% [(p<0,0001)] ⁶	
Proportie patiënten met verslechtering van 4 punten in de 'Symbol Digit Modality Test' ⁵	16,0%	20,9%
Risicoreductie ¹	25% [(p=0,0163)] ⁶	
¹ Op basis van Cox-modellering voor tijd tot progressie ² Op basis van een model voor terugkerende voorvallen ³ Gemiddelde over maand 12 en maand 24 ⁴ Tot maand 24 ⁵ Bevestigd na 6 maanden ⁶ [Nominale p-waarde voor eindpunten die niet zijn opgenomen in de hiërarchische test en niet zijn aangepast voor multipliciteit] ⁷ Niet-bevestigende p-waarde; hiërarchische testprocedure beëindigd voordat het eindpunt werd bereikt CDP = bevestigde invaliditeitsprogressie (<i>confirmed disability progression</i>)		

Resultaten uit het onderzoek toonden een variabele, maar consistente risicoreductie in de tijd tot 3- en 6-maanden CDP bij patiënten behandeld met siponimod, ten opzichte van placebo, in subgroepen die gedefinieerd waren volgens geslacht, leeftijd, exacerbatieactiviteit voor de studie, ziekteactiviteit op MRI op baseline, ziekteduur en invaliditeitsniveaus op baseline.

In de subgroep van patiënten (n=779) met actieve ziekte (gedefinieerd als patiënten met exacerbatie in de 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek en/of aanwezigheid van Gd-aankleurende T1-laesies op baseline) waren de kenmerken op baseline vergelijkbaar met de totale populatie. Mediane leeftijd was 47 jaar, mediane ziekteduur was 15 jaar en mediane EDSS-score op baseline was 6.0.

De tijd tot het optreden van 3-maanden en 6-maanden CDP was significant vertraagd bij met siponimod behandelde patiënten met actieve ziekte, met 31% vergeleken met placebo (hazardratio [HR] 0,69; 95%-BI: 0,53 , 0,91) en met 37% in vergelijking met placebo (HR 0,63; 95%-BI: 0,47 , 0,86), respectievelijk. De ARR (vastgestelde exacerbaties) was verminderd met 46% (ARR-ratio 0,54; 95%-BI: 0,39 , 0,77) in vergelijking met placebo. De relatieve ratio-reductie van het cumulatief aantal Gd-aankleurende T1-gewogen laesies over 24 maanden was 85% (risicoratio 0,155; 95%-BI: 0,104 , 0,231) in vergelijking met placebo. Het verschil in verandering in T2-laesievolume en in percentage van verandering in hersenvolume (gemiddelde over maanden 12 en 24) in vergelijking met placebo waren -1163 mm^3 (95%-BI: $-1484, -843 \text{ mm}^3$) en 0,141% (95%-BI: 0,020 , 0,261%), respectievelijk.

Figuur 2 Patiënten met 3- en 6-maanden CDP op basis van EDSS-Kaplan-Meiercurves – Subgroep met actieve SPMS (*full analysis set*, studie A2304)



In de subgroep van patiënten (n = 827) zonder klachten en verschijnselen van ziekteactiviteit (gedefinieerd als patiënten zonder exacerbatie in de 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek en zonder aanwezigheid van Gd-aankleurende T1-laesies op baseline), effecten op 3-maanden en 6-maanden CDP waren klein (risicoreducties waren respectievelijk 7% en 13%).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Mayzent in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De tijd (T_{max}) tot het bereiken van maximale plasmaconcentraties (C_{max}) na meervoudige orale toediening van siponimod is ongeveer 4 uur (bereik: 2 tot 12 uur). De absorptie van siponimod is aanzienlijk ($\geq 70\%$, op basis van de hoeveelheid radioactiviteit die in de urine wordt uitgescheiden en de hoeveelheid metabolieten in de feces geëxtrapoleerd tot oneindig). De absolute orale biologische beschikbaarheid van siponimod is ongeveer 84%. Voor siponimod 2 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen werd een gemiddelde C_{max} van 30,4 ng/ml en een gemiddelde AUC_{tau} van 558 u*ng/ml gezien op dag 10. Steady-state werd bereikt na ongeveer 6 dagen na een meervoudige eenmaal daagse toediening van siponimod.

Ondanks een vertraging in T_{max} tot 8 uur na een eenmalige dosis, had voedselinname geen effect op de systemische blootstelling aan siponimod (C_{max} en AUC). Siponimod kan daarom worden ingenomen zonder rekening te houden met maaltijden (zie rubriek 4.2).

Distributie

Siponimod wordt verdeeld over lichaamweefsel met een matig gemiddeld distributievolume van 124 liter. De siponimod-fractie die in humaan plasma wordt gevonden is 68%. Siponimod passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. De eiwitbinding van siponimod is $> 99,9\%$ bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis.

Biotransformatie

Siponimod wordt aanzienlijk gemetaboliseerd, vooral door cytochroom-P450-2C9 (CYP2C9) (79,3%) en in mindere mate door cytochroom-P450-3A4 (CYP3A4) (18,5%).

De farmacologische activiteit van de belangrijkste metabolieten M3 en M17 dragen naar verwachting niet bij aan het klinische effect en de veiligheid van siponimod bij de mens.

Uit *in-vitro*-onderzoeken bleek dat siponimod en zijn belangrijkste systemische metabolieten, M3 en M17, geen klinisch relevant potentieel voor geneesmiddelinteractie vertoonden in de therapeutische dosis van 2 mg eenmaal daags voor alle onderzochte CYP-enzymen en -transporteiwitten en dat er geen klinisch onderzoek nodig is.

CYP2C9 is polymorf en het genotype bepaalt de fractionele bijdrage van de twee oxidatieve metaboliseroutes tot aan eliminatie. Fysiologisch gebaseerde farmacokinetische modellering heeft een differentieel CYP2C9-genotypeafhankelijke remming en inductie van de CYP3A4-routes aangetoond. Met een verminderde metabole activiteit van CYP2C9 bij de verschillende genotypen wordt van de geneesmiddelen die CYP3A4 beïnvloeden een groter effect verwacht op de blootstelling aan siponimod (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Bij MS-patiënten werd een schijnbare systemische klaring (CL/F) geschat van 3,11 l/u. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van siponimod is ongeveer 30 uur.

Siponimod wordt met name geëlimineerd uit de systemische circulatie door de metabolisatie en de daaropvolgende excretie in gal/feces. Onveranderde siponimod werd niet waargenomen in urine.

Lineariteit

De siponimodconcentratie neemt schijnbaar dosisproportioneel toe na meervoudige eenmaal daagse doses van 0,3 mg tot 20 mg siponimod.

De steady-stateplasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 6 dagen eenmaal daagse toediening en steady-statewaarden zijn ongeveer 2 tot 3 keer hoger dan na de begindosis. Er wordt een titratieschema gebruikt om de klinisch therapeutische dosis van 2 mg siponimod na 6 dagen te bereiken. Vervolgens zijn nog 4 dagen toediening nodig om de steady-stateplasmaconcentraties te bereiken.

Karakteristieken bij specifieke groepen of speciale populaties

CYP2C9-genotype

Het CYP2C9-genotype beïnvloedt de CL/F van siponimod. Twee farmacokinetische populatieanalyses wijzen erop dat proefpersonen met CYP2C9*1*1 en *1*2 zich gedragen als normale metaboliseerders, proefpersonen met *2*2 en *1*3 als vertraagde metaboliseerders en proefpersonen met *2*3 en *3*3 als sterk vertraagde metaboliseerders. In vergelijking met proefpersonen met CYP2C9*1*1 hebben mensen met de genotypen CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 en *3*3 respectievelijk 20%, 35-38%, 45-48% en 74% lagere CL/F-waarden. De blootstelling aan siponimod is derhalve ongeveer 25%, 61%, 91% en 284% hoger bij proefpersonen met respectievelijk CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 en *3*3, in vergelijking met proefpersonen met *1*1 (zie tabel 4) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Er zijn ook andere minder vaak voorkomende CYP2C9 polymorfismen. De farmacokinetiek van siponimod is bij deze proefpersonen niet onderzocht. Sommige polymorfismen zoals *5, *6, *8 en *11 zijn geassocieerd met een verminderde of een verlies van enzymfunctie. Er wordt geschat dat CYP2C9 *5, *6, *8 en *11 allelen samen ongeveer 10% van de populatie van Afrikaanse oorsprong, 2% van de Latijns-Amerikaanse en <0.4% van de Kaukasische en Aziatische populaties omvat.

Tabel 4 Het effect van het CYP2C9-genotype op de CL/F van en systemische blootstelling aan siponimod

CYP2C9-genotype	Frequentie bij Kaukasische personen	Geschatte CL/F (l/u)	% CL/F bij CYP2C9*1*1	% toename blootstelling versus CYP2C9*1*1
Normale metaboliseerders				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Vertraagde metaboliseerders				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Sterk vertraagde metaboliseerders				
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

Ouderen

Resultaten uit farmacokinetisch populatie-onderzoek wijzen erop dat er geen dosisaanpassing nodig is bij oudere patiënten (leeftijd 65 jaar en ouder). Er waren geen patiënten ouder dan 61 jaar geïnccludeerd in klinische onderzoeken. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van siponimod bij ouderen (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Resultaten van farmacokinetisch populatie-onderzoek suggereren dat dosisaanpassing op basis van geslacht niet nodig is.

Ras/etnische afkomst

Na een eenmalige dosis waren de farmacokinetische parameters niet anders voor Japanse of Kaukasische gezonde proefpersonen. Dit wijst erop dat er geen invloed is van de etniciteit op de farmacokinetiek van siponimod.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen van siponimod nodig bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. De gemiddelde halfwaardetijd en C_{\max} (totaal en ongebonden) van siponimod waren vergelijkbaar bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. De totale en ongebonden AUC's waren slechts licht toegenomen (met 23 tot 33%) in vergelijking met gezonde proefpersonen. De effecten van nierfalen of hemodialyse op de farmacokinetiek van siponimod zijn niet onderzocht. Vanwege de hoge plasma-eiwitbinding (> 99,9%) van siponimod wordt niet verwacht dat hemodialyse de totale en ongebonden siponimodconcentratie verandert en er worden geen dosisaanpassingen verwacht op basis van deze overwegingen.

Leverfunctiestoornis

Siponimod mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Er zijn geen dosisaanpassingen van siponimod nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Met de bestudeerde eenmalige dosis van 0,25 mg is de farmacokinetische AUC van ongebonden siponimod 15% en 50% hoger bij proefpersonen met een respectievelijk matige en ernstige leverfunctiestoornis ten opzichte van gezonde proefpersonen. De gemiddelde halfwaardetijd van siponimod was onveranderd bij een leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering met muizen, ratten en apen had siponimod een aanzienlijk effect op het lymfestelsel (lymfopenie, lymfoïde atrofie en verminderde antilichaamsrespons), wat strookt met de primaire farmacologische werking van de stof op S1P1-receptoren (zie rubriek 5.1).

Dosisbeperkende toxiciteiten waren nefrotoxiciteit bij muizen, ontwikkeling van het lichaamsgewicht bij ratten en bijwerkingen in het centraal zenuwstelsel en gastro-intestinale bijwerkingen bij apen. De belangrijkste doelorganen die gevoelig zijn voor toxiciteit bij knaagdieren waren onder meer de longen, de lever, de schildklier, de nieren en de uterus/vagina. Bij apen werden bij afzonderlijke dieren ook effecten op de spieren en huid waargenomen. Deze toxiciteiten ontwikkelden zich bij systemische concentraties van siponimod die meer dan 30 keer zo hoog lagen als de op AUC gebaseerde menselijke blootstelling bij een onderhoudsdosis van 2 mg/dag.

Siponimod had geen fototoxisch potentieel of leidt niet tot afhankelijkheid en was *in vitro* en *in vivo* niet genotoxisch.

Carcinogeniteit

In onderzoeken naar carcinogeniteit induceerde siponimod lymfoom, hemangioom en hemangiosaroom bij muizen, terwijl bij mannelijke ratten folliculair adenoom en carcinoom van de schildklier werden waargenomen. Deze tumoren werden ofwel gezien als muis-specifiek ofwel als toe te schrijven aan metabole aanpassingen in de lever van de bijzonder gevoelige rattensoort. De relevantie voor mensen is twijfelachtig.

Vruchtbaarheid en reproductietoxiciteit

Tot de hoogst geteste dosis had siponimod geen invloed op de vruchtbaarheid bij mannetjes- en vrouwtjesratten. Dat kwam overeen met een ongeveer 19-voudige veiligheidsmarge gebaseerd op de humane systemische blootstelling (AUC) bij een dagelijkse dosering van 2 mg.

Het is bekend dat de receptor die door siponimod wordt beïnvloed (S1P-receptor), betrokken is bij de vaatvorming tijdens de embryogenese.

In studies naar embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen induceerde siponimod embryotoxische effecten in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier. Bij beide soorten nam de prenatale sterfte toe. Bij ratten werd een grotere hoeveelheid uitwendige misvormingen en misvormingen van het skelet en de ingewanden (zoals gespleten gehemelte en misvormde sleutelbeneden, cardiomegalie en oedeem) waargenomen, en bij konijnfoetussen werden voornamelijk variaties in skelet en ingewanden waargenomen.

In de prenatale en postnatale ontwikkelingsstudie met ratten, was sprake van een verhoogd aantal overlijdensgevallen (dodgeboorte of dood voor dag 4 na de geboorte) en misvormde pups (mannelijke pups met urogenitale misvormingen en/of kleinere anogenitale afstand; pups van beide geslachten met oedeem, opgezette zachte schedel of kromme achterpoten).

De blootstellingsniveaus (AUC) bij de respectievelijke NOAEL voor embryo-foetale (ratten en konijnen) en pre-/postnatale (ratten) ontwikkeling lagen onder de menselijke systemische blootstelling (AUC) bij een dagelijkse dosis van 2 mg en er is daarom geen sprake van veiligheidsmarges.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Glyceroldibehenaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Tabletomhulsel

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)
Talk
Sojalecithine
Xanthaangom

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Glyceroldibehenaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Tabletomhulsel

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)
Talk
Sojalecithine
Xanthaangom

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Glyceroldibehenaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Tabletomhulsel

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)
Talk
Sojalecithine
Xanthaangom

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten

Titratieverpakkingen van 12 filmomhulde tabletten in een blisterverpakking van PA/alu/PVC/alu in etui.

Verpakkingen van 84 of 120 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen van 28 of 98 filmomhulde tabletten in PA/alu/PVC/alu blisterverpakkingen.

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen van 14, 28 of 98 filmomhulde tabletten in PA/alu/PVC/alu blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten

EU/1/19/1414/001

EU/1/19/1414/002

EU/1/19/1414/004

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten

EU/1/19/1414/007

EU/1/19/1414/008

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

EU/1/19/1414/003

EU/1/19/1414/005

EU/1/19/1414/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

13 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan het op de markt brengen van Mayzent in elke lidstaat moet de vergunninghouder (MAH) met de bevoegde instantie in de betreffende lidstaat overeenstemming bereiken over de inhoud en het formaat van het educatief programma, waaronder communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

De MAH zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Mayzent op de markt is, alle artsen die van plan zijn Mayzent voor te schrijven voorzien zijn van een vernieuwde versie van het Artseninformatiepakket bestaande uit:

- Samenvatting van de productkenmerken;
- Checklist voor de arts met aandachtspunten voorafgaand aan het voorschrijven van Mayzent;
- Informatiebrochure voor patiënten/verzorgers om te verstrekken aan alle patiënten;
- Zwangerschapsspecifieke herinneringskaart voor vrouwen die zwanger kunnen worden.

Checklist voor artsen:

De checklist voor de arts bevat de volgende belangrijke punten:

- Mogelijke gevolgen voor de veiligheid op lange termijn bij sterk vertraagde metaboliseerders van CYP2C9:
 - Laat vóór de start van de behandeling genotypering uitvoeren voor CYP2C9 om de onderhoudsdosis voor siponimod te kunnen bepalen. Voor de test is een DNA-monster nodig verkregen via bloed of speeksel (wangslimvlies). De test kent twee verschillende allelen voor CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) en CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Beide zijn polymorfismen van een enkelvoudig nucleotide. Deze genotypering kan worden uitgevoerd met behulp van Sanger-sequencing of een assay op basis van PCR. Raadpleeg uw lokale laboratorium voor meer informatie.
 - Schrijf siponimod niet voor aan patiënten die homozygoot zijn voor CYP2C9*3*3.
 - Stel de onderhoudsdosis van 1 mg in bij patiënten met genotypen CYP2C9*2*3 of *1*3.

- Bradyaritmie (inclusief geleidingsdefecten) tijdens de start van de behandeling:
 - Start de behandeling met een titratieverpakking voor 5 dagen. Start de behandeling met 0,25 mg op dag 1, opgetitreerd tot de onderhoudsdosis van 2 mg of 1 mg op dag 6 afhankelijk van de status van CYP2C9-metabolisatie.
 - Als tijdens de eerste 6 dagen van de behandeling een titratiedosis wordt overgeslagen, moet de dosistitratie opnieuw gestart worden met een nieuwe titratieverpakking.
 - Als de onderhoudsdosis wordt onderbroken gedurende 4 of meer opeenvolgende dagelijkse doses, moet de behandeling opnieuw worden gestart met een nieuwe titratieverpakking.
 - Aanbevelingen voor monitoring bij start van de behandeling:
 - Voorafgaand aan de start van de behandeling:*
 - Voer controle van vitale lichaamsfuncties en een ECG uit voorafgaand aan de eerste dosis siponimod bij patiënten met sinusbradycardie (hartslag <55 bpm), voorgeschiedenis van eerste- of tweedegraads atrioventriculair (AV)-blok [type Mobitz-I], of voorgeschiedenis van myocardinfarct of hartfalen (patiënten met *New York Heart Association* (NYHA)-klasse I en II).
 - Tot 6 uur na de eerste dosis:*
 - Observeer patiënten met sinusbradycardie (hartslag <55 bpm), voorgeschiedenis van eerste- of tweedegraads AV-blok [type Mobitz-I] of een voorgeschiedenis van myocardinfarct of hartfalen (patiënten met NYHA-klasse I en II) gedurende een periode van 6 uur na de eerste dosis siponimod op klachten en verschijnselen van bradycardie en voer een ECG uit aan het einde van de controleperiode van 6 uur.
 - Indien nodig, kan de afname van de hartslag, geïnduceerd door siponimod, worden tenietgedaan door parenterale doses atropine of isoprenaline.
 - Verlengde observatie (>6 uur na de eerste dosis):*
 - Als na 6 uur de hartslag de laagste waarde heeft sinds de eerste dosis, verleng dan de monitoring van de hartslag nog eens minimaal 2 uur en tot de hartslag weer omhoog gaat.
 - Verleng de monitoring van de hartslag met minstens een nacht in een ziekenhuis en tot de problemen zijn opgelost voor patiënten die farmacologische interventie nodig hebben tijdens de controle bij de (her)start van de behandeling. Herhaal de monitoring van de eerste dosis na de tweede dosis siponimod.
 - Passende behandeling dient te worden ingesteld en observatie dient te worden voortgezet tot de symptomen/bevindingen zijn verdwenen als zich de volgende voorvallen voordoen:
 - a. Nieuwe start van derdegraads AV-blok op elk willekeurig moment
 - b. Waar na 6 uur het ECG het volgende laat zien: Nieuwe start van tweedegraads of hoger AV-blok of QTc-interval ≥ 500 msec

Als farmacologische behandeling nodig is, dient de monitoring gedurende de nacht te worden vervolgd en dient de monitoring van 6 uur na de tweede dosis te worden herhaald.
- Mayzent is gecontra-indiceerd bij:
 - Patiënten die in de voorgaande 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte/transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen (waarvoor ziekenhuisopname vereist was), of NYHA-klasse III/IV hartfalen hebben gehad.
 - Patiënten met een voorgeschiedenis van tweedegraads AV-blok type Mobitz-II, derdegraads AV-blok, sinoatriaal hartblok of sickssinusyndroom, als ze geen pacemaker dragen.

- Mayzent wordt niet aanbevolen bij:
 - Patiënten met onderstaande aandoeningen. Behandeling met siponimod dient voor deze patiënten alleen te worden overwogen, indien de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's en moet een cardioloog worden geraadpleegd voor het bepalen van geschikte monitoring. Er wordt minimaal verlengde monitoring gedurende de nacht aanbevolen.
 - QTc-verlenging >500 msec
 - Ernstige onbehandelde slaapapneu
 - Voorgeschiedenis van symptomatische bradycardie
 - Voorgeschiedenis van terugkerende syncope
 - Ongecontroleerde hypertensie
 - Gelijktijdig gebruik met antiaritmica klasse Ia (zoals kinidine, procaïnamide) of klasse III, calciumkanaalblockers (zoals verapamil, diltiazem) en andere geneesmiddelen (zoals ivabradine of digoxine) waarvan bekend is dat ze de hartslag verlagen.

- Infecties, zoals reactivering van varicella zoster, reactivering van andere virusinfecties, progressieve multifocale leukencefalopathie en andere zeldzame opportunistische infecties:
 - Er is een verhoogd risico op infecties met inbegrip van ernstige infecties bij patiënten die worden behandeld met siponimod.
 - Vóór de start van de behandeling moet een recent compleet bloedbeeld (CBC) (d.w.z. van de laatste 6 maanden of na het stopzetten van een eerdere behandeling) beschikbaar zijn. Periodiek bepalen van het CBC wordt ook aanbevolen tijdens de behandeling.
 - Test vóór de start van de behandeling met siponimod op antilichamen tegen varicellazostervirus (VZV) bij patiënten zonder een door een arts bevestigde voorgeschiedenis van varicella of zonder een gedocumenteerde volledige vaccinatie tegen VZV. Bij een negatief testresultaat wordt vaccinatie aanbevolen en moet de behandeling met siponimod voor 1 maand worden uitgesteld om het volledige effect van de vaccinatie te laten optreden.
 - Siponimod is gecontra-indiceerd bij patiënten met het immunodeficiëntiesyndroom.
 - Siponimod is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van progressieve multifocale leukencefalopathie of cryptokokkenmeningitis.
 - Start geen behandeling met siponimod bij patiënten met ernstige actieve infectie tot de infectie is verdwenen.
 - Wees voorzichtig met het gelijktijdig toedienen van antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen (waaronder corticosteroïden) vanwege het risico op additieve effecten op het immuunsysteem.
 - Patiënten moeten worden geïnstrueerd om klachten en verschijnselen van infecties onmiddellijk aan hun voorschrijver te melden tijdens en tot gedurende een maand na de behandeling met siponimod.
 - Controleer patiënten nauwkeurig op klachten en verschijnselen van infecties gedurende en na behandeling met siponimod:
 - Directe diagnostische evaluatie dient uitgevoerd te worden bij patiënten met klachten en verschijnselen die passen bij encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis; behandeling met siponimod moet worden uitgesteld totdat deze infecties zijn uitgesloten; bij diagnose moet een passende behandeling van de infectie gestart worden.
 - Gevallen van een herpesvirusinfectie (waaronder gevallen van meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door varicellazostervirussen) zijn op elk moment tijdens de behandeling met siponimod opgetreden.
 - Gevallen van cryptokokkenmeningitis (CM) zijn gemeld voor siponimod.
 - Er zijn gevallen van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) gemeld met een andere S1P-receptormodulator. Artsen moeten waakzaam zijn op klinische symptomen of MRI-bevindingen die lijken op PML. Als PML vermoed wordt, dient de behandeling met siponimod te worden gestaakt totdat PML is uitgesloten.

- Macula-oedeem:
 - Regel een oogheelkundige evaluatie voorafgaand aan de start van de therapie en vervolg evaluaties tijdens de behandeling voor patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, uveïtis of onderliggende/gelijktijdige netvliesandoening.
 - Een oogheelkundige evaluatie elke 3-4 maanden na de start van de behandeling met siponimod wordt aanbevolen.
 - Instrueer de patiënt om visusstoornissen te rapporteren op elk moment gedurende de behandeling met siponimod.
 - Start geen siponimod-behandeling bij patiënten met macula-oedeem totdat de aandoening verholpen is.

- Reproductietoxiciteit:
 - Siponimod is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken. Informeer vrouwen over potentiële ernstige risico's voor de foetus als siponimod wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik.
 - Een negatief zwangerschapstestresultaat is vereist vóór de start van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden.
 - Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten vóór de start van de behandeling en regelmatig daarna worden geïnformeerd aan de hand van de zwangerschapsspecifieke herinneringskaart over de ernstige risico's van siponimod voor de foetus.
 - Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 10 dagen na het stopzetten van de behandeling met siponimod.
 - Siponimod dient minstens 10 dagen voor het plannen van een zwangerschap worden gestopt. Wanneer siponimod wordt gestaakt voor het plannen van een zwangerschap, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid op terugkeer van de ziekteactiviteit.
 - Adviseer de patiënt in geval van onbedoelde zwangerschap.
 - Indien een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling moet siponimod worden gestaakt. Zwangere vrouwen dienen te worden voorgelicht over de potentieel ernstige risico's voor de foetus en er moeten echografische onderzoeken worden gedaan.
 - Mocht een zwangerschap optreden tijdens de behandeling of binnen 10 dagen na beëindiging van de behandeling met siponimod, dan dient u dit te melden bij Novartis door [lokaal nummer invoegen] te bellen of [invoegen URL] te bezoeken, ongeacht de waargenomen negatieve uitkomsten.
 - Novartis heeft een intensieve monitoring voor zwangerschapsuitkomsten (*PRenancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM*); een registerstudie op grond van geavanceerde follow-upmechanismen voor het verzamelen van informatie over zwangerschap bij patiënten die zijn blootgesteld aan siponimod onmiddellijk voor of tijdens de zwangerschap en over uitkomsten van baby's 12 maanden na de bevalling.

- **Overige aandachtspunten:**
 - Voer leverfunctietests uit voordat u de behandeling met siponimod start. Als patiënten symptomen ontwikkelen die kunnen wijzen op een gestoorde leverfunctie tijdens de behandeling met siponimod, laat dan de leverenzymen controleren. Stop de behandeling bij vaststelling van significante leverbeschadiging. Siponimod is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).
 - Wees alert op vormen van huidkanker tijdens de behandeling met siponimod. Voer huidonderzoek uit voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens elke 6 tot 12 maanden met inachtneming van klinische beoordeling. Zorgvuldige huidonderzoeken moeten worden uitgevoerd bij een langere behandelingsduur. Patiënten moeten worden verwezen naar een dermatoloog als verdachte huidlaesies worden gedetecteerd. Waarschuw patiënten die worden behandeld met siponimod om zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht. Deze patiënten mogen geen gelijktijdige fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen. Siponimod is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve vormen van kanker.
 - Als een patiënt onverwachte neurologische of psychische klachten en verschijnselen of versnelde neurologische achteruitgang ontwikkelt, moet onmiddellijk een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek worden gepland en moet een MRI-scan worden overwogen.
 - Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten met meerdere comorbiditeiten of gevorderde ziekte/invaliditeit (vanwege mogelijk verhoogde risico's op bijvoorbeeld infecties, bradyaritmische gebeurtenissen tijdens het begin van de behandeling).
 - Als siponimod wordt stopgezet, dient de mogelijkheid van opnieuw optreden van hoge ziekteactiviteit overwogen te worden.
 - Overhandig patiënten de informatiebrochure voor patiënten/zorgverleners en de zwangerschapsspecifieke herinneringskaart voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
 - Zorg dat u bekend bent met de productinformatie van Mayzent.

Informatiebrochure voor patiënten/zorgverleners:

De informatiebrochure voor patiënten/zorgverleners bevat de volgende belangrijke punten:

- Wat is Mayzent en hoe werkt het.
- Wat is multiple sclerose.
- Patiënten moeten de bijsluiters zorgvuldig lezen voordat ze met de behandeling beginnen en moeten de bijsluiters bewaren voor het geval ze deze tijdens de behandeling opnieuw nodig hebben.
- Het belang van het melden van bijwerkingen.
- Vóór de start van de behandeling wordt er een DNA-monster verkregen via bloed of speeksel (wangslimvlies) om het CYP2C9-genotype te bepalen om zo de juiste dosering van siponimod te bepalen. In bepaalde gevallen mogen patiënten niet worden behandeld met siponimod vanwege de specifieke CYP2C9 genotype status.
- Patiënten moeten worden gevaccineerd tegen waterpokken 1 maand voorafgaand aan de start van de behandeling met siponimod, als ze nog niet beschermd zijn tegen het virus.
- Siponimod wordt niet aanbevolen bij patiënten met hartziekte of die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de hartslag verlagen. Patiënten moeten elke arts die ze zien vertellen dat ze worden behandeld met siponimod.
- Voor patiënten met bepaalde hartproblemen is een ECG nodig voordat de behandeling met siponimod wordt gestart. Het is nodig om patiënten met hartproblemen 6 uur te observeren (inclusief ECG-monitoring) in een ziekenhuis na de eerste dosis siponimod op dag 1. Informatie dat de controle misschien moet worden verlengd met een overnachting, als de patiënt symptomen ervaart tijdens de eerste 6 uur.

- Patiënten moeten onmiddellijk melding maken van symptomen die wijzen op een lage hartslag (zoals duizeligheid, vertigo, misselijkheid of hartkloppingen) na de eerste dosis siponimod en tijdens de titratieperiode.
- Voordat patiënten met de behandeling starten, moeten ze een recent compleet bloedbeeld hebben.
- De klachten en verschijnselen van infectie tijdens de behandeling en tot een maand na behandeling met siponimod moet onmiddellijk worden gemeld aan de voorschrijver, waaronder de volgende:
 - Hoofdpijn tegelijkertijd met een stijve nek, gevoeligheid voor licht, koorts, zich griepig voelen, misselijkheid, huiduitslag, zich verward voelen en/of aanvallen van epilepsie (toevallen) (deze klachten kunnen tekenen zijn van meningitis en/of encefalitis veroorzaakt door een schimmel- of virusinfectie).
- Patiënten moeten symptomen van gezichtsstoornissen onmiddellijk melden aan de voorschrijver tijdens de behandeling en tot een maand na het einde van de behandeling met siponimod.
- Patiënten moeten hun arts bellen als een dosis is overgeslagen gedurende de eerste 6 dagen van de behandeling of gedurende 4 of meer opeenvolgende dagen na de start van de behandeling met siponimod. De behandeling moet opnieuw worden gestart met een nieuwe titratieverpakking.
- Een leverfunctietest dient uitgevoerd te worden voorafgaand aan de start van de behandeling en te worden herhaald indien er symptomen optreden die kunnen wijzen op een verstoorde leverfunctie.
- Patiënten moeten onverwachte neurologische of psychische klachten en verschijnselen (zoals plotseling optreden van ernstige hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen en veranderingen in het zicht) of versnelde neurologische achteruitgang melden aan hun artsen.
- Vanwege het potentiële teratogene risico van siponimod moeten vrouwen die zwanger kunnen worden:
 - Door hun arts worden geïnformeerd, voordat de behandeling wordt gestart en regelmatig daarna, aan de hand van de zwangerschapsspecifieke herinneringskaart, over ernstige risico's van siponimod voor de foetus en over de contra-indicatie bij zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken.
 - Een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben alvorens siponimod te starten. Dit moet met passende tussenpozen worden herhaald.
 - Effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 10 dagen na het staken van de behandeling om zwangerschap te voorkomen vanwege het potentiële risico van schade aan de ongeboren baby
 - Onmiddellijk melding doen aan de voorschrijvend arts in geval van (bedoelde of onbedoelde) zwangerschap tijdens en tot 10 dagen na het stoppen van de behandeling met siponimod.
- Patiënten moeten worden geïnformeerd over de risico's op huidkanker en de noodzaak van huidonderzoek bij de start van de behandeling en daarna tijdens de behandeling met siponimod. Patiënten moeten het dringend advies krijgen zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht. Ook mogen patiënten geen gelijktijdige fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen. Patiënten moeten hun arts onmiddellijk op de hoogte te brengen als ze huidknobbeltjes (zoals glanzende, parelachtige knobbeltjes), plekken of open zweren opmerken die niet binnen enkele weken genezen. Symptomen van huidkanker kunnen zijn: abnormale groei of veranderingen van huidweefsel (zoals ongebruikelijke moedervlekken) met een verandering in kleur, vorm of grootte na verloop van tijd.
- Na het stoppen van de behandeling met Mayzent moeten patiënten hun arts onmiddellijk informeren als hun ziektesymptomen erger worden (zoals zwakte of visuele veranderingen) of als ze nieuwe symptomen opmerken.
- Contactgegevens van de voorschrijver van siponimod.

Zwangerschapsspecifieke herinneringskaart voor vrouwen die zwanger kunnen worden:

De zwangerschapsspecifieke herinneringskaart voor patiënten bevat de volgende belangrijke punten:

- Siponimod is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken.
- Voordat de behandeling wordt gestart en regelmatig daarna zullen artsen informatie geven over het mogelijke teratogene risico van siponimod en de vereiste maatregelen om dit risico te beperken.
- Patiënten zullen door hun arts geïnformeerd worden over de noodzaak om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 10 dagen na het staken van de behandeling.
- Een zwangerschapstest moet worden uitgevoerd en een negatieve uitslag moet worden vastgesteld door de arts alvorens de behandeling te starten. Dit moet met passende tussenpozen worden herhaald.
- Patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met siponimod.
- Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens de behandeling. Als een vrouw zwanger wordt of zwanger wil worden, moet siponimod worden gestaakt. Effectieve anticonceptie dient te worden gehandhaafd gedurende ten minste 10 dagen na het stoppen van de behandeling met siponimod.
- Artsen zullen voorlichting geven in geval van een zwangerschap en de uitkomst van een zwangerschap evalueren.
- Patiënten moeten hun arts onmiddellijk informeren als hun multiple sclerose verslechtert na het stoppen van de behandeling met siponimod.
- Vrouwen die blootgesteld worden aan siponimod tijdens de zwangerschap worden aangemoedigd zich te registreren voor het zwangerschapblootstellingsprogramma (*PR*egnancy *o*utcomes *I*ntensive *M*onitoring, PRIM) waarin de uitkomsten van zwangerschappen gevolgd worden.
- Mocht een zwangerschap optreden tijdens de behandeling of binnen 10 dagen na beëindiging van de behandeling met siponimod, dan moet dit onmiddellijk worden gemeld bij de arts of bij Novartis door [lokaal nummer invoegen] te bellen of [invoegen URL] te bezoeken, ongeacht de waargenomen negatieve uitkomsten.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten
siponimod

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 0,25 mg siponimod (als fumaarzuur).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en sojalecithine. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Titratieverpakking
12 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Titratieverpakking van 12 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Mayzent 0,25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETUI MET BLISTERVERPAKKING (titratieverpakking van 12 filmomhulde tabletten van 0,25 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten
siponimod

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 0,25 mg siponimod (als fumaarzuur).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en sojalecithine. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Titratieverpakking
12 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Neem de tablet(ten) elke dag op hetzelfde tijdstip.

Start

Dag 1

Dag 2

Dag 3

Dag 4

Dag 5

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1414/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (verpakkingen van 84 en 120 filmomhulde tabletten van 0,25 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten
siponimod

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten
siponimod

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 1 mg siponimod (als fumaarzuur).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en sojalecithine. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Mayzent 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten
siponimod

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon
ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten
siponimod

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 2 mg siponimod (als fumaarzuur).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en sojalecithine. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1414/003	28 filmomhulde tabletten
EU/1/19/1414/005	14 filmomhulde tabletten
EU/1/19/1414/006	98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Mayzent 2 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten
siponimod

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon
ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

siponimod

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Mayzent en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Mayzent en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Mayzent?

Mayzent bevat de werkzame stof siponimod. Siponimod behoort tot een groep geneesmiddelen die sfinosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulatoren worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Mayzent wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) met actieve ziekte. Actieve ziekte bij SPMS wil zeggen dat er nog steeds exacerbaties (aanvallen/schubs/opstoten) zijn of dat er op een MRI-scan (beeldvorming met behulp van magnetisch veld) nog tekenen van een ontsteking te zien zijn.

Hoe werkt Mayzent?

Mayzent helpt het centraal zenuwstelsel te beschermen tegen aanvallen van het lichaamseigen immuunsysteem. Het doet dit door:

- het vermogen te verminderen van bepaalde witte bloedcellen (die lymfocyten worden genoemd) om zich vrij in het lichaam te bewegen; en
- ervoor te zorgen dat deze lymfocyten de hersenen en het ruggenmerg niet kunnen bereiken.

Dit beperkt de zenuwbeschadiging die door SPMS wordt veroorzaakt. Door deze werking kan Mayzent de effecten van de ziekteactiviteit (zoals verergerende invaliditeit, hersenletsel en exacerbaties [aanvallen/schubs/opstoten]) vertragen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor siponimod, pinda's, soja of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een verminderde weerstand (immunodeficiëntiesyndroom).
- U heeft ooit een zeer zeldzame herseninfectie (progressieve multifocale leukencefalopathie) of een soort schimmelinfectie in de hersenen (cryptokokkenhersenvliesontsteking) gehad.
- U heeft een actieve kanker.
- U heeft ernstige leverproblemen.
- U heeft, in de afgelopen 6 maanden, een hartaanval, instabiele angina pectoris (een beklemmend, drukkend, pijnlijk gevoel op de borst), beroerte of bepaalde vormen van hartfalen gehad.
- U heeft bepaalde vormen van onregelmatige of afwijkende hartslag (hartritmestoornis) en u heeft geen pacemaker.
- Uit resultaten van bloedtesten blijkt dat uw lichaam dit geneesmiddel onvoldoende kan afbreken (zie 'Bloedtesten voor en tijdens de behandeling' hieronder).
- U bent zwanger of zou zwanger kunnen worden en u gebruikt geen effectieve anticonceptie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts **voordat** u dit middel gebruikt:

- als u een infectie heeft of als uw immuunsysteem niet goed werkt (bijvoorbeeld als gevolg van een ziekte of door geneesmiddelen die de weerstand onderdrukken; zie ook 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- als u nog nooit waterpokken heeft gehad en hier niet tegen bent gevaccineerd. U loopt mogelijk een groter risico op complicaties als u waterpokken krijgt tijdens de behandeling met Mayzent. Indien nodig zal uw arts u tegen waterpokken vaccineren voordat u met de behandeling start.
- als u binnenkort gevaccineerd wordt. Uw arts zal u hierover adviseren (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- als u problemen heeft gehad, of heeft, met uw gezichtsvermogen (met name een aandoening die macula-oedeem genoemd wordt) of een infectie of ontsteking van het oog (uveïtis) heeft of heeft gehad. Uw arts wil mogelijk uw ogen laten onderzoeken voordat u start met de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling. Mayzent kan een zwelling van een deel van het oog veroorzaken (het gebied van het oog waarmee u vormen, kleuren en details kunt zien). Dit wordt macula-oedeem genoemd. De kans dat u macula-oedeem ontwikkelt, is groter als u dit eerder heeft gehad of als u ooit uveïtis (een ontsteking van het oog) heeft gehad.
- als u diabetes heeft. De kans dat u macula-oedeem (zie hierboven) ontwikkelt, is groter bij patiënten met diabetes.
- als u ooit een van de volgende aandoeningen heeft gehad (ook als u daar voor wordt behandeld): ernstige hartziekte, onregelmatige of abnormale hartslag (aritmie), beroerte of een andere ziekte die te maken heeft met de bloedvaten in de hersenen, een trage hartslag, flauwvallen, verstoring van het hartritme (dat blijkt uit afwijkende ECG-resultaten).
- als u ernstige ademhalingsproblemen heeft tijdens het slapen (slaapapneu).
- als u hoge bloeddruk heeft die niet onder controle te houden is met geneesmiddelen. Uw bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden.
- als u ooit leverproblemen heeft gehad. Indien nodig zal uw arts bloedtesten uitvoeren om uw leverfunctie te controleren voordat hij/zij Mayzent voorschrijft.
- als u zwanger zou kunnen worden, aangezien siponimod schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby bij gebruik tijdens de zwangerschap. Voordat u start met de behandeling zal uw arts het risico aan u uitleggen en u vragen of u een zwangerschapstest wilt doen om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent. U moet effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tot 10 dagen nadat u met de behandeling gestopt bent (zie 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').

Als een van de bovenstaande punten voor u geldt, neem dan contact op met uw arts **voordat** u Mayzent gebruikt.

Wees alert op de volgende verschijnselen wanneer u Mayzent gebruikt

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende verschijnselen krijgt terwijl u Mayzent gebruikt, omdat dit ernstig zou kunnen zijn:

- als u een infectie heeft. Mayzent verlaagt het aantal witte bloedcellen in uw bloed. Witte bloedcellen bestrijden infecties, dus u kunt sneller infecties krijgen wanneer u Mayzent gebruikt (en tot 3 tot 4 weken nadat u ermee gestopt bent). Deze kunnen ernstig en mogelijk zelfs levensbedreigend zijn.
- als u denkt dat uw MS erger wordt of als u nieuwe of ongewone klachten heeft. Een zeer zeldzame herseninfectie genaamd progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) kan klachten veroorzaken die lijken op die van SPMS. Het kan optreden bij patiënten die geneesmiddelen als Mayzent gebruiken en andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van MS.
- als u koorts heeft, zich griepiger voelt of hoofdpijn heeft samen met een stijve nek, gevoeligheid voor licht, misselijkheid of verwardheid. Deze klachten kunnen wijzen op een vorm van meningitis (hersenvliesontsteking) en/of encefalitis (hersentontsteking) die wordt veroorzaakt door een virus- of schimmelinfectie (zoals cryptokokkenhersenvliesontsteking).
- als er bij u sprake is van veranderingen in uw gezichtsvermogen, als bijvoorbeeld het middelpunt van uw gezichtsveld wazig wordt of schaduwen heeft, als er een blinde vlek in het middelpunt van uw gezichtsveld ontstaat of als u moeite heeft kleur of scherpe details te zien. Deze klachten kunnen wijzen op macula-oedeem. Misschien merkt u geen klachten op in de vroege stadia van macula-oedeem en een aantal van de oogklachten lijken op die van een MS-aanval (optische neuritis). Uw arts wil mogelijk uw ogen controleren 3 tot 4 maanden na de start van uw behandeling en misschien later, tijdens de behandeling, nogmaals. Als macula-oedeem wordt vastgesteld, kan uw arts u adviseren om te stoppen met de behandeling met Mayzent.
- als u klachten heeft, zoals het plotseling ontstaan van ernstige hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen en veranderingen in het gezichtsvermogen. Deze klachten kunnen wijzen op een aandoening die posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES) wordt genoemd.
- als u klachten heeft zoals onverklaarbare misselijkheid, overgeven, buikpijn, moeheid, geel worden van de huid of het oogwit of als uw urine abnormaal donker is. Deze klachten kunnen wijzen op leverproblemen.
- als u huidknobbeltjes (zoals glanzende, parelachtige knobbeltjes), vlekken of open zweren opmerkt die niet binnen enkele weken genezen.

Trage hartslag (bradycardie) en onregelmatige hartslag

Tijdens de eerste dagen van de behandeling kan Mayzent ervoor zorgen dat uw hartslag vertraagt (bradycardie). Misschien voelt u hier niets van of misschien wordt u duizelig of moe. Het kan er ook voor zorgen dat uw hartslag aan het begin van de behandeling onregelmatig wordt. Als er een aanwijzing is dat u een groter risico heeft op deze effecten, kan uw arts besluiten u nauwkeurig te controleren aan het begin van de behandeling, u eerst door te verwijzen naar een hartspecialist (cardioloog) of ervoor te kiezen u niet te behandelen met Mayzent.

Testen voor en tijdens de behandeling

Hoe snel dit middel in het lichaam wordt afgebroken (gemetaboliseerd), verschilt van patiënt tot patiënt en daarom hebben verschillende mensen verschillende doses nodig. Uw arts zal uw bloed of speeksel onderzoeken voordat u begint met de behandeling om te bepalen welke dosis voor u het best is. De uitslag van het onderzoek kan in zeldzame gevallen erop wijzen dat u Mayzent niet mag gebruiken.

Uw bloed kan ook vóór de start van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling worden getest om het aantal witte bloedcellen te bepalen. Misschien moet uw arts de behandeling stoppen of uw dosis Mayzent verlagen als uw aantal witte bloedcellen te laag is.

Vóór de start van de behandeling wordt uw bloed ook getest om te controleren hoe goed uw lever werkt.

Huidkanker

Huidkanker is gemeld bij MS-patiënten die met Mayzent werden behandeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u huidknobbeltjes (zoals glanzende, parelachtige knobbeltjes), vlekken of open zweren opmerkt die niet binnen enkele weken genezen. Tekenen van huidkanker kunnen zijn: abnormale groei of veranderingen van huidweefsel (zoals ongebruikelijke moedervlekken) met een verandering in kleur, vorm of grootte na verloop van tijd. Voordat u met Mayzent begint, is een huidonderzoek nodig om te controleren of u huidknobbeltjes heeft. Uw arts zal tijdens uw behandeling met Mayzent ook regelmatig huidonderzoeken uitvoeren. Als u huidproblemen krijgt, kan uw arts u doorverwijzen naar een dermatoloog. Na de controleafspraak kan de dermatoloog besluiten dat het belangrijk voor u is om regelmatig te worden gezien.

Blootstelling aan de zon en bescherming tegen de zon

Mayzent verzwakt uw afweer (immuunsysteem). Dit kan uw kans op huidkanker vergroten. U moet blootstelling aan de zon en UV-straling beperken door:

- het dragen van geschikte beschermende kleding.
- regelmatig gebruik van zonnebrandcrème met een hoge UV-beschermingsfactor.

Verergering van MS na beëindiging van de behandeling met Mayzent

Stop niet met het gebruik van Mayzent en verander ook uw dosis niet zonder eerst met uw arts te overleggen.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u denkt dat uw MS erger wordt nadat u bent gestopt met Mayzent (zie 'Als u stopt met het gebruik van dit middel' in rubriek 3).

Oudere patiënten (65 jaar en ouder)

Er is geen ervaring met Mayzent bij oudere patiënten. Praat met uw arts als u zich zorgen maakt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het middel is namelijk nog niet onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Mayzent nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Als u een van de volgende geneesmiddelen of therapieën gebruikt of krijgt, vertel dat dan aan uw arts:

- geneesmiddelen voor een onregelmatige hartslag, zoals amiodaron, procaïnamide, kinidine of sotalol. Uw arts kan besluiten Mayzent niet aan u voor te schrijven, omdat het de effecten op uw onregelmatige hartslag kan versterken.
- geneesmiddelen die de hartslag vertragen, zoals diltiazem of verapamil (die behoren tot een groep geneesmiddelen die calciumkanaalblokkers worden genoemd), digoxine of ivabradine. Omdat Mayzent ook uw hartslag kan vertragen in de eerste dagen van de behandeling, zal uw arts u doorverwijzen naar een hartspecialist wanneer uw geneesmiddelen veranderd moeten worden. Als u een bètablokker gebruikt, zoals atenolol of propranolol, kan uw arts u vragen om tijdelijk uw behandeling met de bètablokker te stoppen totdat u uw volledige dagelijkse dosis Mayzent heeft bereikt.
- geneesmiddelen die invloed hebben op het immuunsysteem, zoals chemotherapie, immunosuppressiva of andere geneesmiddelen voor de behandeling van MS. Uw arts kan u vragen te stoppen met het gebruik van deze middelen om een groter effect op het immuunsysteem te voorkomen.
- vaccins. Vraag eerst advies aan uw arts als u een vaccin moet krijgen. Tijdens en tot 4 weken na het stoppen van de behandeling met Mayzent mag u bepaalde soorten vaccins (die levend verzwakte vaccins worden genoemd) niet krijgen, omdat deze de infectie kunnen veroorzaken die zij zouden moeten voorkómen (zie rubriek 2).
- fluconazol en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen de concentraties Mayzent in het bloed verhogen. Het wordt niet aanbevolen dat u deze geneesmiddelen gelijktijdig gebruikt met Mayzent. Uw arts zal u hierover adviseren.

- carbamazepine en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen de concentraties Mayzent in uw bloed verlagen en daardoor ervoor zorgen dat het middel niet goed werkt. Uw arts zal u hierover adviseren.
- modafinil en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen de concentraties Mayzent in het bloed van bepaalde patiënten verlagen en daardoor ervoor zorgen dat het niet goed werkt. Indien dit op u van toepassing is, zal uw arts u hierover adviseren.
- lichttherapie met UV-straling of PUVA-fotochemotherapie. UV-therapie tijdens de behandeling met Mayzent kan uw risico op huidkanker te ontwikkelen vergroten.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Mayzent niet tijdens de zwangerschap, als u probeert zwanger te worden of als u een vrouw bent die zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie gebruikt. Als Mayzent wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, kan dit schadelijk zijn voor de ongeboren baby. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, zal uw arts u vertellen wat het risico is voordat u start met de behandeling met Mayzent en u vragen of u een zwangerschapstest wilt doen om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent. Om te voorkomen dat u zwanger wordt, moet u effectieve anticonceptie gebruiken terwijl u Mayzent gebruikt en gedurende ten minste 10 dagen nadat u ermee gestopt bent. Vraag uw arts naar betrouwbare anticonceptiemethoden.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u toch zwanger wordt terwijl u Mayzent gebruikt. Uw arts zal besluiten om de behandeling stop te zetten (zie 'Als u stopt met het gebruik van dit middel' in rubriek 3). Er worden speciale prenatale controle-onderzoeken gedaan.

U mag geen borstvoeding geven terwijl u Mayzent gebruikt. Mayzent kan overgaan in de borstvoeding, waardoor er een risico bestaat op bijwerkingen voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw arts zal aangeven of u in uw conditie in staat bent veilig een voertuig te besturen of machines te bedienen. Het is niet te verwachten dat Mayzent invloed heeft op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen wanneer u uw standaarddosis gebruikt. Aan het begin van de behandeling kunt u zich soms duizelig voelen. Op de eerste dag van de behandeling met Mayzent mag u daarom geen voertuig besturen of machines bedienen.

Mayzent bevat lactose en sojalecithine

Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Gebruik dit middel niet als u allergisch bent voor pinda's of soja.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling met Mayzent zal gebeuren onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van MS.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hoeveel Mayzent moet u gebruiken?

Begin van de behandeling

U krijgt een titratieverpakking waarmee uw dosis gedurende 5 dagen langzaam wordt verhoogd. Volg de instructies op de verpakking (zie ook de tabel 'Titratieverpakking').

De titratiefase is bedoeld om het risico op bijwerkingen van uw hart aan het begin van de behandeling te verlagen. Als bij u het risico bestaat dat uw hartslag trager of onregelmatig wordt, zal uw arts u nauwlettend in de gaten houden aan het begin van de behandeling.

Titratieverpakking

Dag	Dosis	Aantal in te nemen tabletten Mayzent 0,25 mg
Dag 1	0,25 mg	1 tablet
Dag 2	0,25 mg	1 tablet
Dag 3	0,5 mg	2 tabletten
Dag 4	0,75 mg	3 tabletten
Dag 5	1,25 mg	5 tabletten

Op dag 6 stapt u over naar uw standaarddosis.

Tijdens de eerste 6 dagen van de behandeling wordt aanbevolen dat u de tabletten 's ochtends inneemt met of zonder voedsel.

Standaarddosis

De aanbevolen dosering is 2 mg eenmaal daags (één tablet Mayzent van 2 mg) met of zonder voedsel.

Uw arts kan u de instructie geven om maar 1 mg eenmaal daags in te nemen (één tablet Mayzent van 1 mg of vier tabletten Mayzent van 0,25 mg) als de bloedtest die is uitgevoerd voorafgaand aan de start van de behandeling heeft aangetoond dat uw lichaam Mayzent langzaam afbreekt (zie 'Testen voor en tijdens de behandeling'). Als dit voor u geldt, is het toch veilig voor u om vijf tabletten van 0,25 mg in te nemen op dag 5 van de titratieperiode zoals hierboven aangegeven.

Mayzent is voor oraal gebruik (via de mond). Neem de tablet in met water.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel Mayzent-tabletten heeft ingenomen, of als u per ongeluk uw eerste tablet uit de verpakking met de standaarddosis neemt in plaats van uit de titratieverpakking, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts kan besluiten om u ter observatie op te nemen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u tijdens de eerste 6 dagen van de behandeling op een dag bent vergeten om uw dosis in te nemen, neem dan contact op met uw arts voordat u de volgende dosis inneemt. Uw arts moet een nieuwe titratieverpakking voorschrijven. U moet opnieuw beginnen met dag 1.

Als u een dosis bent vergeten wanneer u de normale standaarddosis gebruikt (dag 7 en daarna), neem deze dan in zodra u eraan denkt. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis, slaat u de gemiste dosis over en gaat u zoals gebruikelijk door. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u Mayzent gedurende 4 of meer dagen op rij bent vergeten in te nemen, neem dan contact op met uw arts voordat u de volgende dosis inneemt. Uw arts moet een nieuwe titratieverpakking voorschrijven en u moet de behandeling opnieuw beginnen met dag 1.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Mayzent of wijzig uw dosering niet zonder eerst met uw arts te overleggen.

Mayzent blijft nog in uw lichaam tot 10 dagen nadat u ermee bent gestopt. Uw aantal witte bloedcellen (lymfocyten) kan laag blijven tot 3 tot 4 weken nadat u gestopt bent met het gebruik van Mayzent. De bijwerkingen die in deze bijsluiter worden beschreven, kunnen tijdens deze periode nog steeds optreden (zie 'Mogelijke bijwerkingen' in rubriek 4).

Als u opnieuw moet beginnen met Mayzent nadat u meer dan 4 dagen bent gestopt met het gebruik ervan, zal uw arts u een nieuwe titratieverpakking voorschrijven en moet u de behandeling opnieuw beginnen met dag 1.

Informeer uw arts onmiddellijk als u denkt dat uw MS verergert nadat u bent gestopt met de behandeling met Mayzent.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Huiduitslag met kleine met vloeistof gevulde blaren die verschijnen op rood geworden huid (verschijnselen van een virale infectie die herpes zoster wordt genoemd en die ernstig kan zijn)
- Een type huidkanker genaamd basaalcelcarcinoom (BCC) dat vaak verschijnt als een parelachtige knobbel, maar het kan ook andere vormen aannemen
- Koorts, zere keel en/of mondzweren vanwege een infectie (lymfopenie)
- Epileptische aanvallen, stuipen
- Stoornissen in het gezichtsvermogen zoals een schaduw of een blinde vlek in het middelpunt van uw gezichtsvermogen, wazig zien, problemen met het zien van kleuren of details (verschijnselen van macula-oedeem, een zwelling in het maculaire gebied van het netvlies achterin uw oog)
- Onregelmatige hartslag (atrioventriculair blok)
- Trage hartslag (bradycardie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Een type huidkanker genaamd plaveiselcelcarcinoom die eruit kan zien als een hard, rood knobbelkje, een zweer met een korst of een nieuwe zweer op een bestaand litteken

Als u een van deze bijwerkingen krijgt, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Een soort schimmelinfectie (cryptokokkeninfecties), inclusief cryptokokkenhersenvliesontsteking met klachten zoals hoofdpijn samen met een stijve nek, gevoeligheid voor licht, misselijk gevoel of verward voelen.

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen zijn onder meer de bijwerkingen die hieronder worden vermeld. **Vertel het uw arts of apotheker** als een van deze bijwerkingen ernstig wordt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- hoge bloeddruk (hypertensie), soms met klachten als hoofdpijn en duizeligheid
- uitslagen van bloedtesten die wijzen op verhoogde waarden van leverenzymen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- nieuwe moedervlekken
- duizeligheid
- onwillekeurig schudden van het lichaam (tremor)
- diarree
- misselijkheid
- pijn in handen of voeten
- gezwollen handen, enkels, benen of voeten (perifeer oedeem)
- algeheel gevoel van zwakte (asthenie)
- uitslagen van longfunctietesten die wijzen op een verminderde werking van de longen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos/blisterfolie na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat de verpakking beschadigd is of tekenen van knoeierij vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is siponimod.

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten

- Elke tablet bevat 0,25 mg siponimod (als siponimod-fumaarzuur).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: lactosemonohydraat (zie 'Mayzent bevat lactose en sojalecithine' in rubriek 2), microkristallijne cellulose, crospovidon, glyceroldibehenaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide.
Tabletomhulsel: polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide zwart (E172), talk, sojalecithine (zie 'Mayzent bevat lactose en sojalecithine' in rubriek 2), xanthaangom.

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten

- Elke tablet bevat 1 mg siponimod (als siponimod-fumaarzuur).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: lactosemonohydraat (zie 'Mayzent bevat lactose en sojalecithine' in rubriek 2), microkristallijne cellulose, crospovidon, glyceroldibehenaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide.
Tabletomhulsel: polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide zwart (E172), talk, sojalecithine (zie 'Mayzent bevat lactose en sojalecithine' in rubriek 2), xanthaangom.

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

- Elke tablet bevat 2 mg siponimod (als siponimod-fumaarzuur).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: lactosemonohydraat (zie 'Mayzent bevat lactose en sojalecithine' in rubriek 2), microkristallijne cellulose, crospovidon, glyceroldibehenaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide.
Tabletomhulsel: polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172), talk, sojalecithine (zie 'Mayzent bevat lactose en sojalecithine' in rubriek 2), xanthaangom.

Hoe ziet Mayzent eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrode, ronde filmomhulde tabletten met het bedrijfslogo op de ene zijde en "T" op de andere zijde.

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten zijn paarswitte, ronde filmomhulde tabletten met het bedrijfslogo op de ene zijde en "L" op de andere zijde.

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ronde filmomhulde tabletten met het bedrijfslogo op de ene zijde en "II" op de andere zijde.

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- Titratieverpakking als etui met 12 tabletten, en
- Verpakkingen met 84 of 120 tabletten

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen met 28 of 98 tabletten.

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen met 14, 28 of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor siponimod, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over plaveiselcelcarcinoom, reactivering van varicellazostervirus-infectie en cryptokokkenmeningitis uit klinische onderzoeken en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauwe temporele relatie, en met het oog op een mogelijk werkingsmechanisme, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen siponimod en plaveiselcelcarcinoom, varicellazostervirus-meningitis of meningo-encefalitis en cryptokokkenmeningitis op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die siponimod bevatten dienovereenkomstig aangepast moet worden.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor siponimod is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die siponimod bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.