

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mayzent 0,25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller siponimodfumarat motsvarande 0,25 mg siponimod.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 59,1 mg laktos (som monohydrat) och 0,092 mg sojalecitin.

Mayzent 1 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller siponimodfumarat motsvarande 1 mg siponimod.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 58,3 mg laktos (som monohydrat) och 0,092 mg sojalecitin.

Mayzent 2 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller siponimodfumarat motsvarande 2 mg siponimod.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 57,3 mg laktos (som monohydrat) och 0,092 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Mayzent 0,25 mg filmdragerade tabletter

Ljusröda, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med avfasade kanter, cirka 6,1 mm i diameter, med företagets logotyp på ena sidan och "T" på den andra.

Mayzent 1 mg filmdragerade tabletter

Violett-vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med avfasade kanter, cirka 6,1 mm i diameter, med företagets logotyp på ena sidan och "L" på den andra.

Mayzent 2 mg filmdragerade tabletter

Ljusbula, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med avfasade kanter, cirka 6,1 mm i diameter, med företagets logotyp på ena sidan och "II" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mayzent är avsett för behandling av vuxna patienter med sekundärprogressiv multipel skleros (SPMS) med aktiv sjukdom som visar sig genom skov eller bilddiagnostiska fynd på inflammatorisk aktivitet (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med siponimod ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipel skleros.

Innan behandlingen inleds måste patienterna genotypas för CYP2C9 för bestämning av CYP2C9-metaboliseringsstatus (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Siponimod ska inte användas till patienter med CYP2C9*3*3-genotyp (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Dosering

Initiering av behandling

Behandlingen måste inledas med en upptrappningsförpackning som räcker i 5 dagar. Behandlingen påbörjas med 0,25 mg en gång dagligen dag 1 och 2, följt av en daglig dos om 0,5 mg dag 3; 0,75 mg dag 4 och 1,25 mg dag 5, tills patienten når den ordinerade underhållsdosen siponimod med början dag 6 (se tabell 1).

Under de 6 första behandlingsdagarna ska den rekommenderade dagliga dosen tas en gång dagligen på morgonen, med eller utan mat.

Tabell 1 Dostitrering för att uppnå underhållsdos

Titring	Titreringsdos	Titreringsregim	Dos
Dag 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	TITRERING
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	UNDERHÅLL

¹ Till patienter med genotyp CYP2C9*2*3 eller *1*3 är den rekommenderade underhållsdosen 1 mg en gång dagligen (1 x 1 mg eller 4 x 0,25 mg) (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ytterligare exponering med 0,25 mg på dag 5 äventyrar inte patientsäkerheten.

Underhållsbehandling

Till patienter med genotyp CYP2C9*2*3 eller *1*3 är den rekommenderade underhållsdosen 1 mg (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Rekommenderad underhållsdos av siponimod är 2 mg för alla övriga CYP2C9-genotyper.

Mayzent tas en gång dagligen.

Missad(e) dos(er) under initiering av behandling

Om en titreringsdos missas under de första 6 behandlingsdagarna måste behandlingen initieras på nytt med en ny upptrappningsförpackning.

Missad dos efter dag 6

Om patienten missar en dos ska den ordinerade dosen tas vid nästa planerade tidpunkt. Nästa dos ska inte dubblas.

Återinsättning av underhållsbehandling efter behandlingsavbrott

Om underhållsbehandlingen avbryts i 4 eller fler dagar i följd måste siponimodbehandlingen initieras på nytt med en ny upptrappningsförpackning.

Särskilda populationer

Äldre

Siponimod har inte studerats hos patienter som är 65 år och äldre. Kliniska studier inkluderade patienter upp till 61 års ålder. Siponimod ska användas med försiktighet hos äldre på grund av otillräcklig information om säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på kliniska läkemedelsstudier behöver dosen inte justeras till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Siponimod får inte användas till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh-klass C) (se avsnitt 4.3). Även om dosen inte behöver justeras till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion, ska försiktighet iaktas vid insättning av behandling till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för siponimod hos barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning. Siponimod tas med eller utan mat.

De filmdragerade tablettorna ska sväljas hela med vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller för jordnötter, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Immunbristsyndrom.
- Progressiv multifokal leukoencefalopati eller kryptokockmeningit i anamnesen.
- Aktiva maligniteter.
- Allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh-klass C).
- Patienter som under de senaste 6 månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA), dekomenserad hjärtsvikt (som kräver sjukhusvård) eller New York Heart Association (NYHA) klass III-/IV-hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).
- Patienter med tidigare atrioventrikulärt block (AV-block) grad II/Mobitz typ II eller AV-block grad III eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome), om de inte har en pacemaker (se avsnitt 4.4).
- Patienter homozygota för genotyp CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (långsamma metaboliserare).
- Under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Infektioner

Infektionsrisk

En av siponimods centrala farmakodynamiska effekter är en dosberoende minskning av antalet perifera lymfocyter till 20-30 % av utgångsvärdet. Detta beror på den reversibla sekvestreringen av lymfocyter i lymfvävnad (se avsnitt 5.1).

Siponimods effekter på immunsystemet kan öka risken för infektioner (se avsnitt 4.8).

Innan behandling sätts in ska en nyligen genomförd (dvs. inom de senaste 6 månaderna eller efter utsättning av tidigare behandling) fullständig blodstatus (CBC) finnas tillgänglig. Analyser av CBC rekommenderas också 3 till 4 månader efter behandlingsstart och därefter minst årligen samt vid tecken på infektion. Ett bekräftat absolut lymfocytantal på $<0,2 \times 10^9/l$ ska föranleda dosminskning till 1 mg eftersom siponimod i de kliniska studierna dosreducerades till patienter med absoluta lymfocytantal på $<0,2 \times 10^9/l$. Ett bekräftat absolut lymfocytantal på $<0,2 \times 10^9/l$ hos en patient som redan får siponimod 1 mg ska föranleda uppehåll i siponimodbehandlingen tills värdet återgått till $0,6 \times 10^9/l$, varvid återinsättning av siponimod kan övervägas.

Vid allvarlig aktiv infektion ska behandlingsstarten skjutas upp tills infektionen är hävd. Eftersom kvarstående farmakodynamiska effekter såsom minskning av perifera lymfocyter kan förekomma i upp till 3 till 4 veckor efter utsättning ska man vara vaksam på infektioner under denna period (se avsnittet "Avbryta siponimodbehandling" nedan).

Patienterna ska instrueras att omedelbart rapportera symtom på infektion till läkaren. Effektiva diagnostiska och terapeutiska strategier ska användas till patienter med symtom på infektion under behandling. Vid en allvarlig infektion ska ett uppehåll i behandlingen övervägas.

Fall av kryptokockmeningit har rapporterats med siponimod. Patienter med symtom och tecken som överensstämmer med kryptokockmeningit ska utredas omgående. Ett uppehåll i siponimodbehandlingen ska göras tills kryptokockmeningit har uteslutits. Om kryptokockmeningit diagnostiseras ska lämplig behandling sättas in.

Inga fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats för siponimod i utvecklingsprogrammet, dock har rapporter förekommit med andra S1P-receptormodulatorer. Läkaren ska vara uppmärksam på kliniska symtom eller fynd på magnetresonanstomografi (MRT) som kan tyda på PML. Om PML misstänks ska uppehåll göras i siponimodbehandlingen tills PML har uteslutits.

Herpesvirusinfektion

Fall av herpesvirusinfektion (inklusive fall med av meningit eller meningoencefalit orsakade av varicella zoster-virus [VZV]) har inträffat med siponimod när som helst under behandlingen. Om herpesmeningit eller -meningoencefalit uppträder, ska behandling med siponimod avbrytas och lämplig behandling för respektive infektion ska ges. Patienter som inte har en av läkare bekräftad anamnes på varicella, eller inte har dokumentation på fullständig vaccination mot VZV, ska testas avseende antikroppar mot VZV innan behandling med siponimod inleds (se avsnittet "Vaccination" nedan).

Vaccination

Ett komplett vaccinationsprogram med varicellavaccin rekommenderas till antikroppsnegativa patienter innan behandling med siponimod inleds. Behandlingsstarten ska skjutas upp i 1 månad så att vaccinet hinner få full effekt (se avsnitt 4.8).

Användning av levande försvagade vacciner ska undvikas under tiden patienterna tar siponimod och i 4 veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5).

Andra typer av vacciner kan ha sämre effekt om de ges under siponimodbehandling (se avsnitt 4.5). Behandlingsavbrott 1 vecka före planerad vaccination och i 4 veckor efter vaccination rekommenderas. Om du avslutar siponimodbehandling för vaccinering, bör risken för möjlig återkomst av sjukdomsaktivitet övervägas (se nedan avsnitt "Avbryta siponimodbehandling").

Samtidig behandling med antineoplastiska, immunmodulerande eller immunhämmande läkemedel

Samtidig administrering av antineoplastiska, immunmodulerande eller immunhämmande läkemedel (inkl. kortikosteroider) ska ske med försiktighet på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet vid sådan behandling (se avsnitt 4.5).

Makulaödem

Makulaödem med eller utan synsymtom rapporterades oftare med siponimod (1,8 %) än med placebo (0,2 %) i den kliniska fas III-studien (se avsnitt 4.8). Majoriteten av fallen inträffade under de första 3-4 behandlingsmånaderna. En oftalmologisk undersökning rekommenderas därför 3-4 månader efter behandlingsstarten. Eftersom fall av makulaödem även har förekommit vid långtidsbehandling, ska patienterna rapportera synstörningar som uppträder vid någon tidpunkt under siponimodbehandlingen och en undersökning av ögonbotten, inklusive makula, rekommenderas.

Siponimodbehandling ska inte inledas hos patienter med makulaödem förrän det upphört.

Siponimod ska användas med försiktighet till patienter med anamnes på diabetes mellitus, uveit eller underliggande/samtidig näthinnesjukdom på grund av den potentiellt högre risken för makulaödem (se avsnitt 4.8). I dessa fall rekommenderas oftalmologisk undersökning innan behandlingen sätts in och med jämna mellanrum under behandlingen med siponimod för upptäckt av makulaödem.

Fortsatt behandling med siponimod hos patienter med makulaödem har inte utvärderats. Det rekommenderas att siponimod sätts ut om en patient utvecklar makulaödem. Beslutet om huruvida behandlingen med siponimod ska sättas in på nytt eller inte måste fattas med hänsyn till de potentiella fördelarna och riskerna för den enskilda patienten.

Bradyarytmi

Sänkt hjärtfrekvens

Insättning av siponimodbehandling resulterar i en övergående sänkning av hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.8 och 5.1). Ett titreringschema för att uppnå underhållsdosen dag 6 används därför vid behandlingsstarten (se avsnitt 4.2).

Efter den första titreringsdosen börjar hjärtfrekvensen sjunka inom en timme och sänkningen dag 1 är som störst efter ca 3-4 timmar. Under den fortsatta upptitreringen sjunker hjärtfrekvensen ytterligare de följande dagarna, med maximal sänkning från dag 1 (behandlingsstart) uppnådd dag 5 till 6. Den största dagliga sänkningen efter en dos läkemedel av absolut genomsnittlig hjärtfrekvens uppmätt varje timme ses dag 1, då pulsen sjunker med i genomsnitt 5 till 6 slag per minut. De följande dagarna är sänkningen efter läkemedelsdosen mindre uttalad. Vid fortsatt behandling börjar hjärtfrekvensen öka efter dag 6 och uppnår placebonivåer inom 10 dagar efter behandlingsstarten.

Hjärtfrekvenser under 40 slag per minut sågs sällan. Patienterna som fick bradykardi var i allmänhet asymtomatiska. Ett fåtal patienter fick lätta till måttliga symtom såsom yrsel och icke-kardiell bröstsmärta, vilka gick tillbaka inom 24 timmar utan åtgärd (se avsnitt 4.8). Vid behov kan sänkningen i hjärtfrekvens inducerad av siponimod vändas genom parenterala doser av atropin eller isoprenalin.

Atrioventrikulär överledning

Insättning av siponimodbehandling har associerats med en tillfällig fördröjning av den atrioventrikulära överledningen, som har ett enkelt tidsmässigt samband med den observerade pulssänkningen under dositreringen. Fördröjning av den atrioventrikulära överledningen yttrade sig i de flesta fall som första gradens atrioventrikulärt block (AV-block) (förlängt PR-intervall på EKG). I kliniska studier har andra gradens AV-block, oftast Mobitz typ I (Wenckebach), observerats hos mindre än 1,7 % av patienterna vid tidpunkten för behandlingsstarten. Överledningsrubbningsarna var vanligen övergående, asymtomatiska och gick tillbaka inom 24 timmar utan att behandlingen behövde sättas ut.

Rekommendation för behandlingsinsättning till patienter med vissa befintliga hjärtproblem

Som försiktighetsåtgärd ska patienter med följande hjärtproblem observeras avseende tecken och symtom på bradykardi under 6 timmar efter den första dosen siponimod (se även avsnitt 4.3):

- sinusbradykardi (hjärtfrekvens <55 slag per minut),
- tidigare första eller andra gradens [Mobitz typ 1] AV-block,
- tidigare hjärtinfarkt,
- tidigare hjärtsvikt (patienter med NYHA-klass I och II).

EKG rekommenderas före behandling av dessa patienter samt i slutet av observationsperioden. Om bradyarytmi eller överledningsrelaterade symtom uppkommer efter dosen eller om EKG 6 timmar efter dosen visar ett nytillkommet AV-block av andra graden eller högre, eller QTC \geq 500 ms, ska lämplig behandling sättas in och observationen fortsätta tills symtomen/fyndet har försvunnit. Om farmakologisk behandling krävs, ska övervakningen fortsätta över natten och 6-timmarsövervakningen ska upprepas efter den andra dosen.

På grund av risken för allvarliga rubbningar av hjärtrytmen eller signifikant bradykardi ska siponimod **inte användas** till patienter med:

- symtomatisk bradykardi eller återkommande synkope i anamnesen
- okontrollerad hypertoni
- allvarlig obehandlad sömnapné.

Siponimod ska endast övervägas till dessa patienter om den förväntade nyttan överväger de potentiella riskerna. Kardiolog ska konsulteras innan behandlingen sätts in för beslut om lämplig övervakningsstrategi.

En ingående QT-studie visade inte på någon signifikant direkt QT-förlängande effekt och siponimod associeras inte med någon arytmogen potential relaterad till QT-förlängning. Vid behandlingsstarten kan sänkt hjärtfrekvens och indirekt förlängning av QT-intervallet förekomma under titreringsfasen. Siponimod har inte studerats hos patienter med signifikant förlängt QT-intervall (QTc >500 ms) eller hos patienter som behandlas med läkemedel som förlänger QT-intervallet. Om behandling med siponimod övervägs till patienter som redan har signifikant förlängt QT-intervall eller redan tar QT-förlängande läkemedel med kända arytmogena egenskaper, ska kardiolog konsulteras före behandlingen för beslut om lämplig övervakningsstrategi under behandlingsstarten.

Siponimod har inte studerats hos patienter med arytmier som kräver behandling med antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin, prokainamid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol). Antiarytmika av klass Ia och klass III har associerats med fall av torsades des pointes hos patienter med bradykardi. Eftersom siponimod orsakar sänkt hjärtfrekvens vid behandlingsinsättningen ska siponimod inte användas samtidigt med dessa läkemedel under behandlingsstarten.

Erfarenheterna är begränsade vad gäller patienter som samtidigt behandlas med kalciumkanalblockerare som sänker hjärtfrekvensen (t.ex. verapamil eller diltiazem) eller andra substanser som kan sänka hjärtfrekvensen (t.ex. ivabradin eller digoxin) eftersom dessa läkemedel inte studerades på patienter som fick siponimod i kliniska studier. Samtidig användning av dessa läkemedel under behandlingsstarten kan leda till allvarlig bradykardi och hjärtblock. På grund av den möjliga additiva effekten på hjärtfrekvensen ska siponimod generellt inte sättas in till patienter som redan behandlas med dessa substanser (se avsnitt 4.8). Hos dessa patienter bör behandling med siponimod endast övervägas om de förväntade fördelarna överväger de potentiella riskerna.

Om samtidig behandling med en av ovan nämnda substanser övervägs under behandlingsstarten med siponimod ska kardiolog konsulteras vad gäller byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen eller lämplig övervakning under behandlingsstarten.

Bradyarytmin är mer uttalad när siponimod ges till patienter som behandlas med betablockerare. Innan behandling sätts in ska vilopulsen beaktas hos patienter som står på stabil dos betablockerare. Om vilopulsen är >50 slag per minut under långtidsbehandling med betablockerare kan siponimod sättas in. Om vilopulsen är ≤50 slag per minut ska behandling med betablockerare avbrytas tills utgångsvärdet är >50 slag per minut. Siponimod kan då sättas in och behandlingen med betablockerare kan återupptas när siponimod har titrerats upp till underhållsdosen (se avsnitt 4.5).

Leverfunktion

Aktuella (inom de senaste 6 månaderna) transaminas- och bilirubinvärden ska finnas innan behandling med siponimod sätts in.

I den kliniska fas III-studien sågs alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) som var tre gånger högre än det övre normalvärdet (ULN) hos 5,6 % av patienterna som fick siponimod 2 mg och hos 1,5 % av patienterna som fick placebo (se avsnitt 4.8). I kliniska studier avbröts behandlingen om ökningen var mer än 3-faldig och patienten hade symtom som tydde på leverpåverkan eller om höjningen överskred en femfaldig ökning. I den kliniska fas III-studien uppfyllde 1 % av alla avbrott ett av dessa kriterier.

Leverenzymerna ska kontrolleras hos patienter som får symtom som tyder på leverdysfunktion. Siponimod ska sättas ut om signifikant leverskada bekräftas. Huruvida det är möjligt att återuppta behandlingen beror på om en annan orsak till leverskadan kan fastställas eller ej, och på vilken nytta återupptagen behandling innebär för patienten jämfört med risken för att leverdysfunktionen återkommer.

Även om det inte finns några data som visar att patienter med befintlig leversjukdom löper ökad risk för förhöjda leverfunktionsvärden när de tar siponimod, ska försiktighet iaktas för patienter med anamnes på signifikant leversjukdom.

Kutana neoplasier

Basalcellscancer (BCC) och andra kutana neoplasier, inklusive skivepitelcancer (SCC), har rapporterats hos patienter som får siponimod, särskilt hos patienter med längre behandlingstid (se avsnitt 4.8).

Hudundersökning rekommenderas för alla patienter vid behandlingsstart och därefter var 6:e till 12:e månad med beaktande av klinisk bedömning. Noggranna hudundersökningar bör bibehållas med längre behandlingstid. Patienter ska uppmanas att omedelbart rapportera misstänkta hudförändringar till sin läkare. Patienter som behandlas med siponimod ska uppmanas att vara försiktiga med solexponering utan solskydd. Dessa patienter ska inte samtidigt behandlas med ljusterapi med UVB-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Oväntade neurologiska eller psykiatriska symtom/tecken

Sällsynta fall av posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats när andra modulatorer av svingosin 1-fosfat-(S1P)-receptorn används. Sådana händelser har inte rapporterats för siponimod under utvecklingsprogrammet. Skulle en patient som står på siponimod emellertid få några oväntade neurologiska eller psykiatriska symtom/tecken (t.ex. kognitiva nedsättningar, beteendeförändringar, kortikala synrubbingar eller andra neurologiska kortikala symtom/tecken, eller symtom/tecken som tyder på ökat intrakraniellt tryck) eller accelererad neurologisk nedsättning, ska en fullständig fysisk och neurologisk undersökning utföras snarast och MRT övervägas.

Tidigare behandling med immunsuppressiva eller immunmodulerande läkemedel

Vid byte från annan sjukdomsmodifierande behandling måste halveringstiden och verkningsmekanismen för den andra behandlingen beaktas för att undvika en additiv effekt på immunsystemet och samtidigt minimera risken för reaktivering av sjukdomen. Analys av perifera lymfocyter (CBC) rekommenderas innan siponimod sätts in för att kontrollera att den tidigare behandlingens inverkan på immunsystemet (dvs. cytopeni) har avklingat.

Insättning av siponimod efter alemtuzumab rekommenderas inte på grund av egenskaperna och varaktigheten för alemtuzumabs immunsuppressiva effekter (se beskrivning i läkemedlets produktinformation).

Siponimod kan oftast inledas direkt efter utsättning av betainterferon eller glatirameracetat.

Effekter på blodtrycket

Patienter med hypertoni som inte kunde kontrolleras med läkemedel uteslöts från kliniska studier. Särskild försiktighet krävs om patienter med okontrollerad hypertoni behandlas med siponimod.

Hypertoni var vanligare hos patienter som fick siponimod (12,6 %) än hos patienter som fick placebo (9,0 %) i den kliniska fas III-studien på patienter med sekundärprogressiv multipel skleros. Behandling med siponimod ökade det systoliska och diastoliska blodtrycket redan tidigt efter behandlingsstarten, nådde maximal effekt efter ca 6 månaders behandling (systoliskt 3 mmHg, diastoliskt 1,2 mmHg) och var därefter stabilt. Effekten kvarstod vid fortsatt behandling.

Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet under behandling med siponimod.

CYP2C9-genotyp

Innan behandling med siponimod inleds måste patienterna genotypas för CYP2C9 för bestämning av CYP2C9-metaboliseringsstatus (se avsnitt 4.2). Patienter som är homozygota för CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3-genotyp: cirka 0,3 till 0,4 % av befolkningen) ska inte behandlas med siponimod. När siponimod används till dessa patienter leder det till betydligt högre plasmakoncentrationer av siponimod. Rekommenderad underhållsdos är 1 mg dagligen till patienter med CYP2C9*2*3-genotyp (1,4-1,7 % av befolkningen) och till patienter med *1*3-genotyp (9-12 % av befolkningen) för att undvika högre exponering för siponimod (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Kvinnor i fertil ålder

På grund av risken för fostret är siponimod kontraindicerat under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod. Innan behandlingen påbörjas måste kvinnor i fertil ålder informeras om denna risk för fostret, de måste ha ett negativt graviditetstest och de måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 10 dagar efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Avbryta siponimodbehandling

Sällsynta fall med svåra skov, såsom förnyad sjukdomsaktivitet (rebound), har rapporterats efter utsättning av annan S1P-receptormodulator. Risken för svåra sjukdomsskov efter avbruten behandling med siponimod ska beaktas. Patienterna ska observeras avseende relevanta tecken på vad som kan vara svåra skov eller återfall i högaktiv sjukdom när siponimod sätts ut. Lämplig behandling ska sättas in efter behov.

Efter avbruten behandling med siponimod finns siponimod kvar i blodet i upp till 10 dagar. Om andra läkemedel sätts in under denna tid exponeras patienten samtidigt för siponimod.

Hos majoriteten (90 %) av patienterna med SPMS återgår lymfocyttallet till normalvärdena inom 10 dagar efter avbruten behandling. Det kan dock finnas kvarstående farmakodynamiska effekter, såsom sänkt antal perifera lymfocyter, i upp till 3-4 veckor efter den sista dosen. Om immunsuppressiva medel sätts in under denna tid kan det leda till en additiv effekt på immunsystemet och försiktighet ska därför iaktas i 3 till 4 veckor efter den sista dosen.

Interferens med hematologiska tester

Eftersom siponimod minskar antalet lymfocyter i blodet genom omfördelning i sekundära lymfoida organ, kan inte lymfocyttallet i perifert blod användas för att bedöma status för lymfocytundergrupper hos patienter som behandlas med siponimod. Vid laborietester som använder cirkulerande mononukleära celler krävs större blodvolym på grund av det minskade antalet cirkulerande lymfocyter.

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller sojalecitin. Patienter som är överkänsliga för jordnötter eller soja ska inte ta siponimod (se avsnitt 4.3).

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel

Siponimod har inte studerats i kombination med antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel. Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet under sådan behandling och de närmaste veckorna efter att behandling med något av dessa läkemedel har avbrutits (se avsnitt 4.4).

Insättning av siponimod efter alemtuzumab rekommenderas inte på grund av egenskaperna och varaktigheten för alemtuzumabs immunsuppressiva effekter (se beskrivning i läkemedlets produktinformation), såvida inte fördelarna med behandlingen överväger riskerna för den enskilda patienten (se avsnitt 4.4).

Antiarytmika, QT-förlängande läkemedel, läkemedel som kan minska hjärtfrekvensen

Under behandlingsstarten ska siponimod inte ges samtidigt som antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin eller prokainamid) eller klass III (t.ex. amiodaron eller sotalol), QT-förlängande läkemedel med kända arytmogena egenskaper, kalciumkanalblockerare som minskar hjärtfrekvensen (t.ex. verapamil eller diltiazem) eller andra substanser som kan minska hjärtfrekvensen (t.ex. ivabradin eller digoxin) på grund av den potentiella additiva effekten på hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4). Inga data finns tillgängliga för samtidig användning av dessa läkemedel med siponimod. Samtidig användning av dessa substanser under behandlingsstart kan vara förknippad med svår bradykardi och hjärtblock. På grund av den potentiella additiva effekten på hjärtfrekvensen bör behandling med siponimod i allmänhet inte påbörjas hos patienter som samtidigt behandlas med dessa substanser (se avsnitt 4.4). Om behandling med siponimod övervägs ska kardiolog konsulteras vad gäller byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen eller lämplig övervakning under behandlingsstarten.

Betablockerare

På grund av de additiva hjärtfrekvenssänkande effekterna ska försiktighet iaktas när siponimod sätts in till patienter som får betablockerare (se avsnitt 4.4). Betablockerare kan sättas in till patienter som står på stabil dos siponimod.

Den negativa kronotropa effekten av samtidig administrering av siponimod och propranolol har undersökts i en dedikerad studie av farmakodynamik/säkerhet. Om propranolol läggs till när siponimod har uppnått farmakokinetisk/farmakodynamisk steady state blir de negativa kronotropa effekterna mindre uttalade (mindre än additiv effekt) än om siponimod läggs till när propranolol har uppnått farmakokinetisk/farmakodynamisk steady state (additiv effekt på hjärtfrekvensen).

Vaccination

Användning av levande försvagade vacciner kan medföra risk för infektioner och ska därför undvikas under behandling med siponimod och i upp till 4 veckor efter behandlingen (se avsnitt 4.4).

Vaccination kan vara mindre effektiv under behandling och i upp till 4 veckor efter behandling med siponimod. Vaccinationens effekt anses inte bli försvagad om ett uppehåll görs i siponimodbehandlingen 1 vecka före vaccinationen till 4 veckor efter vaccinationen. I en dedikerad fas I-studie av friska frivilliga visade samtidig behandling med siponimod med influensavaccin eller kortare behandlingssuppehåll (från 10 dagar före till 14 dagar efter vaccination) sämre svarsfrekvens (cirka 15 % till 30 % lägre) jämfört med placebo, medan effekten av en PPV 23-vaccination inte äventyras av samtidig behandling med siponimod (se avsnitt 4.4).

Andra läkemedels potential att påverka siponimods farmakokinetik

Siponimod metaboliseras främst av cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) och i mindre utsträckning av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %). CYP2C9 är ett polymorft enzym och effekten av läkemedelsinteraktioner i närvaro av CYP3A- eller CYP2C9-hämmare eller -inducerare antas vara beroende av CYP2C9-genotypen.

CYP2C9-/CYP3A4-hämmare

På grund av en signifikant ökning av exponeringen för siponimod, rekommenderas inte samtidig användning av siponimod och läkemedel som orsakar måttlig CYP2C9- och måttlig eller stark CYP3A4-hämning. Denna simultana läkemedelsbehandling kan bestå av en måttlig CYP2C9-/CYP3A4-dubbelhämmare (t.ex. flukonazol) eller en måttlig CYP2C9-hämmare i kombination med en separat måttlig eller stark CYP3A4-hämmare.

Samtidig administrering av flukonazol (måttlig dubbel CYP2C9-/CYP3A4-hämmare) 200 mg dagligen vid steady state och en engångsdos av siponimod 4 mg till friska frivilliga med CYP2C9*1*1-genotyp ledde till en fördubbling av arean under kurvan (AUC) för siponimod. Enligt en utvärdering av risken för läkemedelsinteraktioner, utförd med användning av fysiologiskt baserad farmakokinetisk (PBPK) modellering, förväntas som mest en fördubbling av AUC för siponimod för de olika genotyperna med någon typ av CYP3A4- och CYP2C9-hämmare, förutom för patienter med CYP2C9*2*2-genotyp. Patienter med CYP2C9*2*2 kan förväntas få en 2,7-faldig ökning av AUC för siponimod i närvaro av måttliga CYP2C9-/CYP3A4-hämmare.

CYP2C9- och CYP3A4-inducerare

Siponimod kan kombineras med de flesta typer av CYP2C9- och CYP3A4-inducerare. På grund av den förväntade minskningen av siponimodexponeringen ska dock lämpligheten och den möjliga nyttan av behandlingen övervägas när siponimod kombineras med

- starka CYP3A4-/måttliga CYP2C9- dubbla inducerare (t.ex. karbamazepin) eller en måttlig CYP2C9-inducerare i kombination med en separat stark CYP3A4-inducerare hos alla patienter, oavsett genotyp,
- måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. modafinil) eller starka CYP3A4-inducerare hos patienter med genotyp CYP2C9*1*3 eller *2*3.

En signifikant minskad exponering av siponimod (med upp till 76 % respektive 51 %) förväntas under dessa förhållanden enligt bedömning av risken för läkemedelsinteraktion utförd med PBPK-modellering. Samtidig administrering av siponimod 2 mg dagligen under behandling med dagliga doser rifampicin 600 mg (en stark CYP3A4- och måttlig CYP2C9-inducerare) minskade $AUC_{\text{tau,ss}}$ och $C_{\text{max,ss}}$ för siponimod med 57 % respektive 45 % hos personer med CYP2C9*1*1.

Orala preventivmedel

Vid administrering samtidigt med siponimod sågs inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetik eller farmakodynamik för ett kombinationspreparat med etinylestradiol och levonorgestrel. Effekten av det studerade orala preventivmedlet kvarstod därmed under siponimodbehandling.

Inga interaktionsstudier har utförts med orala preventivmedel som innehåller andra progestagener. Siponimod förväntas dock inte påverka effekten av orala preventivmedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos kvinnor

Siponimod är kontraindicerat hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.3). Därför måste ett negativt graviditetstest finnas tillgängligt innan behandling påbörjas hos kvinnor i fertil ålder och information ska ges om den allvarliga risk för fostret som läkemedlet kan utgöra. Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst tio dagar efter den sista dosen av siponimod (se avsnitt 4.4).

Specifika åtgärder ingår också i informationspaketet för läkare. Dessa åtgärder måste genomföras innan siponimod ordineras till kvinnliga patienter och under behandling.

Vid stopp av siponimodbehandling för planering av graviditet bör eventuell återkomst av sjukdomsaktivitet tas i beaktande (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av siponimod till gravida kvinnor. Djurstudier har visat siponimodinducerad embryotoxicitet och fostertoxicitet hos råttor och kanin samt teratogenicitet hos råttor, såsom embryofetal död och skeletala eller visceral missbildningar vid exponeringsnivåer som är jämförbara med människors exponering vid den dagliga dosen på 2 mg (se avsnitt 5.3). Dessutom indikerade klinisk erfarenhet av en annan sfingosin 1-fosfatreceptormodulator en tvåfaldigt högre risk för större medfödda missbildningar vid administrering under graviditet jämfört med den observerade frekvensen i den allmänna befolkningen.

Följaktligen är siponimod kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Behandling med siponimod ska avbrytas 10 dagar före en planerad graviditet (se avsnitt 4.4). Om en kvinna blir gravid under behandlingen måste siponimod sättas ut. Medicinsk rådgivning bör ges om risken för skadliga effekter på fostret i samband med behandling, och ultraljudsundersökningar ska utföras.

Amning

Det är okänt om siponimod eller dess viktigaste metaboliter utsöndras i bröstmjölken. Siponimod och dess metaboliter utsöndras i mjölken hos råttor. Siponimod ska inte användas under amning.

Fertilitet

Siponimods effekt på fertiliteten hos människa har inte undersökts. Siponimod hade ingen effekt på hanrättors eller apors könsorgan eller på fertilitetsparametrar hos råttor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Siponimod har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan dock ibland förekomma i början av siponimodbehandlingen. Därför bör patienterna inte framföra fordon eller använda maskiner under den första dagen av behandlingsstart med siponimod (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är huvudvärk (15 %) och hypertoni (12,6 %).

Tabell över biverkningar

Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den vanligaste biverkningen först. Frekvenskategorin för varje biverkning baseras på följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2 Tabell över biverkningar

Infektioner och infestationer	
Vanliga	Herpes zoster
Ingen känd frekvens	Kryptokockmeningit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Vanliga	Melanocytnevus Basalcellscancer
Mindre vanliga	Skivepitelcancer
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Lymfopeni
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Yrsel Krampanfall Tremor
Ögon	
Vanliga	Makulaödem
Hjärtat	
Vanliga	Bradykardi Atrioventrikulärt block (första och andra graden)
Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypertoni
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående Diarré
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Smärta i extremiteterna
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Perifert ödem Asteni
Undersökningar	
Mycket vanliga	Förhöjda leverfunktionsvärden
Vanliga	Försämrat lungfunktionstest

Beskrivning av ett urval biverkningar

Infektioner

I den kliniska fas III-studien på patienter med SPMS var den totala infektionsfrekvensen jämförbar mellan patienter som fick siponimod och patienter som fick placebo (49 % respektive 49,1 %). En ökad frekvens av herpes zoster-infektioner rapporterades dock med siponimod (2,5 %) jämfört med placebo (0,7 %).

Fall av meningit eller meningoencefalit orsakad av varicella zoster-virus har inträffat med siponimod när som helst under behandlingen. Fall av kryptokockmeningit (CM) har också rapporterats för siponimod (se avsnitt 4.4).

Makulaödem

Makulaödem rapporterades oftare hos patienter som fick siponimod (1,8 %) än hos patienter som fick placebo (0,2 %). De flesta fallen inträffade inom 3 till 4 månader efter behandlingsstarten med siponimod, men fall rapporterades även hos patienter som behandlats med siponimod i mer än 6 månader (se avsnitt 4.4). Några patienter fick dimsyn eller försämrad synskärpa men andra var asymtomatiska och diagnostiserades vid rutinmässig oftalmologisk undersökning. Oftast förbättrades makulaödemet eller gick spontant tillbaka när behandlingen avbröts. Risken för återfall om behandlingen sätts in på nytt har inte utvärderats.

Bradyarytmi

Insättning av siponimod leder till en övergående sänkning av hjärtfrekvensen och kan även vara förenad med fördröjd atrioventrikulär överledning (se avsnitt 4.4). Bradykardi rapporterades hos 6,2 % av patienterna som behandlades med siponimod jämfört med hos 3,1 % på placebo. AV-block inträffade hos 1,7 % av patienterna som behandlades med siponimod och hos 0,7 % på placebo (se avsnitt 4.4).

Den största sänkningen av hjärtfrekvensen ses inom de första 6 timmarna efter dosen.

En övergående dosberoende minskning av hjärtfrekvensen observerades i början av behandlingen med en plåtå vid doser ≥ 5 mg. Bradyarytmi (AV-block och sinusarrest) sågs med högre incidens under siponimodbehandling än med placebo.

De flesta fall av AV-block och sinusarrest inträffade vid högre dos än den terapeutiska på 2 mg, med betydligt högre incidens utan dostitrering än med dostitrering.

Den sänkning av hjärtfrekvensen som induceras av siponimod kan reverseras med atropin eller isoprenalin.

Leverfunktionsprover

Förhöjda leverenzym (oftast ALAT-ökning) har rapporterats hos MS-patienter som behandlas med siponimod. I fas III-studier på patienter med SPMS sågs höjda leverfunktionsvärden oftare hos patienter som fick siponimod (11,3 %) än hos patienter som fick placebo (3,1 %), oftast i form av förhöjda levertransaminaser (ALAT/ASAT), och GGT. De flesta ökningarna inträffade inom 6 månader efter behandlingsstarten. ALAT-värdena återgick till de normala inom cirka 1 månad efter utsättning av siponimod (se avsnitt 4.4).

Blodtryck

Hypertoni var vanligare hos de patienter som fick siponimod (12,6 %) än hos dem som fick placebo (9,0 %) i den kliniska fas III-studien på patienter med SPMS. Behandling med siponimod ökade det systoliska och diastoliska blodtrycket redan tidigt efter behandlingsstarten, nådde maximal effekt efter ca 6 månaders behandling (systoliskt 3 mmHg, diastoliskt 1,2 mmHg) och var därefter stabilt. Effekten kvarstod vid fortsatt behandling.

Krampanfall

Krampanfall rapporterades hos 1,7 % av patienterna som fick siponimod och hos 0,4 % av dem som fick placebo i den kliniska fas III-studien på patienter med SPMS.

Effekter på andningsvägarna

Mindre sänkning av forcerad expiratorisk volym under 1 sekund (FEV₁) och av lungdiffusionskapacitet för kolmonoxid (DLCO) observerades med siponimodbehandling. Efter 3 och 6 månaders behandling i den kliniska fas III-studien på patienter med SPMS var den genomsnittliga förändringen från behandlingsstart i FEV₁ i siponimodgruppen -0,1 l vid varje tidpunkt, medan ingen förändring observerades i placebogruppen. Dessa observationer var något högre (ungefär 0,15 l genomsnittlig förändring från behandlingsstart i FEV₁) hos patienter med andningsstörningar såsom kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller astma som behandlades med siponimod. Denna minskning ledde inte till några kliniskt signifikanta biverkningar vid långtidsbehandling och var inte förenad med fler rapporter om hosta eller dyspné (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Hos friska försökspersoner var den högsta tolererade engångsdosen 25 mg baserat på uppkomsten av symtomatisk bradykardi efter engångsdoser om 75 mg. Ett fåtal försökspersoner fick av misstag doser på upp till 200 mg dagligen i 3 till 4 dagar vilket ledde till asymtomatiska, lätta till måttliga och övergående ökning av leverfunktionsvärdena.

En patient (med depression i anamnesen) som tog 84 mg siponimod fick lätt förhöjda levertransaminaser.

Om överdosen är den första exponeringen för siponimod eller om den inträffar under titreringsfasen är det viktigt att observera patienten avseende tecken och symtom på bradykardi, eventuellt med observation över natten. Regelbunden mätning av puls och blodtryck krävs och EKG ska tas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Det finns ingen specifik antidot mot siponimod. Varken dialys eller plasmabyte skulle leda till en meningsfull eliminering av siponimod från kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA42

Verkningsmekanism

Siponimod är en modulator av sfingosin 1-fosfat-(S1P)-receptorn. Siponimod binder selektivt till två av fem G-proteinkopplade receptorer (GPCR) för S1P, kallade S1P1 och S1P5. Genom att verka som en funktionell antagonist på S1P1-receptorer på lymfocyter förhindrar siponimod utträdet från lymfkörtlarna. Detta minskar återcirkulationen av T-celler till centrala nervsystemet (CNS) och begränsar central inflammation.

Farmakodynamisk effekt

Minskat antal lymfocyter i perifert blod

Siponimod inducerar en dosberoende minskning av antalet lymfocyter i perifert blod inom 6 timmar efter den första dosen på grund av reversibel sekvestrering av lymfocyter i lymfoid vävnad.

Vid fortsatt daglig dosering fortsätter antalet lymfocyter att minska och når ett lägsta medianvärde (90 % CI) på cirka 0,560 (0,271-1,08) celler/nl hos en typisk CYP2C9*1*1 eller *1*2 icke-japansk SPMS-patient, vilket motsvarar 20-30 % av utgångsvärdet. De låga lymfocytalen kvarstår vid daglig dosering.

Hos den övervägande majoriteten (90 %) av patienterna med SPMS återgår lymfocyttalet till normalvärdena inom 10 dagar efter avbruten behandling. Efter avbruten siponimodbehandling kan en minskande effekt på antalet perifera lymfocyter kvarstå i upp till 3-4 veckor efter den sista dosen.

Hjärtfrekvens och hjärtrytm

Siponimod orsakar en övergående sänkning av hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning vid behandlingsstarten (se avsnitt 4.4 och 4.8). Mekanismen är kopplad till aktivering av G-proteinkopplade inåtriktade kaliumkanaler (GIRK) via S1P1-receptorstimulering som leder till cellulär hyperpolarisering och minskad excitabilitet. På grund av dess funktionella antagonism vid S1P1-receptorerna minskar den initiala titreringen av siponimod successivt GIRK-kanalernas känslighet tills underhållsdosen har uppnåtts.

QT-förlängande potential

Effekterna av terapeutiska (2 mg) och supratherapeutiska (10 mg) doser siponimod på hjärtats repolarisering har undersökts i en ingående QT-studie. Resultaten tyder inte på att siponimod har någon arytmogen potential kopplad till QT-förlängning. Siponimod ökade placebokorrigerad, utgångsjusterad QTcF ($\Delta\Delta$ QTcF) med mer än 5 ms, med en högsta genomsnittlig effekt på 7,8 ms (2 mg) respektive 7,2 ms (10 mg) 3 timmar efter dosen. Det övre gränsvärdet för ensidigt 95 % CI för $\Delta\Delta$ QTcF vid samtliga tidpunkter låg hela tiden under 10 ms. Kategorisk analys visade inte på några behandlingsorsakade QTc-värden över 480 ms, inga QTc-ökningar från behandlingsstart på mer än 60 ms och inget korrigerat eller ej korrigerat QT/QTc-värde som översteg 500 ms.

Lungfunktion

Behandling med siponimod i engångsdoser eller multipla doser i 28 dagar är inte förenat med kliniskt relevanta öknings av luftvägsmotståndet uppmätt som forcerad expiratorisk volym under 1 sekund (FEV₁) och forcerat expiratoriskt flöde (FEF) under utandning av 25 till 75 % av forcerad vitalkapacitet (FEF_{25-75 %}). En lätt trend mot reducerad FEV₁ sågs vid icke-terapeutiska engångsdoser (>10 mg). Multipla doser siponimod var förenat med lätta till måttliga förändringar av FEV₁ och FEF_{25-75 %}, som var oberoende av dos och tidpunkt på dygnet och inte kopplade till kliniska tecken på ökat luftvägsmotstånd.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av siponimod har undersökts i en fas III-studie där patienter med SPMS fick dagliga engångsdoser om 2 mg.

Studie A2304 (EXPAND) vid SPMS

Studie A2304 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad händelse- och uppföljningsstyrd fas III-studie på patienter med SPMS, som hade dokumenterad evidens på progression under de senaste 2 åren utan skov eller oberoende av skov, ingen evidens på skov under 3 månader närmast före inskrivning i studien och vars medianpoäng på Expanded Disability Status Scale (EDSS) var 3,0 till 6,5 vid inträdet i studien. Medianpoäng på EDSS var 6,0 vid studiestart. Patienter över 61 års ålder ingick inte. Avseende sjukdomsaktivitet kan fynd som är kännetecknande för inflammatorisk aktivitet, även vid SPMS, vara skov- eller bildiagnostikrelaterade (dvs. kontrastladdade T1-lesioner och/eller aktiva [nya eller förstora] T2-lesioner).

Patienterna randomiserades 2:1 till dagliga engångsdoser av antingen siponimod 2 mg eller placebo. Kliniska utvärderingar utfördes vid screening, var 3:e månad och när ett skov inträffade. MRT utfördes vid screening och var 12:e månad.

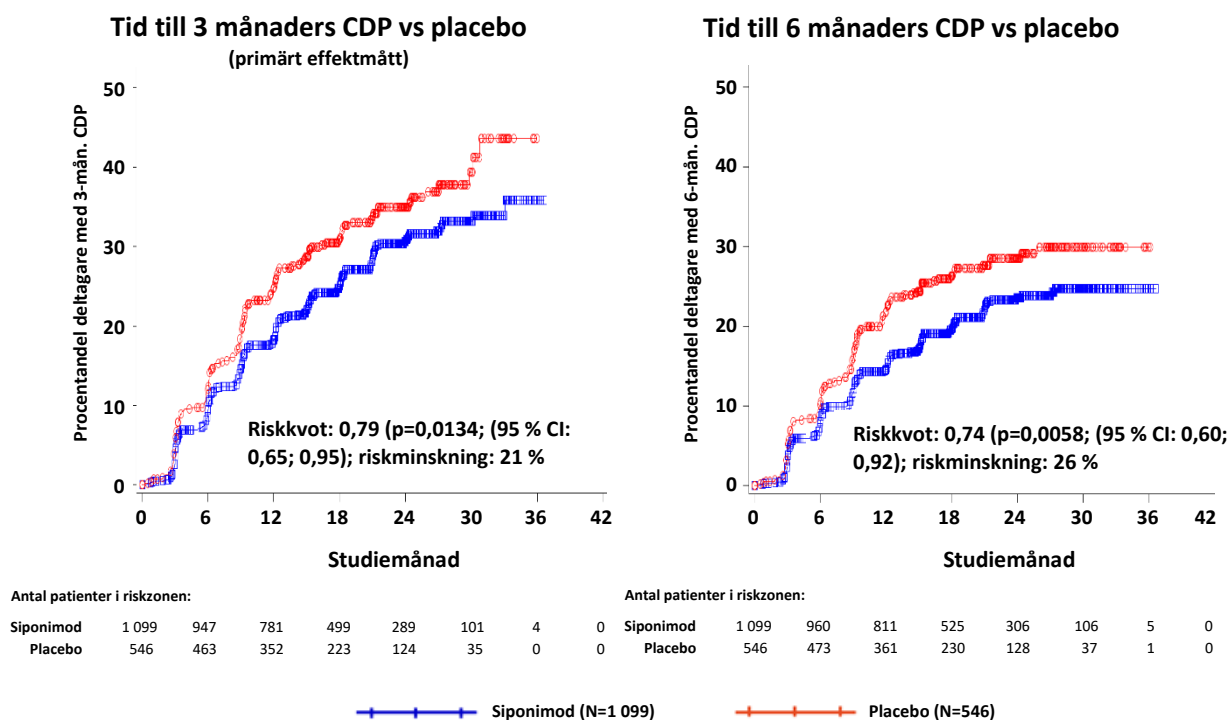
Primärt effektmått i studien var tid till 3 månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning (CDP), fastställt som en ökning av EDSS från behandlingsstart på minst 1 poäng (0,5 poäng för patienter vars EDSS vid behandlingsstart var 5,5 eller mer), som kvarstod i 3 månader. Sekundära huvudeffektmått var tid till 3 månaders bekräftad försämring på minst 20 % från behandlingsstart avseende 25-fots gångtest (T25W) och förändring från behandlingsstart av volymen T2-lesioner. Andra sekundära effektmått var tid till 6 månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning (CDP), procentuell förändring av hjärnvolumen samt mått på inflammatorisk sjukdomsaktivitet (annualiserad skovfrekvens, MRT-lesioner). Förändring av kognitiv bearbetningshastighet på Symbol Digit Modality Test var ett explorativt effektmått.

Studiens längd varierade mellan patienterna (mediantiden var 21 månader, intervall: 1 dag till 37 månader).

I studien randomiserades 1 651 patienter till antingen siponimod 2 mg (N=1 105) eller placebo (N=546). 82 % av patienterna som fick siponimod och 78 % av patienterna som fick placebo genomförde hela studien. Medianåldern var 49 år, mediantid för sjukdomsduration var 16 år och medianvärde för EDSS-poäng vid studiestarten var 6,0. 64 % av patienterna hade inte haft några skov under 2 år närmast före studiestarten och 76 % hade inga gadolinium-(Gd-)förstärkta lesioner på MRT utförd vid behandlingsstart. 78 % av patienterna hade tidigare fått behandling för sin MS.

Tid till debut för 3 månaders och 6 månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning, CDP var signifikant längre med siponimod. Risken för 3 månaders CDP var 21 % lägre med Mayzent än med placebo (riskkvot [HR] 0,79; p=0,0134) och risken för 6 månaders CDP med Mayzent var 26 % lägre än med placebo (HR 0,74; p=0,0058).

Figur 1 Patienter med 3 och 6 månaders CDP baserat på Kaplan-Meier-kurvor för EDSS (full analysis set, studie A2304)



Tabell 3 Kliniska resultat och MRT-resultat i studie A2304

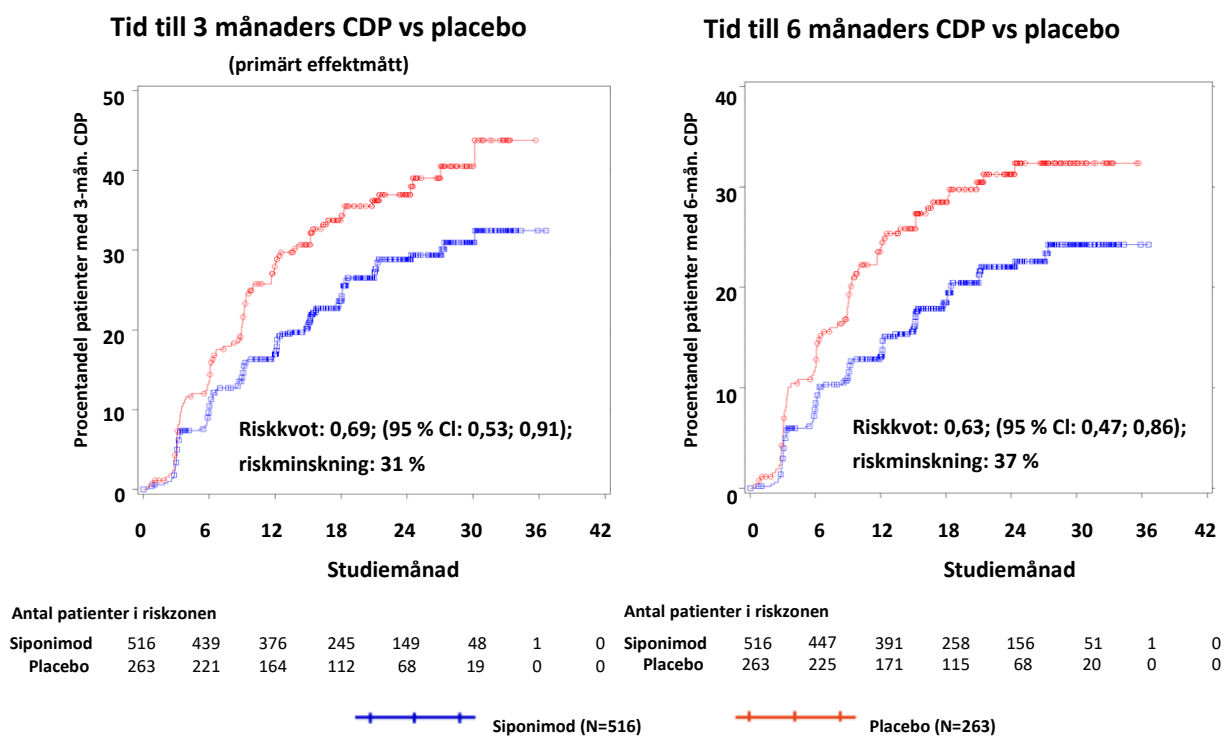
Effektmått	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1 099)	Placebo (n=546)
Kliniska effektmått		
Primärt effektmått: Andelen patienter med 3 månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning (primärt effektmått)	26,3 %	31,7 %
Riskminskning ¹	21 % (p=0,0134)	
Andelen patienter med 3 månaders bekräftad 20 % ökning av tiden för 25-fotsgångstest	39,7 %	41,4 %
Riskminskning ¹	6 % (p=0,4398)	
Andelen patienter med 6 månaders bekräftad progression av funktionsnedsättning	19,9 %	25,5 %
Riskminskning ¹	26 % [(p=0,0058)] ⁶	
Annualiserad skovfrekvens (ARR)	0,071	0,152
Riskminskning ²	55 % [(p<0,0001)] ⁶	
MRT-effektmått		
Förändring från behandlingsstart av volymen (mm ³) T2-lesioner ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Skillnad i volymen T2-lesioner	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
Procentuell förändring av hjärnvolumen från behandlingsstart (95 % CI) ³	-0,497 %	-0,649 %
Skillnad i procentuell förändring av hjärnvolumen	0,152 % [(p=0,0002)] ⁶	
Genomsnittligt totalt antal Gd-förstärkta T1-viktade lesioner (95 % CI) ³	0,081	0,596
Riskminskning	86 % [(p<0,0001)] ⁶	
Andelen patienter med 4 poängs försämring på Symbol Digit Modality Test ⁵	16,0 %	20,9 %
Riskminskning ¹	25 % [(p=0,0163)] ⁶	
¹	Enligt Cox-modellering för tid till progression	
²	Enligt en modell för skov	
³	Genomsnitt till och med månad 12 och månad 24	
⁴	Till månad 24	
⁵	Bekräftad vid 6 månader	
⁶	[Nominellt p-värde för effektmått som inte ingår i hierarkisk testning och inte justerat för multiplicitet]	
⁷	Ej bekräftande p-värde; hierarkiska testförfarandet avslutades innan effektmåttet nås	

Resultaten från studien visade på en varierande men konsekvent förekommande riskminskning vad gäller tiden till 3 månaders och 6 månaders CDP med siponimod i jämförelse med placebo i undergrupper baserade på kön, ålder, skov före studien, sjukdomsaktivitet på MRT vid behandlingsstart, sjukdomens varaktighet och funktionsnedsättning vid behandlingsstart.

I undergruppen av patienter (n=779) med aktiv sjukdom (definierad som patienter med skov under de två åren före studien och/eller närvaron av Gd-förstärkande T1-lesioner vid studiestart) var karakteristiken vid studiestart lik den totala populationen. Medianåldern var 47 år, mediantid för sjukdomsduration var 15 år och medianvärde för EDSS-poäng vid studiestarten var 6,0.

Tid till debut för 3 månaders och 6 månaders CDP var signifikant längre hos siponimodbehandlade patienter med aktiv sjukdom, med 31 % jämfört med placebo (riskkvot [HR] 0,69; 95 % CI: 0,53; 0,91) respektive med 37 % jämfört med placebo (HR 0,63; 95 % CI: 0,47; 0,86). Annualiserade skovfrekvensen (ARR) minskade med 46 % (ARR-förhållande 0,54; 95 % CI: 0,39; 0,77) jämfört med placebo. Den relativa riskminskningen av det kumulativa antalet Gd-förbättrade T1-viktade lesioner under 24 månader var 85 % (riskförhållande 0,155; 95% CI: 0,104; 0,231) jämfört med placebo. Skillnaderna i T2-lesionsvolymförändring och i procent av hjärnvolymförändring (medelvärde under månaderna 12 och 24) jämfört med placebo var 1 163 mm³ (95 % CI: 1 484; 843 mm³) respektive 0,141 % (95% CI: 0,020; 0,261 %).

Figur 2 Patienter med 3 och 6 månaders CDP baserat på Kaplan-Meier-kurvor för EDSS – Undergrupp med aktiv SPMS (full analysis set, studie A2304)



I undergruppen av patienter (n=827) utan tecken och symtom på sjukdomsaktivitet (definierad som patienter med skov under de två åren före studien och/eller närvaron av Gd-förstärkande T1-lesioner vid studiestart), var effekterna på 3-månaders och 6-månaders CDP små (riskminskningen var 7 % respektive 13 %).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för siponimod för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av multipel skleros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tid (T_{max}) för att nå maximal plasmakoncentration (C_{max}) efter multipla perorala administrering av siponimod är cirka 4 timmar (intervall: 2 till 12 timmar). Siponimod absorberas i hög utsträckning ($\geq 70\%$, baserat på mängden radioaktivitet utsöndrad i urinen och mängden metaboliter i feces extrapolerat till oändligheten). Absolut oral biotillgänglighet för siponimod är cirka 84 %. När 2 mg siponimod gavs en gång dagligen i 10 dagar sågs en genomsnittlig C_{max} på 30,4 ng/ml och genomsnittlig AUC_{tau} på 558 ng*tim/ml på dag 10. Steady state uppnåddes efter cirka 6 dagar med multipla dagliga engångsdoser av siponimod.

Trots en fördröjning av T_{max} till 8 timmar efter en engångsdos, påverkade inte födointag den systemiska exponeringen för siponimod (C_{max} och AUC). Siponimod kan därför tas utan hänsyn till måltider (se avsnitt 4.2).

Distribution

Siponimod distribueras till kroppens vävnader med en måttlig genomsnittlig distributionsvolym på 124 liter. Siponimodfraktionen i plasma hos människa är 68 %. Siponimod passerar snabbt blod-hjärnbarriären. Proteinbindningsgraden för siponimod är $>99,9\%$ hos friska försökspersoner och hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Metabolism

Siponimod genomgår omfattande metabolisering, främst av cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) och i mindre utsträckning av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %).

Den farmakologiska aktiviteten hos de viktigaste metaboliterna M3 och M17 förväntas inte bidra till den kliniska effekten eller säkerheten med siponimod hos människa.

In vitro-studier tyder på att siponimod och dess viktigare systemiska metaboliter M3 och M17 inte orsakar några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner i den terapeutiska dosen om 2 mg en gång dagligen för alla de CYP-enzymerna och transportproteiner som studerats, och att någon klinisk utredning inte behöver göras.

CYP2C9 är polymorft och genotypen påverkar i vilken omfattning respektive oxidativ metaboliseringsväg svarar för den totala elimineringen. PBPK-modellering visar på en differentiell CYP2C9-genotypsberoende hämning och induktion av CYP3A4-vägarna. Med minskad metabol CYP2C9-aktivitet hos respektive genotyp förväntas en större effekt på exponeringen av siponimod av läkemedel som påverkar CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

Eliminering

En skenbar systemisk clearance (CL/F) på 3,11 l/h har beräknats hos MS-patienter. Den skenbara halveringstiden i elimineringsfasen för siponimod är cirka 30 timmar.

Siponimod elimineras från systemcirkulationen främst genom metabolism och efterföljande utsöndring via galla och feces. Oförändrat siponimod återfanns inte i urin.

Linjäritet

Siponimodkoncentrationen ökar på ett skenbart dosberoende sätt efter multipla dagliga engångsdoser siponimod på 0,3 mg till 20 mg.

Plasmakoncentrationer vid steady state uppnås efter cirka 6 dagar med dagliga engångsdoser. Steady state-nivåerna är cirka 2 till 3 gånger högre än efter den initiala dosen. Upptitrering används för att nå den kliniskt terapeutiska dosen på 2 mg siponimod efter 6 dagar. Ytterligare 4 dagar med behandling behövs för att nå steady state-plasmakoncentrationer.

Karaktäristika i specifika grupper eller speciella populationer

CYP2C9-genotyp

CYP2C9-genotypen påverkar CL/F för siponimod. Två populationsfarmakokinetiska analyser visade att personer med CYP2C9*1*1 eller *1*2 är ultrasnabba metaboliserare, personer med *2*2 och *1*3 är snabba metaboliserare och personer med *2*3 och *3*3 är långsamma metaboliserare. Jämfört med personer med CYP2C9*1*1 har individer med genotyperna CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 och *3*3 20 %, 35-38 %, 45-48 % respektive 74 % lägre CL/F-värden. Exponeringen av siponimod är därför cirka 25 %, 61 %, 91 % respektive 284 % högre hos personer med CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 respektive *3*3, jämfört med hos personer med *1*1 (se tabell 4) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Det finns andra mindre frekventa förekommande polymorfismer för CYP2C9. Farmakokinetiken för siponimod har inte utvärderats hos sådana patienter. Vissa polymorfismer såsom *5, *6, *8 och *11 är associerade med minskad eller förlust av enzymfunktion. Det uppskattas att CYP2C9 *5, *6, *8 och *11-alleler har en kombinerad frekvens på ungefär 10 % i populationer med afrikanska anor, 2 % hos latinamerikaner och <0,4 % hos kaukasier och asiater.

Tabell 4 Effekten av CYP2C9-genotyp på CL/F och systemisk exponering för siponimod

CYP2C9-genotyp	Frekvens hos kaukasier	Beräknad CL/F (l/h)	% av CYP2C9*1*1 CL/F	% exponeringsökning jämfört med CYP2C9*1*1
Ultrasnabba metaboliserare				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Snabba metaboliserare				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Långsamma metaboliserare				
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

Äldre

Resultat av populationsfarmakokinetiska studier tyder på att dosen inte behöver justeras för äldre patienter (65 år och äldre). Inga patienter över 61 års ålder deltog i kliniska studier. Siponimod ska användas med försiktighet hos äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Kön

Resultat från populationsfarmakokinetik antyder att könsbaserad dosjustering inte är nödvändig.

Ras/etnicitet

De farmakokinetiska parametrarna vid engångsdosering skilde sig inte åt mellan japanska och kaukasiska friska försökspersoner, vilket tyder på att etnicitet inte påverkar siponimods farmakokinetik.

Nedsatt njurfunktion

Siponimoddosen behöver inte justeras till patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Genomsnittlig halveringstid och C_{\max} för siponimod (totalt och obundet) var jämförbar mellan försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner. AUC-värdena för totalt och obundet läkemedel var endast lätt förhöjda (med 23 till 33 %) jämfört med hos friska försökspersoner. Effekterna av terminal njursjukdom eller hemodialys på siponimods farmakokinetik har inte studerats. På grund av siponimods höga plasmaproteinbindning (>99,9 %) förväntas inte hemodialys förändra koncentrationen av totalt och obundet siponimod och inga dosjusteringar förväntas vara nödvändiga på grund av detta.

Nedsatt leverfunktion

Siponimod får inte användas till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Siponimoddosen behöver inte justeras till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. AUC för farmakokinetiken för obundet siponimod är 15 % respektive 50 % högre hos personer med måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion i jämförelse med hos friska personer, för den studerade dosen på 0,25 mg. Genomsnittlig halveringstid för siponimod var oförändrad vid nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier vid upprepad dos på mus, råtta och apa påverkade siponimod markant lymfsystemet (lymfopeni, lymfoid atrofi och reducerat antikroppssvar), vilket överensstämmer med dess primära farmakologiska aktivitet vid S1P1-receptorer (se avsnitt 5.1).

Dosbegränsande toxicitet hos djurarterna var nefrotoxicitet hos mus, viktutveckling hos råtta samt CNS- och gastrointestinala effekter hos apa. De viktigaste organen med biverkningar på gnagare, var lungor, lever, sköldkörtel, njure och uterus/vagina. Hos apa sågs effekter på muskulatur och hud dessutom. Dessa toxiciteter utvecklades vid mer än 30 gånger högre systemiska siponimodnivåer än den AUC-baserade exponeringen för människor vid underhållsdosen 2 mg/dag.

Siponimod utövade ingen fototoxisk eller beroendepotential, och var inte gentoxiskt *in vitro* och *in vivo*.

Karcinogenicitet

I karcinogenicitetsundersökningar inducerade siponimod lymfom, hemangiom och hemangiosarkom hos mus, medan follikulärt adenom och karcinom i sköldkörteln identifierades hos hanråtta. Dessa tumörfynd betraktades antingen som musspecifika eller kan hänföras till metabola leveranpassningar hos de särskilt känsliga råttarterna och är av tvivelaktig relevans för människa.

Fertilitet och reproduktionstoxicitet

Siponimod hade ingen effekt på han- eller hondjurs fertilitet hos råtta upp till den högsta testade dosen, vilket motsvarar en ca 19-faldig säkerhetsmarginal i förhållande till den systemiska exponeringen hos människa (AUC) vid en daglig dos om 2 mg.

Det är känt att receptorn som påverkas av siponimod (sfingosin 1-fosfatreceptor) är involverad i vaskulärbildning under embryogenes.

I studier av embryofetal utveckling som utförts i råtta och kanin, inducerade siponimod embryotoxiska effekter i frånvaro av toxicitet hos modern. Hos båda arterna ökade prenatal dödlighet. Detta medan det hos råtta observerades ett större antal foster med yttre, skelett- och visceral missbildningar (t.ex. kluven gom och missformade nyckelben, hjärtförstoring och ödem) observerades hos kaninfoster övervägande skelett- och visceral variationer.

I den prenatala och postnatala utvecklingsstudien som utfördes på råtta var det ett ökat antal döda (dödfödda eller hittade döda före postnatal dag 4) och missbildade foster (hanfoster med urogenitala missbildningar och/eller minskat anogenitalt avstånd; foster av båda könen med ödem, svullet mjukt kranium eller böjda bakben).

Exponeringsnivåerna (AUC) vid respektive NOAEL för embryofetal (råtta och kanin) och pre- och postnatal (råtta) utveckling var under den humana systemiska exponeringen (AUC) vid en daglig dos på 2 mg och följaktligen finns ingen säkerhetsmarginal.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mayzent 0,25 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Glyceroldibehenat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Tablettdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Talk
Sojalecitin
Xantangummi

Mayzent 1 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Glyceroldibehenat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Tablettdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Talk
Sojalecitin
Xantangummi

Mayzent 2 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Glyceroldibehenat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Tablettdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Talk
Sojalecitin
Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Mayzent 0,25 mg filmdragerade tabletter

Upptrappningsförpackningar med 12 filmdragerade tabletter i PA/alu/PVC/alu-blisters i plånboksförpackning.
Förpackningar med 84 eller 120 filmdragerade tabletter i PA/alu/PVC/alu-blisters.

Mayzent 1 mg filmdragerade tabletter

Förpackningar med 28 eller 98 filmdragerade tabletter i PA/alu/PVC/alu-blisters.

Mayzent 2 mg filmdragerade tabletter

Förpackningar med 14, 28 eller 98 filmdragerade tabletter i PA/alu/PVC/alu-blisters.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mayzent 0,25 mg filmdragerade tabletter

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

Mayzent 1 mg filmdragerade tabletter

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

Mayzent 2 mg filmdragerade tabletter

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

13 januari 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Mayzent i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionskanaler och andra aspekter av programmet, med behörig nationell myndighet (NCA).

MAH ska se till i varje medlemsstat (MS) där Mayzent marknadsförs, att alla läkare som avser att förskriva Mayzent förses med ett uppdaterat informationspaket för läkare, innehållande:

- Produktresumé (SmPC);
- Läkarens checklista att överväga innan förskrivning av Mayzent;
- Guiden för patient/vårdnadshavare, som ska ges till alla patienter;
- Graviditetsspecifikt patientpåminnelsekort, som ska ges till kvinnor i fertil ålder.

Läkarens checklista

Läkarens checklista ska innehålla följande information:

- Potentiella säkerhetseffekter på lång sikt hos dåliga CYP2C9-metaboliserare:
 - Utför genotypning för CYP2C9 innan behandlingsstart för att bestämma underhållsdosen av siponimod. Testet kräver ett DNA-prov som erhålls via blod eller saliv (topsning buckalt). Testet identifierar två varianter av alleler för CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) och CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Båda är enstaka nukleotidpolymorfismer. Denna genotypning kan utföras med hjälp av en Sanger-sekvenseringsmetod eller PCR-baserade analysmetoder. För ytterligare förklaringar hänvisas till ditt lokala laboratorium.
 - Förskriv inte siponimod till patienter som är homozygota för CYP2C9*3*3.
 - Justera underhållsdosen till 1 mg hos patienter med CYP2C9*2*3- eller *1*3-genotyper.
- Bradyarytmi (inklusive ledningsdefekter) under behandlingsstart:
 - Inled behandlingen med en upptrappningsförpackning som varar i 5 dagar. Börja behandlingen med 0,25 mg på dag 1, upptitrerad till underhållsdosen på 2 mg eller 1 mg på dag 6 baserat på CYP2C9-metaboliseringsstatus.
 - Om en dositering missas på en dag under de första 6 dagarnas behandling, måste behandlingen åter initieras med en ny upptrappningsförpackning.
 - Om underhållsdosen avbryts i 4 eller fler på varandra följande dagliga doser, måste behandlingen åter initieras med en ny upptrappningsförpackning.
 - Övervakningskrav vid behandlingsstart:
 - Innan behandlingen påbörjas:*
 - Utför mätning av vitala tecken och EKG vid behandlingsstart före den första dosen av siponimod hos patienter med sinusbradykardi (hjärtfrekvens [HR] <55 slag per minut), tidigare första eller andra gradens [Mobitz typ I] AV-block, eller en sjukdomshistoria med hjärtinfarkt eller hjärtsvikt (patienter med NYHA-klass I och II).
 - Fram till 6 timmar efter första dosen:*
 - Observera patienter med sinusbradykardi (hjärtfrekvens <55 slag per minut) eller tidigare första eller andra gradens [Mobitz typ I] AV-block eller en sjukdomshistoria med hjärtinfarkt eller hjärtsvikt (patienter med NYHA-klass I och II) under en period av 6 timmar efter den första dosen av siponimod, för tecken och symptom på bradykardi och ta ett EKG före dosering och i slutet av 6-timmarsövervakningsperioden.
 - Vid behov kan minskningen i hjärtfrekvens inducerad av siponimod vändas med parenterala doser av atropin eller isoprenalin.

Utökad observation (>6 timmar efter första dosen):

- Om hjärtfrekvensen vid 6-timmarstidpunkten är vid det lägsta värdet efter den första dosen, förläng pulsövervakningen i minst 2 timmar till och tills hjärtfrekvensen ökar igen.
- Förläng pulsövervakning minst över natten på sjukhus och tills symtomen försvunnit hos patienter som kräver farmakologisk behandling under övervakning vid initiering/återinsättning av behandling. Upprepa övervakningen vid den första dosen den första dosövervakningen efter den andra dosen av siponimod.
- Lämplig behandling bör initieras och observationen fortsätts tills symtomen/fynden har försvunnit, om följande händelser observeras:
 - a. Debut av tredje gradens AV-block som inträffar när som helst
 - b. När EKG vid 6-timmarspunkten visar: Debut av andra gradens eller högre AV-block, eller QTc-intervall ≥ 500 msOm farmakologisk behandling krävs, ska övervakningen fortsätta över natten och 6-timmarsövervakning ska upprepas efter den andra dosen.
- Mayzent är kontraindicerat hos:
 - Patienter som under de senaste 6 månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenenserad hjärtsvikt (som kräver sjukhusvård) eller New York Heart Association (NYHA) klass III-IV-hjärtsvikt
 - Patienter med tidigare atrioventrikulärt block (AV-block) grad II/Mobitz typ II eller AV-block grad III eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome), om de inte har en pacemaker.
- Mayzent rekommenderas inte till:
 - Patienter med nedanstående tillstånd. Behandling med siponimod ska övervägas hos dessa patienter, enbart om förväntade fördelar uppväger de potentiella riskerna och en kardiolog måste konsulteras för att fastställa lämplig övervakning. Åtminstone utvidgad övervakning över natten rekommenderas.
 - QTc-förlängning > 500 ms
 - Allvarlig, obehandlad sömnapné
 - Historik av symtomatisk bradykardi
 - Historik av återkommande synkope
 - Okontrollerad hypertoni
 - Samtidig behandling med anti-arytmiska läkemedel klass Ia (t.ex. kinidin, prokainamid) eller klass III, kalciumkanalblockerare (såsom verapamil, diltiazem) och andra läkemedel (t.ex. ivabradin eller digoxin) som är kända för att sänka hjärtfrekvensen.

- Infektioner, inklusive varicella zoster-reakivering, återaktivering av andra virusinfektioner, PML och andra sällsynta opportunistiska infektioner:
 - Det finns en ökad risk för infektioner inklusive allvarliga infektioner hos patienter som behandlas med siponimod.
 - Innan behandlingen påbörjas, ska en nyligen genomförd (dvs. inom 6 månader eller efter utsättning av tidigare behandling), fullständig blodstatus (CBC) finnas tillgänglig. Bedömningar av CBC rekommenderas också 3 till 4 månader efter behandlingsstart och därefter minst årligen samt vid tecken på infektion. Ett bekräftat absolut lymfocytantal på $<0,2 \times 10^9/l$ ska leda till dosreduktion till 1 mg, eftersom siponimod dosen i kliniska studier reducerades hos patienter med absolut lymfocytantal $<0,2 \times 10^9/l$. Bekräftat absolut lymfocytantal $<0,2 \times 10^9/l$ hos en patient, som redan får siponimod 1 mg ska leda till att behandlingen med siponimod avbryts tills nivån når $0,6 \times 10^9/l$, då återupptagande av siponimod kan övervägas.
 - Innan behandling med siponimod påbörjas, testa antikroppar mot varicella zoster-virus (VZV) hos patienter utan en av läkare bekräftad historia av vattkoppor eller dokumentation av ett komplett vaccinationsprogram mot vattkoppor. Om testet är negativt rekommenderas vaccination och behandling med siponimod ska skjutas upp i en månad för att möjliggöra full effekt av vaccination.
 - Siponimod är kontraindicerat hos patienter med immunbristsyndrom.
 - Siponimod är kontraindicerat hos patienter med historia av progressiv multifokal leukoencefalopati eller kryptokockmeningit.
 - Inled inte behandling med siponimod hos patienter med svår aktiv infektion förrän infektionen har försvunnit.
 - Var försiktig när du ger samtidig behandling med anti-neoplastisk, immunmodulerande eller immunsuppressiv behandling (inklusive kortikosteroider) på grund av risken för additiva immunsystemeffekter.
 - Patienter bör instrueras att omedelbart rapportera tecken och symtom på infektioner till deras läkare under och upp till en månad efter behandling med siponimod.
 - Övervaka patienter noga för tecken och symtom på infektioner under och efter behandling med siponimod:
 - Snabb diagnostisk utvärdering bör utföras hos patienter med symtom och tecken som är förenliga med encefalit, meningit eller meningoencefalit; behandling med siponimod ska avbrytas tills det uteslutits; lämplig behandling av infektion, om den diagnostiseras, bör inledas.
 - Fall av herpesvirusinfektion (inklusive fall av meningit eller meningoencefalit orsakade av varicella zoster-virus) har inträffat med siponimod när som helst under behandlingen.
 - Fall av kryptokockmeningit (CM) har rapporterats för siponimod.
 - Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats med en annan sfingosin 1-fosfat- (S1P) receptormodulator. Läkare bör vara uppmärksamma på kliniska symtom eller MRT-fynd som tyder på PML. Om man misstänker PML ska behandlingen avbrytas tills PML har uteslutits.
- Makulaödem:
 - Ordna en oftalmologisk utvärdering innan behandlingen påbörjas och följ upp utvärderingarna under behandlingen hos patienter med en historik av diabetes mellitus, uveit eller underliggande/samtidig näthinnesjukdom.
 - En oftalmologisk utvärdering 3-4 månader efter behandlingsstart med siponimod rekommenderas.
 - Instruera patienten att rapportera synstörningar när som helst under behandlingen med siponimod.
 - Inled inte behandling med siponimod hos patienter med makulaödem förrän det upphört.

- Reproduktionstoxicitet:
 - Siponimod är kontraindicerat under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod. Informera kvinnor om potentiella, allvarliga risker för fostret om siponimod används under graviditet eller om patienten blir gravid medan den tar det.
 - Ett negativt graviditetstestresultat krävs innan behandlingen påbörjas hos kvinnor i fertil ålder.
 - Kvinnor i fertil ålder bör ges råd innan behandlingsstart och därefter regelbundet om de allvarliga riskerna med siponimod för fostret, vilket underlättas av det graviditetsspecifika patientpåminnelsekortet.
 - Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under minst 10 dagar efter avslutad behandling med siponimod.
 - Siponimod ska sättas ut minst 10 dagar innan en graviditet planeras. Vid utsättning av siponimod för planering av graviditet bör eventuell återkomst av sjukdomsaktivitet tas i beaktande.
 - Rådgör med patienten i händelse av oavsiktlig graviditet.
 - Om en kvinna blir gravid under behandlingen med siponimod, måste behandlingen avbrytas. Gravida kvinnor ska informeras om potentiella, allvarliga risker för fostret, och ultraljudsundersökningar ska utföras.
 - Om en graviditet inträffar under behandlingen eller inom 10 dagar efter avslutad behandling med siponimod, vänligen rapportera den till Novartis genom att ringa [infoga lokalt nummer] eller besöka [infoga URL], oavsett observerade biverkningar.
 - Novartis har inrättat ett PRIM-program (PRenancy outcomes Intensive Monitoring), som är ett register baserat på förbättrade uppföljningsmekanismer för att samla information om graviditet hos patienter som utsätts för siponimod omedelbart före eller under graviditet och påverkan på spädbarnet 12 månader efter nedkomsten.
- Andra påminnelser:
 - Utför leverfunktionstest innan behandling med siponimod påbörjas. Om patienter utvecklar symtom som tyder på leverdysfunktion under behandling med siponimod, begär en leverenzymkontroll. Avbryt behandlingen om betydande leverskada bekräftas. Siponimod är kontraindicerat hos patienter med svår nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).
 - Var uppmärksam på maligniteter i huden vid behandling med siponimod. Utför hudundersökning före behandlingsstart och sedan var 6:e till 12:e månad med beaktande av klinisk bedömning. Noggranna hudundersökningar bör bibehållas med längre behandlingstid. Patienter ska hänvisas till en hudläkare om misstänkta förändringar upptäcks. Varna patienter för exponering för solljus utan skydd. Dessa patienter bör inte få samtidig fototerapi med UV-B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi. Siponimod är kontraindicerat hos patienter med aktiva maligniteter.
 - Om en patient utvecklar oväntade neurologiska eller psykiatriska symtom/tecken eller påskyndad neurologisk försämring, bör en komplett fysisk och neurologisk undersökning omgående planeras och MRT-undersökning bör övervägas.
 - Försiktighet bör iaktas hos äldre patienter med multipla, samtidiga sjukdomar eller avancerad sjukdom/funktionshinder (på grund av möjliga ökade risker för till exempel infektioner, bradyarytmiska händelser under behandlingsstart).
 - Om siponimod sätts ut, bör risken för återkomst av hög sjukdomsaktivitet övervägas.
 - Förse patienter med guiden för patient/vårdgivare och det graviditetsspecifika patientpåminnelsekortet för kvinnor i fertil ålder.
 - Känna till Mayzent forskrivningsinformation.

Guiden för patient/vårdnadshavare:

Guiden för patient/vårdnadshavare ska innehålla följande information:

- Vad Mayzent är och hur det fungerar.
- Vad multipel skleros är.
- Patienter bör läsa bipacksedeln noggrant innan behandlingen påbörjas och ska förvara bipacksedeln om de behöver hänvisa till den igen under behandlingen.
- Betydelsen av att rapportera biverkningar.
- Innan behandlingen påbörjas, tas ett DNA-prov via blod eller saliv (topsning buckalt) för att bestämma CYP2C9-genotypen för att bestämma lämplig dosering av siponimod. I vissa fall kanske inte patienten får behandling med siponimod på grund av specifik CYP2C9-genotypstatus.
- Patienter behöver vaccineras mot vattkoppor 1 månad innan behandling med siponimod påbörjas, om patienten inte är skyddad mot viruset.
- Siponimod rekommenderas inte till patienter med hjärtsjukdomar eller som samtidigt tar läkemedel som är kända för att minska hjärtfrekvensen. Patienter ska berätta för alla läkare som de ser, att de behandlas med siponimod.
- För patienter med vissa hjärtproblem krävs ett EKG innan behandling med siponimod påbörjas. Behovet av observation (inklusive en EKG-övervakning) 6 timmar på sjukhus efter den första dosen av siponimod på dag 1, om patienten har hjärtproblem. Information om att övervakningen kan behöva utvidgas till över en natt, om patienten får symtom under de första 6 timmarna.
- Patienter ska omedelbart rapportera symtom som indikerar låg hjärtfrekvens (såsom yrsel, svindel, illamående eller hjärtklappning) efter den första dosen av siponimod och under upptrappingsperioden.
- Innan behandling sätts in, ska patienterna ha en ny, fullständig blodstatus tillgänglig. Bedömningar av CBC rekommenderas också 3 till 4 månader efter behandlingsstart och därefter minst årligen samt vid tecken på infektion.
- Tecken och symtom på infektion under och upp till en månad efter behandling med siponimod måste rapporteras omedelbart till förskrivaren, inklusive följande:
 - Huvudvärk åtföljd av stel nacke, ljuskänslighet, feber, influensaliknande symtom, illamående, utslag, bältros och/eller förvirring eller krampanfall (kan vara symtom på meningit och/eller encefalit, orsakad av antingen en svamp- eller virusinfektion).
- Patienter ska rapportera eventuella symtom på synnedbrott omedelbart till förskrivaren under och i upp till en månad efter avslutad behandling med siponimod.
- Patienter ska ringa läkaren om en dos har missats under de första 6 dagarna av behandlingen eller under 4 eller flera dagar i följd efter att behandlingen med siponimod påbörjats. Behandlingen måste återupptas med en ny upptrappingsförpackning.
- Leverfunktionstester bör utföras innan behandlingen påbörjas och upprepas om det finns symtom som tyder på leverdysfunktion.
- Patienter ska rapportera eventuella oväntade neurologiska eller psykiatriska symtom/tecken (såsom plötslig uppkomst av svår huvudvärk, förvirring, kramper och synförändringar) eller påskyndad neurologisk försämring till sina läkare.
- På grund av den potentiella teratogena risken för siponimod bör kvinnor i fertil ålder:
 - Informeras före behandlingsstart och regelbundet av deras läkare om siponimods allvarliga risker för fostret och om kontraindikationen hos gravida kvinnor och hos kvinnor i fertil ålder, som inte använder en effektiv preventivmetod, vilket underlättas av det graviditetsspecifika patientpåminnelsekortet.
 - Ha ett negativt graviditetstest innan de inleder behandling med siponimod, vilket bör upprepas med lämpliga intervall.
 - Använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 10 dagar efter avslutad behandling för att undvika graviditet på grund av den potentiella risken för skada på det ofödda barnet.
 - Rapportera omedelbart till förskrivaren varje (avsedd eller oavsiktlig) graviditet, under behandlingen och upp till 10 dagar efter avslutad behandling av siponimod.

- Patienterna ska informeras om risken för hudmaligniteter och behovet av hudundersökningar i början av behandlingen och därefter under behandlingen med siponimod. Patienter bör varnas för exponering för solljus utan skydd. Dessutom, patienter bör inte heller få samtidig fototerapi med UV-B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi. Patienterna bör informera sin läkare omedelbart om de märker några hudknutor (t.ex. glänsande, pärlformiga knölar), fläckar eller öppna sår som inte läker inom några veckor. Symtom på hudcancer kan inkludera onormal tillväxt eller förändringar i hudvävnad (t.ex. ovanliga leverfläckar) med förändring i färg, form eller storlek över tid.
- Efter avslutad behandling med Mayzent bör patienterna omedelbart informera sin läkare om sjukdomens symtom blir värre (t.ex. svaghet eller synförändringar) eller om de märker några nya symtom.
- Kontaktuppgifter till förskrivaren av siponimod.

Graviditetsspecifikt patientpåminnelsekort för kvinnor i fertil ålder:

Det graviditetsspecifika patientpåminnelsekortet ska innehålla följande information:

- Siponimod är kontraindicerat under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod.
- Läkare kommer att ge råd före behandlingsstart och regelbundet därefter, angående den potentiella teratogena risken för siponimod och nödvändiga åtgärder för att minimera denna risk.
- Patienterna kommer att informeras av sin läkare om behovet av en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 10 dagar efter avslutad behandling.
- Ett graviditetstest måste utföras och negativa resultat verifieras av läkaren innan behandlingen påbörjas. Det måste upprepas med lämpliga intervall.
- Patienter måste använda en effektiv preventivmetod under behandling med siponimod.
- Under behandling får kvinnor inte bli gravida. Om en kvinna blir gravid eller vill bli gravid ska siponimod sättas ut. En effektiv preventivmetod ska användas i minst 10 dagar efter avslutad behandling med siponimod.
- Läkare kommer att ge råd i händelse av graviditet och utvärdering av resultatet av graviditeten.
- Patienter bör genast informera sin läkare om det finns en försämring av multipel skleros efter avslutad behandling med siponimod.
- Kvinnor som utsätts för siponimod under graviditeten uppmuntras att gå med i uppföljningsprogrammet för graviditet (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM) som övervakar resultat av graviditeten.
- Om en graviditet inträffar under behandlingen eller inom 10 dagar efter avslutad behandling med siponimod, ska det rapporteras omedelbart till läkaren eller till Novartis genom att ringa [infoqa lokalt nummer] eller besöka [infoqa URL], oavsett observerade biverkningar.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mayzent 0,25 mg filmdragerade tabletter
siponimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 0,25 mg siponimod (som fumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och sojalecitin. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Upptrappningsförpackning
12 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
120 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1414/001	Upptagningsförpackning med 12 filmdragerade tabletter
EU/1/19/1414/002	120 filmdragerade tabletter
EU/1/19/1414/004	84 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Mayzent 0,25 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

PLÅNBOKSFÖRPACKNING MED BLISTER (upptrappningsförpackning med 12 filmdragerade tabletter à 0,25 mg)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Mayzent 0,25 mg filmdragerade tabletter
siponimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 0,25 mg siponimod (som fumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och sojalecitin. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Upptrappningsförpackning
12 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Ta tabletterna vid samma tid varje dag

Start

Dag 1

Dag 2

Dag 3

Dag 4

Dag 5

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1414/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (förpackningar om 84 och 120 filmdragerade tabletter à 0,25 mg)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mayzent 0,25 mg filmdragerade tabletter
siponimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mayzent 1 mg filmdragerade tabletter
siponimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 1 mg siponimod (som fumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och sojalecitin. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

28 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Mayzent 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mayzent 1 mg filmdragerade tabletter
siponimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön
Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mayzent 2 mg filmdragerade tabletter
siponimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 2 mg siponimod (som fumarat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och sojalecitin. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

28 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Mayzent 2 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mayzent 2 mg filmdragerade tabletter
siponimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön
Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Mayzent 0,25 mg filmdragerade tabletter

Mayzent 1 mg filmdragerade tabletter

Mayzent 2 mg filmdragerade tabletter

siponimod

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Mayzent är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Mayzent
3. Hur du tar Mayzent
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Mayzent ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Mayzent är och vad det används för

Vad Mayzent är

Mayzent innehåller den aktiva substansen siponimod. Siponimod tillhör en grupp läkemedel som kallas sfingosin 1-fosfat-(S1P)-receptormodulatorer.

Vad Mayzent används för

Mayzent används för att behandla vuxna med sekundärprogressiv multipel skleros (SPMS) med aktiv sjukdom. Aktiv sjukdom i SPMS är när det fortfarande sker skov eller när resultat av MRT (magnetisk resonanstomografi) visar tecken på inflammation.

Hur Mayzent fungerar

Mayzent bidrar till att skydda det centrala nervsystemet (CNS) mot attacker från kroppens eget immunsystem. Läkemedlet gör detta genom att:

- minska vissa vita blodkroppars (lymfocytors) förmåga att röra sig fritt i kroppen, och
- förhindra att dessa celler når fram till hjärnan och ryggmärgen.

Detta minskar nervskadorna som orsakas av SPMS och Mayzent kan därmed fördröja följderna av sjukdomen (t.ex. förvärrad funktionsnedsättning, skador på hjärnan och skov).

2. Vad du behöver veta innan du tar Mayzent

Ta inte Mayzent

- om du är allergisk mot siponimod, jordnötter eller soja eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har ett immunbristsyndrom.
- om du någonsin har haft progressiv multifokal leukoencefalopati eller kryptokockmeningit.
- om du har en aktiv cancer.
- om du har allvarliga leverproblem.
- om du under de senaste 6 månaderna har haft hjärtinfarkt, instabil kärlkramp, stroke eller vissa typer av hjärtsvikt.
- om du har vissa typer av oregelbunden eller onormala hjärtslag (arytmi) och du inte har en pacemaker.
- om blodprover visar att din kropp inte kan bryta ner detta läkemedel tillräckligt, ska du inte ta det (se ”Blodprov före och under behandling” nedan).
- om du är gravid eller kan bli gravid och inte använder en effektiv preventivmetod.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Mayzent:

- om du har en infektion eller om ditt immunsystem inte fungerar som det ska (till exempel på grund av en sjukdom eller på grund av läkemedel som dämpar immunsystemet, se även ”Andra läkemedel och Mayzent”).
- om du aldrig har haft vattkoppor och inte har vaccinerats mot det. Du kan ha större risk att få komplikationer om du får vattkoppor under behandlingen med Mayzent. Din läkare kan vilja att du vaccineras mot vattkoppor innan du börjar med behandlingen.
- om du planerar att vaccinera dig. Din läkare kan informera dig om detta (se ”Andra läkemedel och Mayzent”).
- om du har haft, eller har problem med synen (särskilt ett tillstånd som kallas makulaödem) eller en infektion eller inflammation i ögat (uveit). Läkaren kan vilja att man gör en undersökning av dina ögon innan du börjar med behandlingen och med jämna mellanrum under behandlingen. Mayzent kan orsaka svullnad i makula (det område i ögat som gör att du kan se former, färger och andra detaljer), så kallat makulaödem. Risken att få makulaödem är högre om du har haft det tidigare eller om du har eller har haft uveit (inflammation i ögat).
- om du har diabetes. Risken att få makulaödem (se ovan) är högre hos patienter med diabetes.
- om du har haft något av följande tillstånd (även om de behandlas): en allvarlig hjärtsjukdom, oregelbunden eller onormal hjärtrytm (arytmi), stroke eller annan sjukdom i hjärnans blodkärl, långsam hjärtrytm, svimning, onormal hjärtrytm (ses på EKG).
- om du har svåra andningsproblem när du sover (sömnapné).
- om du har högt blodtryck som inte kan kontrolleras av läkemedel. Ditt blodtryck måste kontrolleras regelbundet.
- om du har haft problem med levern. Läkaren kan vilja ta blodprover för att kontrollera din leverfunktion innan du får Mayzent.
- om du kan bli gravid, eftersom siponimod kan skada det ofödda barnet när det används under graviditeten. Innan du påbörjar behandlingen förklarar din läkare risken och ber dig göra ett graviditetstest för att säkerställa att du inte är gravid. Du måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till 10 dagar efter avslutad behandling (se ”Graviditet, amning och fertilitet”).

Om något av det ovanstående gäller dig ska du tala om det för läkaren **innan** du tar Mayzent.

Var uppmärksam på följande när du tar Mayzent

Om du får något av följande när du tar Mayzent, **tala omedelbart om det för läkaren**. Det kan vara allvarligt:

- om du får en infektion. Mayzent minskar antalet vita blodkroppar. Vita blodkroppar bekämpar infektioner och därför kan du lättare få infektioner när du behandlas med Mayzent (och i 3 till 4 veckor efter avslutad behandling). Dessa kan bli allvarliga och till och med livshotande.
- om du tycker att din MS blir värre eller om du får några nya eller ovanliga symtom. En mycket sällsynt infektion i hjärnan, kallad multifokal leukoencefalopati (PML) kan ge symtom som liknar sekundärprogressiv MS (SPMS). Den kan inträffa hos patienter som tar läkemedel som Mayzent och andra läkemedel mot MS.
- om du får feber, känner dig som om du har influensa, eller får huvudvärk samtidigt med stel nacke, ljuskänslighet, illamående eller förvirring. Detta kan vara symtom på hjärnhinneinflammation (meningit) och/eller hjärninflammation (encefalit) som orsakas av en virus- eller svampinfektion (t.ex. kryptokockmeningit).
- om du får synförändringar, t.ex. om du ser suddigt eller ser skuggor mitt i synfältet, om en blind fläck utvecklas mitt i synfältet, eller om du får svårt att se färger eller små detaljer. Detta kan vara symtom på makulaödem. I de tidigare stadierna av makulaödem kanske du inte har några symtom. Det kan ge delvis samma synsymtom som en MS-attack (optikusneurit). Läkaren kan vilja att dina ögon undersöks 3 till 4 månader efter att du har börjat med behandlingen och även kanske senare. Om makulaödem bekräftas kan din läkare råda dig att avbryta behandlingen med Mayzent.
- om du får symtom som t.ex. plötslig huvudvärk, förvirring, krampanfall och synförändringar. Detta kan vara symtom på ett tillstånd som kallas posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES).
- om du får symtom som oförklarligt illamående, kräkningar, magsmärtor, trötthet, gulfärgade hud och ögonvitor eller onormalt mörk urin. Detta kan vara symtom på leverproblem.
- om du märker några hudknutor (t.ex. glänsande, pärlformiga knölar), fläckar eller öppna sår som inte läker inom några veckor.

Långsam hjärtfrekvens (bradykardi) och oregelbunden hjärtrytm

Under de första behandlingsdagarna kan Mayzent göra att hjärtat slår långsammare (bradykardi). Du kanske inte märker någonting, eller du kanske blir yr eller trött. Läkemedlet kan också göra att hjärtrytmen blir oregelbunden i början av behandlingen. Om något tyder på att du kan ha större risk för att få sådana följder av behandlingen kan din läkare besluta att du måste övervakas noggrannare i början av behandlingen, först remittera dig till en hjärtspecialist eller välja att inte skriva ut Mayzent till dig.

Provtagning före och under behandling

Hur snabbt detta läkemedel bryts ner (metaboliseras) i kroppen varierar från patient till patient. Olika personer behöver därför olika doser. Läkaren kommer att ta blod- eller salivprover innan du börjar med behandlingen för att se vilken dos som passar just dig. I sällsynta fall kan blodproverna visa att du inte ska ta Mayzent alls.

• Blodstatus

Den önskade effekten av behandling med Mayzent är att minska mängden vita blodkroppar i ditt blod. Denna kommer vanligtvis att återgå till det normala inom 3-4 veckor efter avslutad behandling. Om du behöver ta några blodprov, berätta för läkaren att du tar Mayzent. Annars är det kanske inte möjligt för läkaren att förstå resultatet av testet, och för vissa typer av blodprov kan din läkare behöva ta mer blod än vanligt.

Innan du börjar med Mayzent kommer din läkare att bekräfta om du har tillräckligt med vita blodkroppar i blodet och kanske vill upprepa denna kontroll regelbundet. Om du inte har tillräckligt med vita blodkroppar kan läkaren behöva avbryta behandlingen med Mayzent eller sänka dosen.

Innan behandlingen startar tas också blodprover för att kontrollera din leverfunktion.

Hudcancer

Hudcancer har rapporterats hos MS-patienter som behandlats med Mayzent. Tala genast med din läkare om du märker några hudknutor (t.ex. glänsande, pärlformiga knölar), fläckar eller öppna sår som inte läker inom några veckor. Symtom på hudcancer kan inkludera onormal tillväxt eller förändringar i hudvävnad (t.ex. ovanliga leverfläckar) med förändring i färg, form eller storlek över tid. Innan du börjar ta Mayzent krävs en hudundersökning för att kontrollera om du har några hudknutor. Din läkare kommer också att utföra regelbundna hudundersökningar under din behandling med Mayzent. Om du utvecklar problem med din hud kan din läkare hänvisa dig till en hudläkare, som efter samråd kan besluta att det är viktigt för dig att undersökas regelbundet.

Exponering för solen och skydd mot solen

Mayzent försvagar ditt immunsystem. Detta kan öka din risk för hudcancer. Du bör begränsa din exponering för solljus och UV-strålar genom att

- bära lämpliga kläder som skyddar
- använda solskyddsmedel med hög UV-skyddsfaktor regelbundet.

Förvärring av MS efter avslutad behandling med Mayzent

Sluta inte ta Mayzent eller ändra din dos utan att prata med din läkare först.

Berätta direkt för din läkare om du tror att din MS förvärras efter att du har avslutat behandlingen med Mayzent (se "Om du slutar att ta Mayzent" i avsnitt 3).

Äldre patienter (65 år eller äldre)

Det finns ingen erfarenhet av Mayzent hos äldre patienter. Prata med din läkare om du har några problem.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Mayzent

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala om för din läkare om du tar eller får något av följande läkemedel eller behandlingar:

- läkemedel mot oregelbunden hjärtrytm t.ex. amiodaron, prokainamid, kinidin eller sotalol. Läkaren kan besluta att inte skriva ut Mayzent eftersom det kan förstärka en redan oregelbunden hjärtrytm.
- läkemedel som ger långsammare hjärtslag, t.ex. diltiazem eller verapamil (dessa tillhör en läkemedelsgrupp som kallas kalciumkanalblockerare), digoxin eller ivabradin. Läkaren kanske remitterar dig till hjärtspecialist eftersom din behandling kan behöva ändras för att Mayzent kan minska hjärtrytmen också under de första behandlingsdagarna. Om du tar en betablockerare, t.ex. atenolol eller propranolol, kan du behöva göra ett tillfälligt uppehåll med betablockeraren tills du har kommit upp i den fulla dagliga dosen Mayzent.
- läkemedel som påverkar immunsystemet, t.ex. kemoterapi, läkemedel som dämpar immunförsvaret eller andra läkemedel för behandling av MS. Läkaren kan be dig sluta ta dessa läkemedel för att undvika en utökad effekt på immunsystemet.
- vacciner. Om du måste vaccineras ska du första tala med din läkare. Under behandlingen och i upp till 4 veckor efter behandlingen med Mayzent ska du inte få vissa typer av vaccin (så kallade levande försvagade vacciner) eftersom de kan utlösa den infektion som de är avsedda att förhindra (se avsnitt 2).
- flukonazol och vissa andra läkemedel kan öka koncentrationen av Mayzent i blodet och rekommenderas inte att tas i kombination med Mayzent. Din läkare kommer att ge dig råd om detta.
- karbamazepin och vissa andra läkemedel kan minska koncentrationen av Mayzent i blodet och därmed försämra läkemedlets effekt. Läkaren kommer informera dig om detta.
- modafinil och vissa andra läkemedel kan minska koncentrationen av Mayzent i blodet hos vissa patienter och därmed försämra läkemedlets effekt. Din läkare informerar dig om detta om det är relevant för dig.
- fototerapi (ljusbehandling) med UV-strålar eller fotokemoterapi, PUVA. UV-terapi under behandling med Mayzent kan öka din risk att utveckla hudcancer.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Använd inte Mayzent under graviditeten, om du försöker bli gravid eller om du är en kvinna som kan bli gravid och du inte använder ett effektivt preventivmedel. Om Mayzent används under graviditeten finns det risk för skador på det ofödda barnet. Om du är en kvinna som kan bli gravid kommer din läkare att informera dig om denna risk innan du börjar behandlingen med Mayzent och be dig att göra ett graviditetstest för att konstatera att du inte är gravid. Du måste använda en effektiv preventivmetod medan du tar Mayzent och i minst 10 dagar efter den sista dosen för att undvika att bli gravid. Fråga din läkare om tillförlitliga preventivmetoder som du kan använda under denna tid.

Om du ändå blir gravid medan du tar Mayzent ska du omedelbart tala om det för läkaren. Din läkare kommer att besluta att avbryta behandlingen (se ”Om du slutar att ta Mayzent” i avsnitt 3). Specialiserad kontroll av din och barnets hälsa kommer ske under graviditeten.

Du ska inte amma medan du tar Mayzent. Mayzent kan passera över i bröstmjölken och det finns en risk för allvarliga biverkningar hos barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Din läkare talar om för dig om du med din sjukdom kan köra några fordon och använda maskiner på ett säkert sätt. Mayzent förväntas inte påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner när du har börjat med en regelbunden dos. I början av behandlingen kan du dock ibland känna dig yr. På den första behandlingsdagen med Mayzent ska du därför inte köra bil eller använda maskiner.

Mayzent innehåller laktos och sojalecitin

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

3. Hur du tar Mayzent

Behandling med Mayzent sker under överinseende av en läkare med erfarenhet av MS-behandling.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Hur mycket Mayzent ska du ta?

När du börjar behandlingen

Du får en upptrappningsförpackning av läkemedlet med gradvis ökande doser under 5 dagar. Följ anvisningarna på förpackningen (se även tabellen ”Upptrappningsförpackning”).

Upptrappningsförpackningen är till för att minska risken för biverkningar på hjärtat i början av behandlingen. Om det finns risk att ditt hjärta kan börja slå långsammare eller oregelbundet kan din läkare vilja övervaka dig noggrannare i början av behandlingen.

Upptrappningsförpackning

Dag	Dos	Antal tabletter Mayzent 0,25 mg
Dag 1	0,25 mg	1 tablett
Dag 2	0,25 mg	1 tablett
Dag 3	0,5 mg	2 tabletter
Dag 4	0,75 mg	3 tabletter
Dag 5	1,25 mg	5 tabletter

Dag 6 går du över till din vanliga behandlingsdos.

De första 6 behandlingsdagarna är det bäst om du tar tabletterna på morgonen med eller utan mat.

Behandlingsdos

Rekommenderad dos är 2 mg en gång dagligen (en tablett Mayzent 2 mg) med eller utan mat.

Läkaren kan instruera dig att bara ta 1 mg en gång dagligen (en tablett Mayzent 1 mg eller fyra tabletter Mayzent 0,25 mg) om blodproverna som togs före behandlingen visade att din kropp bryter ner Mayzent långsamt (se ”Provtagning före och under behandling”). Om detta gäller dig, observera att det ändå är säkert för dig att ta fem 0,25 mg-tabletter på dag 5 av upptrappningsperioden enligt vad som anges ovan.

Mayzent ska tas via munnen. Ta tablett med vatten.

Om du har tagit för stor mängd av Mayzent

Om du har tagit för många Mayzent-tabletter, eller om du av misstag tagit din första tablett från behandlingsförpackningen i stället för upptrappningsförpackningen, ska du kontakta läkaren omedelbart. Läkaren kan vilja hålla dig under observation.

Om du har glömt att ta Mayzent

Om du under de första 6 behandlingsdagarna har glömt din dos en dag, kontakta läkaren innan du tar nästa dos. Läkaren måste skriva ut en ny upptrappningsförpackning. Du måste börja om på dag 1.

Om du glömmer en dos när du tar den vanliga behandlingsdosen (dag 7 och framåt) ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Om det snart är dags för nästa dos ska du dock hoppa över den glömda dosen och fortsätta som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du har glömt att ta Mayzent 4 dagar i rad eller mer, kontakta läkaren innan du tar nästa dos. Läkaren måste skriva ut en ny upptrappingsförpackning och du måste börja om med behandlingen dag 1.

Om du slutar att ta Mayzent

Sluta inte att ta Mayzent och ändra inte dosen utan att först tala med din läkare.

Mayzent finns kvar i kroppen i upp till 10 dagar efter att du slutat med behandlingen. Antalet vita blodkroppar (lymfocyter) kan ligga kvar på en låg nivå i upp till 3-4 veckor efter att du slutat ta Mayzent. Biverkningarna som beskrivs i denna bipacksedel kan fortfarande uppträda under denna period (se ”Eventuella biverkningar” i avsnitt 4).

Om du måste börja om med Mayzent mer än 4 dagar efter att du slutat med läkemedlet skriver läkaren ut en ny upptrappingsförpackning och du måste börja om på dag 1.

Tala omedelbart om för läkaren om du tycker att din MS försämras när du har slutat med Mayzent-behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- hudutslag med små vätskefyllda blåsor, som visar sig på rodnad hud (symtom på en virusinfektion kallad herpes zoster, som kan bli allvarlig)
- en typ av hudcancer som kallas basalcellscancer (BCC) som ofta uppträder som en pärlformad knöl, men också kan ta andra former
- feber, halsont och/eller munsår på grund av infektion (lymfopeni)
- konvulsioner, krampanfall
- synförändringar såsom en skugga eller blind fläck mitt i synfältet, dimsyn, svårt att se färger eller detaljer (symtom på makulaödem, en svullnad i gula fläcken i näthinnan längst bak i ögat)
- oregelbundna hjärtslag (atrioventrikulärt block)
- långsamma hjärtslag (bradykardi).

Om du får något av dessa symtom, ska du **omedelbart tala om det för din läkare**.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- kryptokockinfektion (en typ av svampinfektion), såsom kryptokockmeningit med symtom som huvudvärk tillsammans med nackstelhet, ljuskänslighet, illamående eller förvirring.

Övriga möjliga biverkningar

Övriga biverkningar som kan förekomma räknas upp nedan. Om någon av dessa biverkningar blir värre, **tala om det för läkare eller apotekspersonal**.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- högt blodtryck (hypertoni), ibland med symtom som huvudvärk och/eller yrsel
- blodprover visar förhöjda leverenzymmer.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- nya födelsemärken
- yrsel
- ofrivilliga skakningar i kroppen (tremor)
- diarré
- illamående
- smärta i händer eller fötter
- svullna händer, anklar, ben eller fötter (perifert ödem)
- svaghet (asteni)
- leverfunktionstester visar försämrad funktion.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- en typ av hudcancer som kallas skivepitelcancer, som kan visa sig som en fast röd knöl, ett sår med en skorpa eller ett nytt sår på ett befintligt ärr.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Mayzent ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen/blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C.

Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller visar tecken på att ha manipulerats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är siponimod.

Mayzent 0,25 mg filmdragerade tabletter

- Varje tablett innehåller 0,25 mg siponimod (som siponimodfumarat)
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: Laktosmonohydrat (se ”Mayzent innehåller laktos och sojalecitin” i avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, krosavidon, glyceroldibehenat, kolloidal vattenfri kiseldioxid.
Tablettdragering: Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), talk, sojalecitin (se ”Mayzent innehåller laktos och sojalecitin” i avsnitt 2), xantangummi.

Mayzent 1 mg filmdragerade tabletter

- Varje tablett innehåller 1 mg siponimod (som siponimodfumarat)
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: Laktosmonohydrat (se ”Mayzent innehåller laktos och sojalecitin” i avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, krospovidon, glyceroldibehenat, kolloidal vattenfri kiseldioxid.
Tablettdragering: Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), talk, sojalecitin (se ”Mayzent innehåller laktos och sojalecitin” i avsnitt 2), xantangummi.

Mayzent 2 mg filmdragerade tabletter

- Varje tablett innehåller 2 mg siponimod (som siponimodfumarat),
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: Laktosmonohydrat (se ”Mayzent innehåller laktos och sojalecitin” i avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, krospovidon, glyceroldibehenat, kolloidal vattenfri kiseldioxid.
Tablettdragering: Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), talk, sojalecitin (se ”Mayzent innehåller laktos och sojalecitin” i avsnitt 2), xantangummi.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Mayzent 0,25 mg filmdragerade tabletter är ljusröda, runda filmdragerade tabletter märkta med företagets logotyp på ena sidan och ”T” på den andra.

Mayzent 1 mg filmdragerade tabletter är violett-vita, runda filmdragerade tabletter märkta med företagets logotyp på ena sidan och ”L” på den andra.

Mayzent 2 mg filmdragerade tabletter är ljusgula, runda filmdragerade tabletter märkta med företagets logotyp på ena sidan och ”II” på den andra.

Mayzent 0,25 mg filmdragerade tabletter finns i följande förpackningsstorlekar:

- Upptrappningsförpackning i plånboksformat med 12 tabletter, samt
- Förpackningar med 84 eller 120 tabletter.

Mayzent 1 mg filmdragerade tabletter finns i förpackning med 28 eller 98 tabletter.

Mayzent 2 mg filmdragerade tabletter finns i förpackning med 14, 28 eller 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för siponimod är CHMP:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om lymfopeni från spontana rapporter och med tanke på en rimlig verkningsmekanism, drog PRAC slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller siponimod bör ändras i enlighet med detta för att säkerställa en bättre övervakning av lymfopeni och anpassa rekommendationerna till produktinformationen för fingolimod.

Uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumén för att säkerställa en bättre övervakning av behandlingseffekter på lymfocyter och anpassa den till produktresumén för den liknande produkten fingolimod. Bilaga IID och bipacksedel uppdateras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för siponimod anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller siponimod är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.