

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mayzent 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Mayzent 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Mayzent 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Mayzent 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab siponimoodfumaraati, mis vastab 0,25 mg siponimoodile (*siponimodum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 59,1 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 0,092 mg sojaletsitiini.

Mayzent 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab siponimoodfumaraati, mis vastab 1 mg siponimoodile (*siponimodum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 58,3 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 0,092 mg sojaletsitiini.

Mayzent 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab siponimoodfumaraati, mis vastab 2 mg siponimoodile (*siponimodum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 57,3 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 0,092 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Mayzent 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatupunane ümar kaksikkumer kaldservadega ligikaudu 6,1 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on ettevõtte logo ja teisel küljel „T“.

Mayzent 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lillakasvalge ümar kaksikkumer kaldservadega ligikaudu 6,1 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on ettevõtte logo ja teisel küljel ”L”.

Mayzent 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatukollane ümar kaksikkumer kaldservadega ligikaudu 6,1 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on ettevõtte logo ja teisel küljel „II“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mayzent on näidustatud sekundaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'i aktiivse vormi, mida kinnitavad ägenemiste esinemine või piltidiagnostikal ilmnev põletikuline aktiivsus, raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi siponimoodiga peab alustama ja jälgima hulgiskleroosi ravivõime kogenud arst.

Enne ravi alustamist tuleb patsiendid genotüüpiseerida CYP2C9 suhtes, et määrata CYP2C9 aktiivsus (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

CYP2C9*3*3 genotüübiga patsientidel ei tohi siponimoodi kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Annustamine

Ravi alustamine

Ravi tuleb alustada tiitrimispakendiga, mida jätkub viieks päevaks. Ravi algab annusega 0,25 mg üks kord ööpäevas 1. ja 2. päeval, seejärel võetakse 3. päeval 0,5 mg üks kord ööpäevas, 4. päeval 0,75 mg ja 5. päeval 1,25 mg ning jõutakse 6. päevaks siponimoodi säilitusannuseni (vt tabel 1).

Esimese kuue päeva jooksul pärast ravi alustamist tuleb soovitatav ööpäevane annus võtta ühekordse annusena hommikul koos toiduga või ilma.

Tabel 1 Annuse kohandamine säilitusannuseni jõudmiseks

Annuse kohandamine	Kohandamisannus	Kohandamisrežiim	Annus
1. päev	0,25 mg	1 x 0,25 mg	ANNUSE KOHANDAMINE
2. päev	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
3. päev	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
4. päev	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
5. päev	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
6. päev	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	SÄILITUSRAVI
¹ CYP2C9*2*3 või *1*3 genotüübiga patsientidel on soovitatav säilitusannus 1 mg üks kord ööpäevas (1 x 1 mg või 4 x 0,25 mg) (lugege eelnevat ja lõigud 4.4 ja 5.2). Lisandunud 0,25 mg 5. päeval ei halvenda patsiendiohutust.			

Säilitusannus

CYP2C9*2*3 või *1*3 genotüübiga patsientidel on soovitatav säilitusannus 1 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kõikide ülejäänud CYP2C9 genotüüpidega patsientidel on siponimoodi säilitusannus 2 mg.

Mayzenti tuleb võtta üks kord ööpäevas.

Ravi alustamisel vahelejäänud annus(ed)

Kui esimese kuue ravipäeva jooksul jääb ühel päeval kohandamisannus vahele, tuleb ravi taas alustada uue tiitrimispakendiga.

Vahelejäänud annus pärast 6. päeva

Annuse vahelejätmisel tuleb ettenähtud annus võtta järgmisel ettenähtud ajal, järgmist annust ei tohi kahekordistada.

Säilitusravi taas alustamine pärast ravi katkestamist

Kui säilitusravis on vahele jäänud neli või enam järjestikust ööpäevast annust, tuleb ravi siponimoodiga alustada uue tiitrimispakendiga.

Patsientide erirühmad

Eakad

Siponimoodi ei ole uuritud 65-aastastel ja vanematel patsientidel. Kliinilistes uuringutes osalesid kuni 61-aastased patsiendid. Siponimoodi tuleb kasutada ettevaatusega eakatel ebapiisavate ohutus- ja efektiivsusandmete tõttu (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kliinilise farmakoloogia uuringute alusel ei ole neerupuudulikkusega patsientidel vajalik annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Siponimoodi ei tohi kasutada raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel (vt lõik 4.3). Kuigi kerge või mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, tuleb sellistel patsientidel ravi alustamisel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Siponimoodi ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud lastel ja noorukitel vanuses 0...18 aastat. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne. Siponimoodi kasutatakse koos toiduga või ilma.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, maapähkli, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.
- Immuunpuudulikkuse sündroom.
- Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia või krüptokokkmeningiit anamneesis.
- Aktiivsed pahaloomulised kasvaja.
- Raske maksapuudulikkus (Child-Pugh' klass C).
- Patsiendid, kellel on eelneva 6 kuu anamneesis müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, ajuinsult/mööduv isheemiline atakk (TIA), dekompenseeritud (haiglaravi vajav) südamepuudulikkus, New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) III...IV klassi südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Anamneesis II astme Mobitz II tüüpi AV-blokaad, III astme AV-blokaad, sinuatriaalne blokaad või siinussõlme nõrkuse sündroom, kui patsiendid ei kasuta südamestimulaatorit (vt lõik 4.4).
- Homosügootse CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) genotüübiga (aeglane metaboliseerija) patsiendid.
- Rasedus ja tõhusa rasestumisvastase meetodi mittekasutamine naistel (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Infektsioonirisk

Siponimoodi peamine farmakodünaamiline toime on annusest sõltuv perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemine 20...30%-ni esialgsest väärtusest. Selle põhjuseks on lümfotsüütide pöörduv sekvestratsioon lümfoïdkoes (vt lõik 5.1).

Siponimoodi toime immuunsüsteemile võib suurendada infektsioonide riski (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist peab viimase 6 kuu jooksul või pärast eelneva ravi lõpetamist olema tehtud täisvere analüüs. Soovitatav on täisvere analüüsi korrata ka 3...4. kuul pärast ravi alustamist ja edaspidi vähemalt üks kord aastas ning infektsiooninähtude ilmnemisel. Kui tuvastatakse, et lümfotsüütide absoluutarv on $< 0,2 \times 10^9/l$, tuleb annust vähendada 1 mg-ni, sest kliinilistes uuringutes vähendati siponimoodi annust patsientidel, kelle lümfotsüütide absoluutarv oli $< 0,2 \times 10^9/l$. Kui leitakse lümfotsüütide absoluutarv $< 0,2 \times 10^9/l$ patsiendil, kelle siponimoodi annus on juba 1 mg, tuleb ravi siponimoodiga katkestada, kuni arv tõuseb $0,6 \times 10^9/l$, mille korral võib kaaluda ravi taasalustamist siponimoodiga.

Raske ägeda infektsiooniga patsientidel tuleb ravi alustamine edasi lükata kuni paranemiseni. Kuna farmakoloogilised jääktoimed, nt perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemine, võivad püsida 3...4 nädalat pärast ravi lõpetamist, on selle aja jooksul vajalik eriti hoolikas jälgimine infektsiooni suhtes (vt järgnev lõik „Ravi lõpetamine siponimoodiga“).

Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid infektsiooninähtude tekkest kohe oma arstile. Infektsiooninähtudega patsientidel tuleb ravi ajal kasutada tõhusaid diagnoosimise ja ravi meetodeid. Raske infektsiooni tekkel tuleb kaaluda ravi katkestamist siponimoodiga.

Ravi ajal siponimoodiga on teatatud krüptokokkmeningiidi juhtudest. Patsiente, kellel tekivad krüptokokkmeningiidile sobivad sümptomid ja nähud, tuleb kohe põhjalikult uurida. Ravi siponimoodiga tuleb katkestada krüptokokkmeningiidi välistamiseni. Krüptokokkmeningiidi diagnoosimisel tuleb alustada adekvaatse raviga.

S1P retseptori modulaatorite, sealhulgas siponimoodi ja teiste hulgiskleroosi ravimite kasutamisel on teatatud progresseeruvast multifokaalsest leukoentsefalopaatiast (PML) (vt lõik 4.8). Arstid peavad hoolikalt jälgima PMLile viitavate sümptomite teket kliiniliselt või magnetresonantstomograafia (MRT) abil. PML kahtlusel tuleb ravi siponimoodiga katkestada PML välistamiseni. PML kinnitumisel tuleb ravi siponimoodiga katkestada.

Herpesviirusinfektsioonid

Herpesviirusinfektsioonid [sh *varicella zoster*'i viiruste (VZV) põhjustatud meningiidi või meningoentsefaliidi juhud] on tekkinud kogu siponimoodravi jooksul. Herpesmeningiidi või meningoentsefaliidi tekkimisel tuleb ravi siponimoodiga katkestada ja manustada vastava infektsiooni jaoks sobivat ravi. Enne ravi alustamist siponimoodiga tuleb patsiente, kellel puudub arsti kinnitatud tuulerõugete anamnees või dokumenteeritud VZV-vastane vaktsineerimine, kontrollida VZV antikehade suhtes (vt lõik „Vaktsineerimine“).

Vaktsineerimine

Patsiente, kellel puuduvad antikehad, soovitage enne ravi alustamist siponimoodiga täielikult tuulerõugete vastu vaktsineerida. Vaktsiini toime täielikuks saavutamiseks tohib ravi alustada 1 kuu pärast (vt lõik 4.8).

Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist tuleb vältida siponimoodiga ravimise ajal ja 4 nädalat pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.5).

Teist tüüpi vaktsiinid ei pruugi olla piisavalt tõhusad siponimoodiga ravimise ajal (vt lõik 4.5). Soovitame ravi katkestada 1 nädal enne plaanilist vaktsineerimist kuni 4 nädalat pärast vaktsineerimist. Vaktsineerimise tõttu siponimoodiga ravimise katkestamisel tuleb arvestada haiguse võimaliku uue aktiveerumisega (vt allpool lõik „Ravi lõpetamine siponimoodiga“).

Samaaegne ravi kasvajavastaste, immunomoduleerivate või immunosupressiivsete ravimitega
Antineoplastilisi, immunosupressiivseid või immunomoduleerivaid ravimeid (sh kortikosteroidid) tuleb samal ajal manustada ettevaatlikult lisatoimete riski tõttu immuunsüsteemile (vt lõik 4.5).

Maakula turse

III faasi kliinilises uuringus kirjeldati maakula turset koos nägemishäiretega või ilma nendeta sagedamini siponimoodi rühmas (1,8%) võrreldes platseeboga (0,2%) (vt lõik 4.8). Enamik juhtudest esines esimese 3...4 ravikuu jooksul. Seetõttu soovitatakse 3...4 kuud pärast ravi alustamist minna silmaarsti juurde kontrollile. Maakula turse juhtumeid on esinenud ka pikaajase ravi korral; patsiendid peavad alati teatama nägemishäirete tekkest ravi ajal siponimoodiga ning sel juhul soovitame hinnata silmapõhja ning maakulat.

Ravi siponimoodiga ei tohi alustada maakula tursega patsientidel enne turse taandumist.

Siponimoodi tuleb kasutada maakula turse riski tõttu ettevaatlikult patsientidel, kellel on anamneesis suhkurtõbi ja veieit või kaasuvad reetina haigused (vt lõik 4.8). Soovitav on enne siponimoodiga ravimise alustamist ja hiljem regulaarselt ravi ajal maakula turse tuvastamiseks lasta neid patsiente silmaarstil kontrollida.

Ravi jätkamist siponimoodiga maakula tursega patsientidel ei ole hinnatud. Maakula turse tekkel on soovitav lõpetada ravi siponimoodiga. Otsuse tegemisel, kas pärast tervenemist võib ravi siponimoodiga uuesti alustada või mitte, peab arvestama võimalikku kasu ja riski iga patsiendi jaoks eraldi.

Bradüarütmia

Ravi alustamine siponimoodiga põhjustab südame löögisageduse ajutise aeglustumise ja seda võib seostada ka atrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumisega (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Seetõttu kasutatakse ravi alustamiseks annuse tiitrimist, et jõuda 6. päevaks säilitusannuseni (vt lõik 4.2).

Pärast esimest tiitrimisannust väheneb südame löögisagedus ühe tunni jooksul; 1. päeval on vähenemine maksimaalne ligikaudu 3...4 tunni jooksul. Jätkuval annuse suurendamisel väheneb südame löögisagedus järgnevatel päevadel veelgi, maksimaalne vähenemine võrreldes 1. päeva baastasemega saavutatakse 5. kuni 6. päevaks. Suurim päevane annusejärgne keskmine südame löögisageduse absoluutne vähenemine on 1. päeval, kus pulsagedus väheneb keskmiselt 5 kuni 6 lööki minutis. Järgnevatel päevadel on vähenemine tagasihoidlikumalt väljendunud. Ravi jätkumisel hakkab südame löögisagedus suurenema pärast 6. päeva ja jõuab platseebotasemeni 10 päeva jooksul.

Südame löögisagedust alla 40 löögi minutis täheldati harva. Atrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumine ilmestub enamasti I astme atrioventrikulaarse (AV)-blokaadina (pikenenud PR-intervall elektrokardiogrammil). Kliinilistes uuringutes on leitud ravi alustamisel II astme AV-blokaadi (tavaliselt Mobitz I tüüpi, Wenckebach) vähem kui 1,7% patsientidest.

Enamik bradüarütmiia juhud või atrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumise juhud olid asüptomaatilised, ajutised ja lahenesid 24 tunni jooksul ega vajanud ravi katkestamist. Kui ilmnevad manustamisjärgsed sümptomid (peapööritus, mittekardiaalne rinnavalu, peavalu), tuleb alustada sobivat kliinilist ravi ning jätkata jälgimist kuni sümptomite taandumiseni. Vajadusel saab siponimoodist indutseeritud südame löögisageduse aeglustumist ravida atropiini või isoprenaliini parenteraalsete annustega.

Ravi alustamise soovitused mõnede südamehaigustega patsientidel

Ettevaatusabinõuna peaks järgnevate südameprobleemidega patsiente bradükardia tekke suhtes jälgima 6 tunni jooksul pärast esimese siponimoodi annuse manustamist (vt ka lõik 4.3):

- siinusbradükardia (löögisagedus < 55 korra minutis);
- anamneesis I või II [Mobitz I] AV-blokaad;
- anamneesis müokardiinfarkt või
- südamepuudulikkus (NYHA I ja II klassi patsiendid).

Nendel patsientidel on soovitatav teha elektrokardiogramm (EKG) enne annuse manustamist ja jälgimisperioodi lõpus. Annuse manustamisjärgse bradüarütmia või juhtivusega seotud sümptomite tekkel või 6. manustamisjärgsel tunnil tehtud EKG-s leitava uue II või kõrgema astme AV-blokaadi või QTc \geq 500 ms korral tuleb rakendada vastavat ravi ja patsienti jälgida kuni sümptomite/leiu taandumiseni. Kui vaja läheb medikamentooset ravi, tuleb pikendada jälgimist üle öö ja korrata 6-tunnilist jälgimist teise annuse andmise järgselt.

Tõsiste südame rütmihäirete või bradükardia korral **ei tohi** siponimoodi kasutada patsientidel, kellel on:

- anamneesis sümptomaatiline bradükardia või korduvad süngoobid;
- kontrollimatu hüpertensioon või
- raske ravimata uneapnoe.

Sellistel patsientidel tuleb ravi siponimoodiga kaaluda ainult juhul, kui eeldatav kasu kaalub üles võimalikud riskid ning enne ravi alustamist tuleb parima jälgimisstrateegia kavandamiseks nõu pidada kardioloogiga.

Põhjalik QT uuring ei näidanud märkimisväärset otsest QT-intervalli pikenemist ega siponimoodi seost QT pikenemisega seotud arütmogeensusega. Ravi alustamine võib kohandamisfaasis aeglustada südame löögisagedust ja põhjustada kaudset QT-intervalli pikenemist. Siponimoodi ei uuritud märkimisväärselt pikenenud QT-ga patsientidel (QTc > 500 ms) või patsientidel, kes said ravi QT-intervalli pikendavate preparaatidega. Kui ravi siponimoodiga kaalutakse eelnevalt pikenenud QT-ga või juba QT-d pikendavate preparaatidega ja teadaolevalt arütmogeensete omadustega preparaatidega ravitavatel patsientidel, tuleb enne ravi alustamist parima jälgimisstrateegia kavandamiseks ravi alustamise ajaks nõu pidada kardioloogiga.

Siponimoodi ei ole uuritud arütmiaiga patsientidel, kes vajavad ravi Ia klassi (nt kinidiin, prokaiinamiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikumidega. Ia ja III klassi antiarütmikume on seostatud *torsades de pointes*'i juhtudega bradükardiaga patsientidel. Kuna ravi alustamine põhjustab südame löögisageduse aeglustumist, ei tohi ravi alustamisel siponimoodi manustada koos nende ravimitega.

Kogemus samal ajal südame löögisagedust aeglustavaid kaltsiumikanali blokaatoreid (nt verapamiil või diltiaseem) või muid võimalikke südame löögisagedust aeglustavaid ravimeid kasutavate patsientidega on piiratud, sest neid ravimeid ei uuritud siponimoodi saavatel patsientidel kliinilistes uuringutes. Nende ravimite samaaegne kasutamine ravi alustamise ajal võib olla seotud tõsise bradükardia ja südameblokaadi tekkega. Võimaliku lisatoime tõttu südame löögisagedusele ei tohiks ravi siponimoodiga üldiselt alustada neid aineid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel võib ravi siponimoodiga kaaluda vaid juhul, kui eeldatav kasu kaalub üles võimalikud riskid.

Kui ravi alustamise ajal siponimoodiga on vaja kasutada üht eelnevalt mainitud ainetest, tuleb konsulteerida kardioloogiga ravi alustamise ajaks südame löögisagedust mitte vähendava preparaadiga asendamise või vajaliku jälgimisstrateegia kavandamise suhtes.

Bradüarütmilised toimed on enam väljendunud siponimoodi lisamisel beetablokaatoritele. Stabiilses annuses beetablokaatoreid saavatel patsientidel tuleb enne ravi alustamist hinnata südame löögisagedust rahuolekus. Kui rahuoleku südame löögisagedus on kroonilisel beetablokaatorravigil > 50 korra minutis, on lubatud alustada siponimoodiga. Kui rahuoleku südame löögisagedus on ≤ 50 korra minutis, tuleb ravi beetablokaatoritega katkestada, kuni südame löögisagedus rahuolekus on > 50 korra minutis. Sel juhul on ravi siponimoodiga lubatud alustada ning ravi beetablokaatoritega taasalustada pärast siponimoodi eesmärgiks oleva säilitusannuse saavutamist (vt lõik 4.5).

Maksatalitus

Enne ravi alustamist siponimoodiga peavad hiljuti (st viimase 6 kuu jooksul) olema määratud transaminaasid ja bilirubiin.

III faasi kliinilises uuringus leitialaniinaminotransferaaside (ALAT) või aspartaataminotransferaaside (ASAT) kolm korda normi piiri ületavaid (*upper limit of normal*, ULN) väärtusi 5,6% 2 mg siponimoodiga ravitud patsientidest võrreldes 1,5% patsientidel, keda raviti platseeboga (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes katkestati patsiendi ravi kolmekordse normi piiri ületava tõusu ja maksatalitlusega seotud sümptomite tekke korral või kui tõus ületas ULN enam kui viiekordselt. Kolmanda faasi kliinilises uuringus vastasid 1% kõikidest katkestamisest nendele kriteeriumidele.

Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal sümptomid, mis viitavad maksatalitluse häirele, tuleb kontrollida maksaensüüme ja katkestada ravi siponimoodiga, kui oluline maksakahjustus on kinnitunud. Ravi uuesti alustamine sõltub maksakahjustuse muude põhjuste leidmisest ning ravi jätkamise kasust patsiendile võrreldes maksakahjustuse taastekke riskiga.

Kuigi puuduvad andmed selle kohta, et eelneva maksakahjustusega patsientidel oleks siponimoodi kasutamise ajal suurem risk maksatalitlust peegeldavate ensüümide aktiivsuse suurenemiseks, tuleb siiski märkimisväärse maksakahjustusega patsientide ravimisel olla ettevaatlik.

Nahakasvajad

Siponimoodiga ravi saanud patsientidel on teatatud basaalrakulisest kartsinoomist (*basal cell carcinoma*, BCC) ja teistest nahakasvajatest, sealhulgas lamerakulisest kartsinoomist (*squamous cell carcinoma*, SCC), eriti pikema ravi kestusega patsientidel (vt lõik 4.8).

Kõikidel patsientidel on soovitatav nahauuringud läbi viia ravi alustamisel ja seejärel iga 6 kuni 12 kuu tagant, arvestades kliinilist seisundit. Pikema ravi kestusega tuleb jätkata hoolikaid nahauuringuid. Patsientidel tuleb soovitada viivitamatult teatada kõikidest kahtlastest nahakahjustustest oma arstile. Ravi ajal siponimoodiga tuleb patsiente hoiatada ilma kaitsevahenditeta päikese käes viibimise eest. Need patsiendid ei tohi samal ajal saada fototeraapiat UV-B kiirgusega ega PUVA-fotokemoteraapiat.

Ootamatud neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid/nähud

Teise sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) kasutamisel on teatatud üksikutest pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) juhtudest. Arendusprogrammi ajal ei ole siponimoodi kohta selliseid juhte kirjeldatud. Siiski, kui siponimoodi saaval patsiendil peaks tekkima ootamatud neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid/nähud (st kognitiivne defitsiit, käitumise muutused, kortikaalsed nägemishäired või muud neuroloogilised kortikaalsed sümptomid/nähud või mõni intrakraniaalse rõhu tõusule viitav sümptom) või neuroloogilise seisundi allakäik, tuleb kohe teha täielik füüsiline ja neuroloogiline läbivaatus ning mõelda ka MRT-le.

Eelnev ravi immunosupressiivsete või immunomoduleerivate ravimitega

Mõne muu haigust moduleeriva ravimi kasutamisel tuleb ravi muutes arvesse võtta selle ravimi poolväärtusaega ja toimemehhanismi, et vältida lisatoimeid immuunsüsteemile, ning samal ajal minimeerida haiguse reaktiveerumise riski. Veendumaks, et eelneva ravi toimed immuunsüsteemile (st tsütopeenia) on möödunud, on soovitatav määrata perifeersete lümfotsüütide arvu enne ravi alustamist siponimoodiga.

Tulenevalt alemtuzumabi pakendi infolehel kirjeldatud ravimi immunosupressiivsetest omadustest ja nende kestusest, ei soovitata pärast alemtuzumabi alustada ravi siponimoodiga.

Siponimoodi kasutamist võib üldiselt alustada pärast beeta-interferooni või glatirameeratsetaadi kasutamist.

Toime vererõhule

Ravimitega mittekontrollitud hüpertooniaga patsiendid arvati kliinilistest uuringutest välja ning juhul, kui kontrollimatu hüpertensiooniga patsiendid vajavad ravi siponimoodiga, on tarvis erikäsitlust.

III faasi kliinilises sekundaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga (SPSM) patsientide uuringus teatati hüpertensioonist sagedamini siponimoodirühmas (12,6%) võrreldes platseeboga (9,0%). Ravi siponimoodiga põhjustas süstoolse ja diastoolse vererõhu tõusu varakult pärast ravi alustamist, mis jõudis maksimumi pärast ligikaudu 6-kuulist ravi (süstoolne 3 mmHg, diastoolne 1,2 mmHg), seejärel stabiliseerus. See toime püsis ravi jätkumisel.

Ravi ajal siponimoodiga tuleb vererõhku korrapäraselt jälgida.

CYP2C9 genotüüp

Enne ravi alustamist siponimoodiga tuleb patsiendid CYP2C9 aktiivsuse määramiseks genotüpiseerida CYP2C9 suhtes (vt lõik 4.2). CYP2C9*3 suhtes homosügootseid patsiente (CYP2C9*3*3 genotüüp: ligikaudu 0,3...0,4% populatsioonist) ei tohi siponimoodiga ravida. Siponimoodi kasutamine sellistel patsientidel põhjustab märkimisväärse siponimoodi plasmakontsentratsiooni suurenemise. Vältimaks liiga suuri kontsentratsioone, on CYP2C9*2*3 genotüübiga (1,4...1,7% populatsioonist) ja *1*3 genotüübiga (9...12% populatsioonist) patsientide soovitatav päevane säilitusannus 1 mg (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Fertiilses eas naised

Riski tõttu lootele on siponimood vastunäidustatud raseduse ajal ja naistel, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast meetodit. Enne ravi alustamist tuleb fertiilses eas naisi informeerida lootega seotud riskidest, rasedustest peab olema negatiivne ja nad peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt 10 päeva pärast ravi katkestamist (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Ravi lõpetamine siponimoodiga

Ravi lõpetamisel teise S1P retseptori modulaatoriga ilmnes harva teateid märkimisväärsetest haiguse ägenemistest, sh haiguse tagasilöökidest. Ravi lõpetamisel siponimoodiga tuleb arvestada haiguse raske ägenemise võimalusega. Ravi lõpetamisel siponimoodiga tuleb patsiente jälgida võimalike raske ägenemise sümptomite või haiguse uue aktiveerumise suhtes ning vajaduse korral rakendada nõutavat ravi.

Pärast ravi lõpetamist siponimoodiga jääb siponimood verre kuni 10 päevaks. Muu ravi alustamisel selle aja jooksul esineb samaaegne siponimoodi ekspositsioon.

Enamikul (90%) SPSMiga patsientidest normaliseerub lümfotsüütide arv 10 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist. Siiski võivad farmakodünaamilised jääknähud, nt vähenenud perifeersete lümfotsüütide arv, püsida kuni 3...4 nädalat pärast viimase annuse manustamist. Immunosupressantide kasutamine sellel ajal võib olla lisatoimete põhjuseks immuunsüsteemile ja seega tuleb olla ettevaatlik 3...4 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist.

Mõju hematoloogilistele testidele

Et siponimood vähendab vere lümfotsüütide arvu ümberjaotamise teel sekundaarsetes lümfoidorganites, ei saa perifeersete lümfotsüütide arvu siponimoodiga ravitud patsientidel kasutada lümfotsüütide alaklasside staatuse hindamiseks. Laboratoorsed analüüsid, mis hõlmavad tsirkuleerivate mononukleaarsete rakkude kasutamist, vajavad suuremaid veremahte tsirkuleerivate lümfotsüütide arvu vähenemise tõttu.

Lisaained

Tabletid sisaldavad sojaletsitiini. Maapähklile või sojale ülitundlikud patsiendid ei tohi siponimoodi kasutada (vt lõik 4.3).

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kasvajavastased, immunomoduleerivad või immunosupressiivsed ravimid

Siponimoodi ei ole uuritud koos kasvajavastaste, immunomoduleerivate ja immunosupressiivsete ravimitega. Lisatoimete tõttu immuunsüsteemile tuleb sellise ravi ajal ja mõne nädala jooksul pärast mõne sellise ravimi manustamist olla eriti tähelepanelik (vt lõik 4.4).

Tulenevalt alemtuzumabi pakendi infolehel kirjeldatud ravimi immunosupressiivsetest omadustest ja nende kestusest, ei soovitata pärast alemtuzumabi alustada ravi siponimoodiga, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu kaalub üles iga üksiku patsiendi riskid (vt lõik 4.4).

Antiarütmikumid, QT-intervalli pikendavad ravimid ja ravimid, mis võivad vähendada südame löögisagedust

Ravi alustamise ajal ei ole võimalike lisatoimete tõttu südame löögisagedusele lubatud siponimoodi kasutada koos Ia klassi (nt kinidiin, prokainamiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikumidega, QT-intervalli pikendavate teadaolevalt arütmogeensete ravimitega, südame löögisagedust vähendavate kaltsiumkanalite blokaatoritega (nt verapamiil ja diltiaseem) või muude preparaatidega, mis võivad südame löögisagedust vähendada (nt ivabradiin või digoksiin) (vt lõik 4.4). Puuduvad andmed nende ravimite ja siponimoodi samaaegse kasutamise kohta. Nende toimeainete kasutamine ravi alustamisel võib olla seotud raske bradükardia ja südameblokaadiga. Lisanduva toime tõttu südame löögisagedusele ei tohi siponimoodi ravi alustada patsientidel, kellele on määratud ravi nende ravimitega (vt lõik 4.4). Kui siiski kaalutakse ravi siponimoodiga, tuleb konsulteerida kardioloogiga ravi alustamise ajaks südame löögisagedust mitte vähendava preparaadiga asendamise või vajaliku jälgimisstrateegia kavandamise suhtes.

Beetablokaatorid

Südame löögisagedust vähendava lisatoime tõttu tuleb siponimoodi alustamisel beetablokaatoreid kasutataval patsientidel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Beetablokaatorite manustamist tohib alustada stabiilset siponimoodi annust tarvitaval patsientidel.

Siponimoodi ja propranolooli koosmanustamisel tekkivat negatiivset kronotroopset toimet hinnati spetsiaalses farmakodünaamilises/ohutusuuringus. Propranolooli lisamisel farmakokineetilises/farmakodünaamilises tasakaalukontsentratsiooni staadiumis siponimoodile oli negatiivne kronotroopne toime vähem väljendunud (väiksem aditiivsest) võrreldes siponimoodi lisamisega farmakokineetilises/farmakodünaamilises tasakaalukontsentratsiooni staadiumis propranoloolile (lisatoime südame löögisagedusele).

Vaktsineerimine

Nõrgestatud elusvaktsiinid võivad kanda endas infektsiooniriski ja seetõttu tuleb nende kasutamist ravi ajal siponimoodiga ja kuni 4 nädalat pärast ravi lõpetamist vältida (vt lõik 4.4).

Ravi ajal siponimoodiga ja kuni 4 nädalat pärast seda võib vaktsineerimine olla vähem tõhus. Vaktsineerimise tõhusus ei muutu ravi katkestamisel siponimoodiga 1 nädalaks enne vaktsineerimist kuni 4. vaktsineerimisjärgse nädalani. Spetsiaalses I faasi uuringus tervete vabatahtlikega vähendas samaaegne ravi siponimoodiga või lühem ravipaus (alates 10. päevast enne vaktsineerimist kuni 14. päevani pärast vaktsineerimist) *influenza* vaktsineerimise ravivastust võrreldes platseeboga (ligikaudu 15...30% madalam), samas kui PPV 23 vaktsineerimist samaaegne ravi siponimoodiga ei mõjutanud (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite võimalik mõju siponimoodi farmakokineetikale

Siponimoodi metabolism toimub põhiliselt tsütokroom P450 (CYP2C9) (79,3%) ja väiksemal määral tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%) poolt. CYP2C9 on polümorfne ensüüm ja ravimite koostoime mõju CYP3A või CYP2C9 inhibiitorite või indutseerijate olemasolul sõltub ilmselt CYP2C9 genotüübist.

CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitorid

Siponimoodi kontsentratsiooni olulise suurenemise tõttu ei ole soovitatav siponimoodi samaaegne kasutamine koos ravimitega, mis põhjustavad mõõdukat CYP2C9 ja mõõdukat või tugevat CYP3A4 inhibitsiooni. Samaaegselt manustatavate ravimite skeemis võib sisalduda mõõdukas CYP2C9/CYP3A4 kaksikinhibiitor (nt flukonasool) või mõõdukas CYP2C9 inhibiitor võetuna koos mõõduka või tugeva CYP3A4 inhibiitoriga.

Ööpäevas 200 mg flukonasooli (mõõdukas CYP2C9/tugev CYP3A4 topeltinhibiitor) manustamisel tasakaalukontsentratsioonis ja ühekordse 4 mg siponimoodi annuse manustamine tervetele CYP2C9*1*1 genotüübiga vabatahtlikele põhjustas kahekordse siponimoodi kõvera aluse pindala (*area under the curve*, AUC) suurenemise. Füsioloogilise farmakokineetilise modelleerimise andmete alusel saab eeldada kahekordset siponimoodi AUC suurenemist igat tüüpi CYP3A4 ja CYP2C9 inhibiitorite kasutamisel kõikide genotüüpidega, välja arvatud CYP2C9*2*2 genotüübiga patsientidel. CYP2C9*2*2 genotüübiga patsientidel võib mõõdukate CYP2C9/CYP3A4 inhibiitorite manustamisel eeldada siponimoodi AUC 2,7-kordset suurenemist.

CYP2C9 ja CYP3A4 indutseerijad

Siponimoodi on lubatud kombineerida enamiku CYP2C9 ja CYP3A4 indutseerijatega. Siiski tuleb oodatava siponimoodi väiksema kontsentratsiooni tõttu hinnata ravi sobivust ja võimalikku kasu siponimoodi kombineerimisel:

- tugevate CYP3A4/mõõdukate CYP2C9 topeltindutseerijatega (nt karbamasepiin) või mõõduka CYP2C9 indutseerijaga koos eraldi tugeva CYP3A4 indutseerijaga kõikidel patsientidel sõltumata genotüübist;
- mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega (nt modafiniil) või tugevate CYP3A4 indutseerijatega CYP2C9*1*3 või *2*3 genotüübiga patsientidel.

Ravimite koostoime uuringute kohaselt füsioloogilise farmakokineetika mudelis on nendel tingimustel oodata olulist siponimoodi kontsentratsiooni (vastavalt kuni 76% ja 51%) vähenemist. 2 mg siponimoodi manustamisel ööpäevas lisaks 600 mg rifampiini ööpäevasele annusele (tugev CYP3A4 ja mõõdukas CYP2C9 indutseerija) vähenesid siponimoodi $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{\max,ss}$ vastavalt 57% ning 45% võrra CYP2C9*1*1 genotüübi korral.

Suukaudsed kontratseptiivid

Siponimoodi samaaegne manustamine ei mõjutanud kliiniliselt oluliselt etüüülöstradioli ja levonorgestreeli sisaldavate suukaudsete kontratseptiivide farmakodünaamikat ega farmakokineetikat. Seega olid uuritavad suukaudsed kontratseptiivid ravi ajal siponimoodiga püsivalt tõhusad.

Teisi progestageene sisaldavate suukaudsete kontratseptiividega ei ole koostoime uuringuid läbi viidud, kuid siiski ei ole oodata mingit siponimoodi mõju suukaudsete kontratseptiivide tõhususele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon naistel

Siponimood on vastunäidustatud fertiilses eas naistel, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3). Seetõttu peab fertiilses eas naistel enne ravi alustamist olema rasedustest negatiivne ja neid tuleb nõustada seoses tõsise riskiga lootele. Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt 10 päeva pärast siponimoodi viimast annust (vt lõik 4.4).

Arsti õppematerjalides on lisaks täiendavad meetmed. Neid meetmeid peab rakendama enne siponimoodi välja kirjutamist naispatsientidele ja ravi ajal.

Siponimoodiga ravimise lõpetamisel raseduse planeerimise tõttu tuleb arvestada haiguse võimaliku aktiveerumisega (vt lõik 4.4).

Rasedus

Siponimoodi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsetes on näidatud siponimoodist põhjustatud toksilisust embrüole ja lootele rottidel ning küülikutel ja teratogeensust rottidel, sh embrüote ja loodete hukkumist ning skeleti või siseelundite arenguhäireid ekspositsiooni puhul, mis on võrdne 2 mg ööpäevase annusega (vt lõik 5.3). Lisaks, kliinilisest kogemusest teise sfingosiin-1-fosfaadi retseptori modulaatoriga ilmnes tavapopulatsiooniga võrreldes kaasasündinud väärarengute riski 2-kordne tõus siponimoodi manustamisel raseduse ajal.

Selle tõttu on siponimoodi kasutamine vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Ravi siponimoodiga tuleb katkestada vähemalt 10 päeva enne planeeritud rasestumist (vt lõik 4.4). Kui naine rasestub siponimoodiga ravimise ajal, tuleb siponimoodi kasutamine katkestada. Lootele kahjuliku ravitoime riski tõttu tuleb patsiente meditsiiniliselt nõustada, samuti tuleb läbi viia ultrasonograafiline uuring.

Imetamine

Ei ole teada, kas siponimood või selle peamised metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Siponimood ja selle metaboliidid erituvad rottide rinnapiima. Siponimoodi ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Siponimoodi toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud. Siponimoodil ei olnud mingit toimet rottide ja ahvide meessuguorganitele ega rottide viljakusnäitajatele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Siponimood ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Siiski võib ravi alustamisel siponimoodiga mõnikord täheldada peapööritust. Seetõttu ei tohi patsiendid ravi alustamisel siponimoodiga esimese päeva jooksul juhtida sõidukit ega käsitseda masinaid (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ravimi kõige sagedasemad kõrvaltoimed on peavalu (15%) ja hüpertensioon (12,6%).

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud sageduse järgi, kõige sagedasem esimesena. Lisaks põhinevad vastavad esinemissageduste kategooriad järgmisele konventsioonile: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2 Kõrvaltoimete tabel

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	Vöötohatis
Harv	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia
Teadmata	Krüptokokkmeningiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage	Melanotsüütiline neevus Basaarakuline kartsinoom
Aeg-ajalt	Lamerakuline kartsinoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Lümfoopenia
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu
Sage	Pearinglus Krambihoog Treemor
Silma kahjustused	
Sage	Maakula turse
Südame häired	
Sage	Bradükardia Atrioventrikulaarne blokaad (I ja II aste)
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Hüpertensioon
Seedetrakti häired	
Sage	Iiveldus Kõhulahtisus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage	Valu jäsemetes
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Perifeerne ödeem Asteenia
Uuringud	
Väga sage	Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes
Sage	Kopsufunktsiooni testide väärtuste halvenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

SPSMiga patsientide III faasi kliinilises uuringus oli infektsioonide üldine esinemissagedus võrreldav siponimoodiga ravitavatel patsientidel ja platseeborühmas (vastavalt 49,0% ja 49,1%). Siiski oli *herpes zoster*'i infektsioonide sagedus suurem siponimoodirühmas (2,5%) võrreldes platseeboga (0,7%).

Varicella zoster'i viiruste põhjustatud meningiidi või meningoentsefaliidi juhte on esinenud kogu siponimoodravi jooksul. Siponimoodi puhul on teatatud ka krüptokokkmeningiidi juhtudest (vt lõik 4.4).

Maakula turse

Maakula turse tekkest teatati sagedamini siponimoodiga ravi saavatel patsientidel (1,8%) võrreldes platseebot saanutega (0,2%). Kuigi enamik juhte on kirjeldatud esimese 3...4 kuu jooksul pärast siponimoodiga alustamist, on teateid ka juhtudest patsientidel, keda on siponimoodiga ravitud rohkem kui 6 kuud (vt lõik 4.4). Mõnel patsiendil esines nägemise hägustumist või nägemisteravuse halvenemist, kuid teised olid asümptomaatilised ja said diagnoosi rutiinse oftalmoloogilise läbivaatuse käigus. Maakula turse üldiselt taandus või lahenes iseenesest pärast ravi katkestamist. Retsidiivide riski pärast ravi taasalustamist ei ole hinnatud.

Bradüarütmia

Ravi alustamine siponimoodiga põhjustab südame löögisageduse mööduvat aeglustumist ja seda võib seostada ka antrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumisega (vt lõik 4.4). Bradükardiat kirjeldati 6,2% siponimoodiga ravitud patsientidest võrreldes 3,1%-ga platseeborühmas ning AV blokaadi 1,7% siponimoodiga ravitud patsientidest võrreldes 0,7%-ga platseeborühmas (vt lõik 4.4).

Maksimaalne südame löögisageduse aeglustumine tekib esimese kuue manustamisjärgse tunni jooksul.

Ajutist, annusest sõltuvat südame löögisageduse aeglustumist kirjeldati algse annustamise faasis ning selle platoo saabus annustel ≥ 5 mg. Bradüarütmiaid (AV-blokaadid ja siinusrütmilised pausid) tekkisid sagedamini siponimoodi rühmas võrreldes platseeborühmaga.

Enamik AV-blokaade ja siinusrütmilisi pause tekkis terapeutilisest 2 mg-st annusest suurema annuse kasutamisel ja märkimisväärselt suurem esinemissagedus oli tiitrimata annuse kasutamisel võrreldes tiitritud annuse kasutamisega.

Siponimoodist indutseeritud südame löögisageduse aeglustumist saab ravida atropiini või isoprenaliiniga.

Maksafunktsiooni analüüsid

Siponimoodiga ravitud hulgiskleroosi patsientidel on kirjeldatud maksaensüümide (enamasti ALAT) tõusu. III faasi SPSMiga patsientide uuringus kirjeldati sagedamini maksafunktsiooni testide kõrvalekallet siponimoodirühmas (11,3%) võrreldes platseeboga (3,1%), mis enamasti oli põhjustatud maksa transaminaaside (ALAT/ASAT) ja GGT sisalduse suurenemisest. Enamikul juhtudel tekkis suurenemine esimese 6 ravikuu jooksul. ALAT sisaldus vähenes normiväärtuseni umbes 1 kuu jooksul pärast siponimoodi manustamise lõpetamist (vt lõiku 4.4).

Vererõhk

III faasi kliinilises SPSMiga patsientide uuringus teatati hüpertensioonist sagedamini siponimoodirühmas (12,6%) võrreldes platseeborühmaga (9,0%). Ravi siponimoodiga põhjustas süstoolse ja diastoolse vererõhu tõusu varakult pärast ravi alustamist, jõudes maksimaalseni umbes pärast 6-kuulist ravi (süstoolne 3 mmHg, diastoolne 1,2 mmHg), seejärel stabiliseerus. See toime püsis ravi jätkumisel.

Krambihood

III faasi kliinilises uuringus SPSM patsientidel teatati krambihoogudest 1,7% siponimoodiga ravitud patsientidest võrreldes 0,4% platseeborühmas.

Respiratoorsed toimed

Ravi ajal siponimoodiga täheldati vähest forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu (*forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) ja süsinikmonooksiidi abil määratud kopsude difusioonimahtuvuse (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DLCO) vähenemist. III faasi kliinilises uuringus SPSMiga patsientidel olid keskmised muutused võrreldes FEV₁ algtasemega 3. ja 6. ravikuul – 0,1 liitrit kõikidel ajahetkedel, samas platseeborühmas muutusi ei leitud. Need muutused olid veidi suuremad (ligikaudu 0,15 l suurune keskmine muutus võrreldes FEV₁ algtasemega) siponimoodiga ravitud hingamisteede häiretega (nagu krooniline obstruktiivne kopsuhaigus [KOK] või astma) patsientidel. Pideval kasutamisel ei põhjustanud selline vähenemine kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete teket ja seda ei seostatud köha ega düspnoe teatiste tõusuga (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetel isikutel määrati ühekordseks maksimaalseks talutavaks annuseks 25 mg, mida hinnati sümptomaatilise bradükardia tekke põhjal pärast ühekordse 75 mg annuse manustamist. Mõned isikud said ettekatsematult kuni 200 mg ööpäevaseid annuseid 3...4 päeva jooksul ja neil tekkis asümptomaatiline kerge kuni keskmine tõus maksafunktsiooni analüüsides.

Ühel (depressiooni anamneesiga) patsiendil, kes võttis 84 mg siponimoodi, tekkis kerge maksa transaminaaside sisalduse suurenemine.

Kui üleannustamine tekib esmasel kokkupuutel siponimoodiga või annuse kohandamise faasis, on oluline jälgimine bradükardia tekke suhtes, mis võib vajada ka terve öö läbi vältavat monitooringut. Nõutav on korrapärane südame löögisageduse ja vererõhu mõõtmine, samuti tuleb teha elektrokardiogramm (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Spetsiifilist antidooti siponimoodile ei ole. Dialüüs ega plasmavahetus ei eemalda siponimoodi märkimisväärselt organismist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA42

Toimemehhanism

Siponimood on sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) retseptori modulaator. Siponimood seondub selektiivselt kahega viiest S1P G-valguga seotud retseptorist (GPCR-id), täpsemalt S1P1 ja S1P5-ga. Toimides lümfotsüütidel S1P1 retseptori funktsionaalse antagonistina, väldib siponimood väljapääsu lümfisõlmedest. Sellega vähendatakse tsentraalse põletiku pärssimiseks T-rakkude retsirkulatsiooni kesknärvisüsteemi.

Farmakodünaamilised toimed

Perifeerse vere lümfotsüütide vähenemine

Siponimood põhjustab 6 tunni jooksul esimese annuse manustamisest annusest sõltuva perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemise lümfotsüütide pöörduva sekvestratsiooni tõttu lümfoidkoos.

Pideva igapäevase manustamise tulemusena hakkab lümfotsüütide arv vähenema, jõudes madalseisu mediaaniks (90% CI) oleva lümfotsüütide arvuni ligikaudu 0,560 (0,271...1,08) rakku/nl tüüpilisel CYP2C9*1*1 või *1*2 mitte-jaapani päritolu SPSMiga patsiendil, mis vastab 20...30%-le algtasemest. Lümfotsüütide arv püsib igapäevase annustamise korral väiksena.

Enamikul (90%) SPSMiga patsientidest normaliseerub lümfotsüütide arv 10 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist. Pärast ravi lõpetamist siponimoodiga võib jääknähuna püsida vähenenud perifeersete lümfotsüütide arv kuni 3...4 nädalat pärast viimase annuse manustamist.

Südame löögisagedus ja rütm

Siponimood põhjustab ravi alustamisel ajutist südame löögisageduse vähenemist ja atrioventrikulaarseid ülejuhte häireid (vt lõigud 4.4 ja 4.8), mis on mehaaniliselt seotud G-valk sõltuvate K⁺ ülesvõtu kanalite (*G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channel*, GIRK) aktiveerumisega S1P1 retseptori simulatsioonil, mis viib rakkude hüperpolarisatsioonini ja erutuvuse vähenemiseni. Tänu S1P1 retseptorite funktsionaalsele antagonistismile desensitiseerib siponimoodi algne tiitrimine edukalt GIRK-kanaleid kuni säilitusannuseni jõudmiseni.

QT-intervalli pikendav toime

Siponimoodi terapeutiliste (2 mg) ja supratherapeutiliste (10 mg) annuste mõju südamelihase repolarisatsioonile hinnati QT-intervalli alusel. Tulemused ei näidanud siponimoodi kasutamisel tekkivaid QT-intervalli pikenedamisega seotud arütmogeenseid toimeid. Siponimood pikendas platseeboga korrigeeritud algtasemele kohandatud keskmist QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) üle 5 ms, maksimaalse keskmise tulemusega vastavalt 7,8 ms (2 mg) ja 7,2 ms (10 mg), 3. manustamisjärgsel tunnil. $\Delta\Delta\text{QTcF}$ -i ühepoolse 95% usaldusvahemiku ülempiir kõikidel ajahetkedel oli alla 10 ms. Kategoriliste muutujate analüüsil ei leitud ravist põhjustatud QTc väärtusi üle 480 ms või üle 60 ms QTc pikenedamist võrreldes algtasemega, samuti ei ületanud ükski korrigeeritud ega mittekorrigeeritud QT/QTc väärtus 500 ms.

Kopsufunktsioon

Ühe või mitme siponimoodi annuse kasutamine 28 päeva jooksul ei ole seotud kliiniliselt olulise hingamisteede resistentsuse suurenemisega, mida hinnati forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu (FEV_1) ja forsseeritud ekspiratoorse vooluna (*forced expiratory flow*, FEF) 25...75% forsseeritud vitaalkapatsiteedi väljahingamise ajal ($\text{FEF}_{25-75\%}$). Üksikute mitteterapeutiliste (>10 mg) annuste kasutamisel täheldati trendina vähest FEV_1 vähenemist. Mitmed siponimoodi annused olid seotud kergete kuni keskmiste FEV_1 ja $\text{FEF}_{25-75\%}$ muutustega, mis ei olnud annusest ega päevaajast sõltuvad ega olnud seotud ühegi suurenenud hingamisteede resistentsuse kliinilise sümptomiga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Siponimoodi tõhusust on hinnatud III faasi kliinilises uuringus, kus SPSMiga patsientidele manustati 2 mg üks kord ööpäevas.

Uuring A2304 (EXPAND) SPSMi korral

Uuring A2304 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga, sündmuse ja jälgimisaja kestuse põhine III faasi uuring SPSMiga patsientidel, kellel oli dokumenteeritud progresseerumine viimase 2 aasta jooksul ilma ägenemisteta või nendest sõltumata, ägenemise puudumine 3 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist ja laiendatud puudestaatuse skaala *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) mediaanskoor 3,0...6,5. EDSSi mediaanskoori algväärtus oli 6,0. Uuringusse ei haaratud üle 61-aastaseid patsiente. Vastavalt haiguse aktiivsusele võivad SPSMi põletikulise aktiivsuse tunnused olla kas ägenemisega või pildidiagnostika tulemusega seotud (st Gd-kontrasteeruvad T1 kahjustused või aktiivsed [uued või suurenenud] T2 kahjustused).

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2 : 1 saama kas üks kord ööpäevas 2 mg siponimoodi või platseebot. Kliiniline hindamine viidi läbi sõelumise ajal, iga 3 kuu järel ja ägenemise ajal. MRT hindamine sooritati sõelumisel ja iga 12 kuu järel.

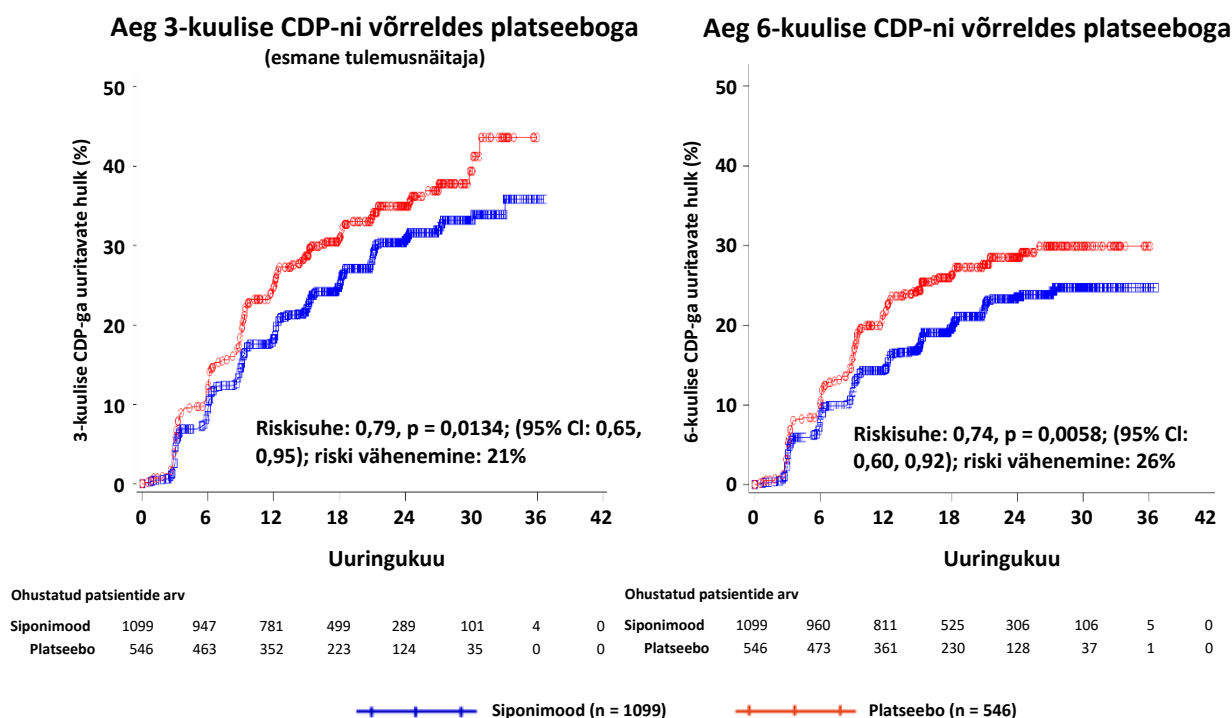
Esmane tulemusnäitaja oli aeg 3-kuulise kinnitatud puude progresseerumiseni (*Confirmed Disability Progression*, CDP), mõõdetuna vähemalt 1-punktilise EDSSi suurenemisena võrreldes esialgsega (0,5-punktiline suurenemine patsientidel, kelle esialgne EDSS oli 5,5 või suurem), mis püsis 3 kuu jooksul. Oluline teisene tulemusnäitaja oli aeg 3-kuulise kinnitatud vähemalt 20% ajalise 25-jalase kõnnikatse (T25W) halvenemiseni võrreldes algtasemega ning T2 kahjustuse mahu muutus võrreldes algtasemega. Teised lisatulemusnäitajad oli aeg 6-kuulise kinnitatud CDPni, ajumahu protsentuaalne muutus ja põletikulise haiguse aktiivsuse näitajad (aastane ägenemiste määr, MRTga tuvastatud kahjustused). Uurimuslikuks tulemusnäitajaks oli kognitiivsete protsesside kiirus sümboolite-numbrite testi (*Symbol Digit Modality Test*) skoori alusel.

Uuringu kestus oli patsienditi erinev (mediaankestus 21 kuud, vahemik 1 päev kuni 37 kuud).

Uuringusse randomiseeriti 1651 patsienti kas 2 mg siponimoodi (n=1105) või platseeborühma (n=546); 82% siponimoodiga ravitud ja 78% platseeborühma patsientidest lõpetas uuringu. Mediaanvanus oli 49 aastat, haiguse kestuse mediaan 16 aastat ja EDSSi skoori algtaseme mediaanväärtus 6,0. 64%-l patsientidest ei olnud 2 aasta jooksul enne uuringu algust olnud ägenemisi ja 76%-l ei olnud algsel MRT-uuringul gadoliinium-(Gd)-kontrasteeruvaid koldeid. 78% patsientidest olid eelnevalt saanud hulgiskleroosi ravi.

Aeg 3-kuulise ja 6-kuulise CPD-ni oli siponimoodi kasutamisel märkimisväärselt pikem koos 3-kuulise CDP riski vähenemisega 21% võrra võrreldes platseeboga [riskitiheduste suhe (HR) 0,79, $p < 0,0134$] ja 6-kuulise CDP riski vähenemisega 26% võrra võrreldes platseeboga (HR 0,74, $p < 0,0058$).

Joonis 1 EDSS-Kaplani-Meieri kõveratel põhinev patsientide 3-ja 6-kuuline kinnitatud puude progresseerumine (täisanalüüsi kogum, uuring A2304)



Tabel 3 Uuringu A2304 kliinilised ja MRT tulemused

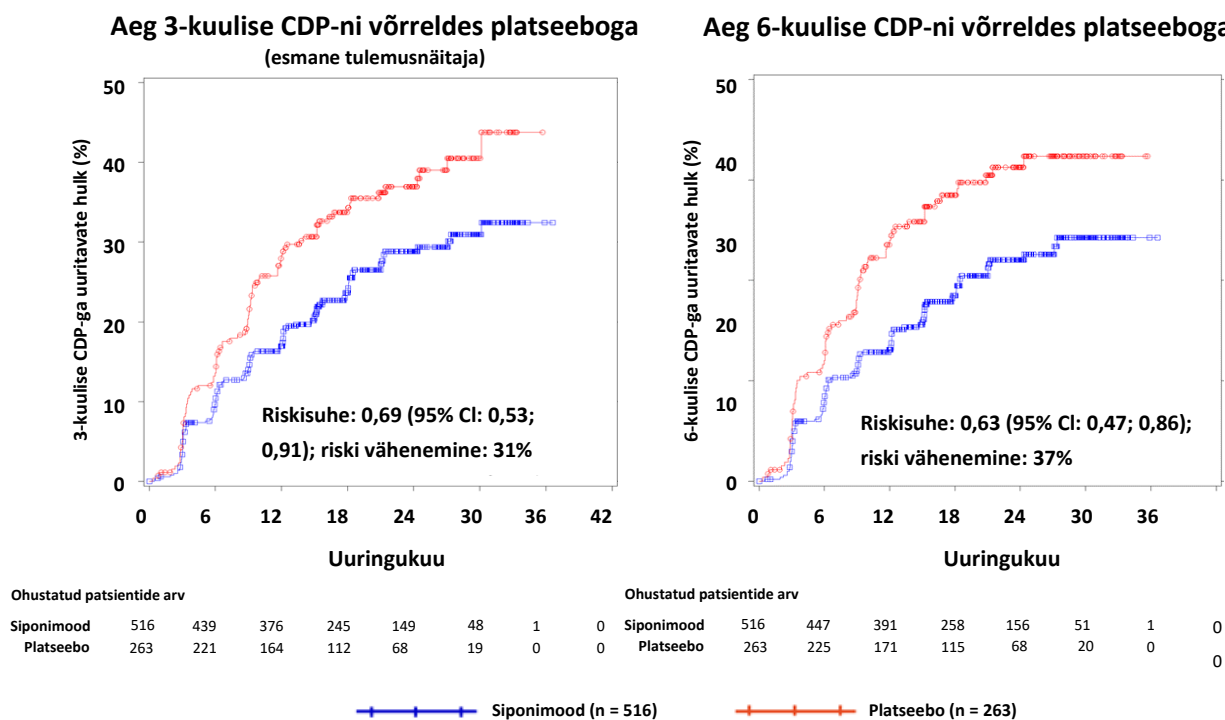
Tulemusnäitajad	A2304 (EXPAND)	
	Siponimood 2 mg (n=1099)	Platseebo (n=546)
Kliinilised tulemusnäitajad		
Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja: 3-kuulise kinnitatud puude progresseerumisega patsientide osakaal (esmane tulemusnäitaja)	26,3%	31,7%
Riski vähenemine ¹	21% (p=0,0134)	
3-kuulise kinnitatud 20% ajalise 25-jala kõnnikatsede pikenemisega patsientide osakaal (esmane tulemusnäitaja)	39,7%	41,4%
Riski vähenemine ¹	6% (p=0,4398)	
6-kuulise kinnitatud puude progresseerumisega patsientide osakaal	19,9%	25,5%
Riski vähenemine ¹	26% [(p=0,0058)] ⁶	
Aastapõhine ägenemiste esinemissagedus (ARR)	0,071	0,152
Sageduse vähenemine ²	55% [(p<0,0001)] ⁶	
MRT tulemusnäitajad		
Muutus võrreldes T2 kahjustuse mahu algtasemega (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
T2 kahjustuse mahu muutuse erinevus	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
Aju mahu protsentuaalne muutus võrreldes algtasemega (95% CI) ³	-0,497%	-0,649%
Aju mahu muutuse protsentuaalne erinevus	0,152% [(p=0,0002)] ⁶	
Gd-kontrasteerivate T1-kaalutud kahjustuste keskmine kumulatiivne arv (95% CI) ⁴	0,081	0,596
Sageduse vähenemine	86% [(p<0,0001)] ⁶	
Sümbolite- numbrite testi 4-punktilise halvenemisega patsientide osakaal ⁵	16,0%	20,9%
Riski vähenemine ¹	25% [(p=0,0163)] ⁶	
¹ Coxi mudelil põhinev aeg progresseerumiseni ² Korduvate sündmuste mudelist ³ 12. kuu ja 24. kuu keskmised ⁴ Kuni 24. kuuni ⁵ Kinnitatud 6. kuul ⁶ [Nominaalne p-väärtus tulemusnäitajatele ei sisalda hierarhilist testimist ega ole kordsuse suhtes kohandatud] ⁷ Mittevastav p-väärtus; hierarhiline testimise protseduur lõppes enne tulemusnäitaja saavutamist ARR - Annualised relapse rate		

Uuringu tulemused näitasid muutuvat, kuid järjepidevat riski vähenemist 3- ja 6-kuulise CDP-ni jõudmisel siponimoodi kasutamisel võrreldes platseeboga sool, vanusel, uuringueelse ägenemise aktiivsusel, MRT-põhise haiguse aktiivsusel, haiguse kestusel ja algsel puude sügavusel põhinevates alarühmades.

Aktiivse haigusega (defineeritud kui patsiendid, kelle haigus ägenes 2 aastat enne uuringu algust ja/või kellel ravi alguses esinesid Gd-kontrasteeruvad T1 kahjustused) patsientide alarühmas (n=779) sarnanesid tunnused enne ravi algust üldise populatsiooniga. Mediaanvanus oli 47 aastat, mediaanne haiguse kestus oli 15 aastat ja mediaanne EDSS skoor enne ravi algust oli 6,0.

Aeg 3-kuulise ja 6-kuulise CDP-ni lükkus siponimoodi kasutamisel aktiivse haigusega patsientidel märkimisväärselt edasi, vastavalt 31% võrra võrreldes platseeboga [riskitiheduste suhe (HR) 0,69; 95% CI: 0,53; 0,91] ja 37% võrra võrreldes platseeboga [HR 0,63; 95% CI: 0,47; 0,86]. ARR (kinnitatud ägenemised) vähenes 46% võrra (ARR suhe 0,54; 95% CI: 0,39; 0,77) võrreldes platseeboga. Gd-kontrasteerivate T1-kaalutud kahjustuste kumulatiivse arvu suhteline sageduse vähenemine oli 85% (sageduse suhe 0,155; 95% CI: 0,104; 0,231) võrreldes platseeboga. T2 kahjustuse mahu muutuse ja aju mahu protsentuaalse muutuse erinevused võrreldes platseeboga olid vastavalt -1163 mm³ (95% CI: -1484; -848 mm³) ja 0,141% (95% CI: 0,020; 0,261).

Joonis 2 EDSS-Kaplani-Meieri kõveratel põhinev patsientide 3- ja 6-kuuline kinnitatud puude progresseerumine – aktiivse SPSMiga alarühm (täisanalüüsi kogum, uuring A2304)



Patsientide alarühmas (n=827), kellel puudusid haigusaktiivsuse nähud ja sümptomid (defineeritud kui patsiendid, kelle haigus ei olnud ägenenud 2 aasta jooksul enne uuringu algust ja kellel ei esinenud ravi alguses Gd-kontrasteeruvaid T1 kahjustusi), oli toime 3- ja 6-kuulisele CDPlle nõrk (riski vähenemine vastavalt 7% ja 13%).

Uuringu A2304 (EXPAND) *post-hoc* analüüs näitas, et siponimood lükkas edasi puude progresseerumist EDSS ≥7,0 (püsivalt kuni uuringu lõpuni, st ratastooli jõudmiseni), mille tulemusena vähenes risk 38% (Coxi mudelil põhinev HR 0,62; 95% CI: 0,41; 0,92). Kaplani-Meieri hinnang EDSS ≥7,0 progresseerunud patsientide osakaalu kohta 24. kuul oli 6,97% siponimoodi rühmas ja 8,72% platseebo rühmas. Aktiivse SPSMiga patsientide alarühmas oli riski vähenemine 51% (HR 0,49; 95% CI: 0,27; 0,90) ja Kaplani-Meieri hinnangud 24. kuul olid siponimoodi rühmas 6,51% ja platseebo rühmas 8,69%. Kuna need tulemused olid oma olemuselt uurimuslikud, tuleks neid tõlgendada ettevaatusega.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada siponimoodiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mõne alarühma kohta hulgisleroosi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Aeg (T_{max}) maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni (C_{max}) pärast mitme siponimoodi annuse suukaudset manustamist on ligikaudu 4 tundi (vahemik: 2...12 tundi). Siponimoodi imendumine on ulatuslik ($\geq 70\%$, arvestades uriiniga erituvat radioaktiivsuse ja lõpmatuseni ekstrapoleeritud väljaheites olevat metaboliitide hulka). Siponimoodi absoluutne suukaudne biosaadavus on ligikaudu 84%. 2 mg siponimoodi suukaudsel manustamisel üks kord ööpäevas 10 päeva vältel saavutati 10. päevaks keskmine C_{max} 30,4 ng/ml ja keskmine AUC_{tau} 558 h*ng/ml. Tasakaaluolek saavutati mitme siponimoodi annuse manustamisel üks kord ööpäevas ligikaudu 6 päeva möödudes.

Hoolimata üksikannuse järgsest T_{max} viivitusest kuni 8 tunnini, ei mõjutanud söömine siponimoodi süsteemset kontsentratsiooni (C_{max} ja AUC), seega ei ole siponimoodi võtmisel vaja arvestada söögikordadega (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Siponimoodi keskmine jaotusruumala kudedes on 124 liitrit. Inimestel on plasmas leitav siponimoodi fraktsioon 68%. Siponimood läbib hematoentsefaalbarjääri. Tervetel ja maksa- või neerukahjustusega patsientidel toimub valkudega seondumine $>99,9\%$ ulatuses.

Biotransformatsioon

Siponimood metaboliseeritakse ulatuslikult, põhiliselt tsütokroom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) ja vähemal määral tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%) abil.

Põhiliste metaboliitide M3 ja M17 farmakoloogiline aktiivsus ei oma inimestel kliinilist toimet ega mõjuta siponimoodi ohutust.

In vitro uuringutest on teada, et siponimood ja tema põhilised süsteemsed metaboliidid M3 ja M17 ei põhjusta terapeutilise 2 mg üks kord ööpäevas manustatava annuse kasutamisel kliiniliselt olulisi ravimite vahelisi koostoimeid kõikidel uuritud CYP ensüümidel ja transporteritel ega vaja vastavaid kliinilisi uuringuid.

CYP2C9 on polümorfne ja genotüüp mõjutab kahe oksüdatiivse metaboolse raja osakaalu üldises eritamises. Füsioloogilisel farmakokineetilisel modelleerimisel on näidatud CYP2C9 genotüübisõltuvat CYP3A4 radade inhibeerimist ja induktsiooni. Vastavate genotüüpide CYP2C9 vähenenud metabolismi aktiivsuse tingimustes on oodata CYP3A4 kasutavate ravimite suuremat mõju siponimoodi kontsentratsioonile (vt lõik 4.5).

Eritumine

Hulgiskleroosiga patsientide süsteemne kliirens (CL/F) oli 3,11 l/h. Siponimoodi eritumise poolväärtusaeg on umbes 30 tundi.

Siponimood eritatakse süsteemsest vereringest peamiselt metabolismiga ja eritatakse seejärel sapi/väljaheitega. Uriinis ei leitud muutusteta siponimoodi.

Linearsus

Siponimoodi kontsentratsioon suureneb annusest sõltuvalt pärast 0,3 mg kuni 20 mg siponimoodi manustamist ööpäevas mitme päeva vältel.

Plasmas saavutatakse tasakaalukontsentratsioon umbes 6 päeva möödudes pärast annustamist üks kord ööpäevas ning tasakaalukontsentratsioon on ligikaudu 2...3 korda suurem kui pärast algannust. Annuse suurenevad kohandamist kasutatakse siponimoodi 2 mg kliinilise terapeutilise annuse saavutamiseks 6. päevaks ning seejärel on plasma tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseks vaja ravimit manustada veel 4 päeva.

Omadused erirühmades ja -populatsioonides

CYP2C9 genotüüp

CYP2C9 genotüüp mõjutab siponimoodi CL/F. Kahest populatsiooni farmakokineetilistest uuringust on teada, et CYP2C9*1*1 ja *1*2 on kiired metaboliseerijad, *2*2 ja *1*3 on keskmised metaboliseerijad ja *2*3 ning *3*3 on aeglased metaboliseerijad. Võrreldes CYP2C9*1*1 genotüübiga on CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 ja *3*3 genotüüpidega isikutel vastavalt 20%, 35...38%, 45...48% ja 74% võrra väiksemad CL-i/F-i väärtused. Seetõttu on siponimoodi kontsentratsioonid ligikaudu 25%, 61%, 91% ja 284% võrra suuremad vastavalt CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 ja *3*3 isikutel võrreldes *1*1 isikutega (vt tabel 4) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

CYP2C9 genotüübil on ka teisi, harvemini esinevaid polümorfisme. Siponimoodi farmakokineetikat ei ole nendel isikutel uuritud. Mõnda polümorfismi nagu *5, *6, *8 ja *11 seostatakse vähenenud või puuduliku ensüümi talitlusega. CYP2C9 *5, *6, *8 ja *11 alleelide kombineeritud hinnanguline esinemissagedus aafrika päritoluga isikutel on ligikaudu 10%, latiinodel/hispaanlastel 2% ja <0,4% valgel rassil ja asiaatidel.

Tabel 4 CYP2C9 genotüübi mõju siponimoodi CL-i/F-i ja süsteemsele kontsentratsioonile

CYP2C9 genotüüp	Sagedus valgel rassil	Eeldatav CL/F (l/h)	% CYP2C9*1*1 CL/F	Kontsentratsiooni suurenemine (%) võrreldes CYP2C9*1*1
Ulatuslikud metaboliseerijad				
CYP2C9*1*1	62...65	3,1...3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20...24	3,1...3,3	99...100	-
Keskmised metaboliseerijad				
CYP2C9*2*2	1...2	2,5...2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9...12	1,9...2,1	62...65	61
Halvad metaboliseerijad				
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

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika uuringud näitavad, et eakatel (65-aastased ja vanemad) ei ole annuse kohandamine vajalik. Üle 61-aastased patsiendid ei osalenud kliinilistes uuringutes. Siponimoodi tuleb eakatel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika uuringud näitavad, et soopõhine annuse kohandamine ei ole vajalik.

Rass / etniline päritolu

Ühe annuse farmakokineetilised parameetrid ei erinenud jaapanlastel ja valgest rassist tervetel uuritavatel, st siponimoodi farmakokineetika ei sõltu etnilisest kuuluvusest.

Neerukahjustus

Kerge, keskmise või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja siponimoodi annust kohandada. Keskmise siponimoodi poolväärtusaeg ja (kogu- ning seondumata) C_{max} olid sarnased raske neerukahjustusega ja tervetel uuritavatel. Kogu- ja seondumata kliirensi kõveraalsed pindalad olid veidi suurenenud (23...33%) võrreldes tervete uuritavate omaga. Neeruhaiguse lõppstaadiumi või hemodialüüsi mõju siponimoodi farmakokineetikale ei ole hinnatud. Siponimoodi ulatusliku seondumise tõttu plasmavalkudega (>99,9%) ei muuda hemodialüüs siponimoodi kogu- ja vaba kontsentratsiooni ning nende tulemuste põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Siponimoodi ei tohi kasutada raske maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja siponimoodi annust kohandada. Pärast ühekordse 0,25 mg siponimoodi annuse manustamist oli seondumata siponimoodi farmakokineetiline kõveraalne pindala vastavalt 15% ja 50% võrra suurem keskmise ja raske maksakahjustusega uuritavatel võrreldes tervetega. Maksakahjustuse korral ei olnud siponimoodi keskmine poolväärtusaeg muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes hiirtel, rottidel ja ahvidel mõjutas siponimood märkimisväärselt lümfisüsteemi (lümfopenia, lümfoidatroofia ja nõrgenenud antikehade vastus), mis on kooskõlas selle toimeaine primaarse farmakoloogilise toimega S1P1 retseptoritele (vt lõik 5.1).

Loomkatsetes kirjeldati annust piiravat toksilisust järgnevalt: nefrotoksilisus hiirtel, kehamassi suurenemine rottidel, kesknärvisüsteemi ja seedetraktiga seotud kõrvaltoimed ahvidel. Põhilisteks toksilisuse sihtorganiteks olid närilistel kops, maks, kilpnääre, neer ja emakas/tupp. Üksikutel ahvidel leiti muutusi lisaks lihastes ja nahas. Kirjeldatud toksilisused arenesid enam kui 30 korda kõrgema siponimoodi plasma kontsentratsiooni juures võrreldes AUC-l põhineva plasma kontsentratsiooniga, mis kaasneb 2 mg/ööpäevas säilitusannuse kasutamisega.

Siponimood ei avaldanud fototoksilist toimet, ravim ei põhjusta sõltuvust ega ole genotoksiline *in vitro* ja *in vivo*.

Kartsinogeensus

Kartsinogeensusu uuringutes põhjustas siponimood hiirtel lümfoomi, hemangioomi ja hemangiosarkoomi ja isastel rottidel follikulaaradenoomi ja kilpnäärmekartsinoomi teket. Nimetatud leide peetakse osalt hiirtele spetsiifilisteks ja osalt on need omased maksa ainevahetuslikele adaptatsioonidele teatud eriti tundlikel roti alamliikidel, mistõttu nende leidude tähtsus inimese seisukohast on küsitav.

Fertiilsus ja reproduktiivtoksilisus

Siponimoodil puudus mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele kuni suurima uuritud annuseni, mis tähendab 2 mg ööpäevase annuse korral inimesel ligikaudset 19-kordset süsteemse kontsentratsiooni ohutuspiiri.

Siponimoodi poolt mõjutatav retseptor (sfgingosiin-1-fosfaadi retseptor) osaleb veresoonte arengus embrüogeneesi ajal.

Embrüofetaalse arengu uuringutes rottidel ja küülikutel põhjustas siponimood embrüotoksilisi toimeid, kuid mitte maternaalset toksilisust. Sünnieelne suremus suurenes mõlemal liigil. Rottidel ilmnesid rohkem loote väliseid, skeleti- ja siseelundite väärarenguid (nt suulaelõhe, rangluude kuju muutus, kardiomegaalia ja tursed), küülikutel täheldati ülekaalukalt skeleti- ja siseelundite väärarenguid.

Rottide sünnieelse ja –järgse arengu uuringus täheldati surnud (surnultsündinud või surnuna leitud enne 4. sünnijärget päeva) ja väärarenguga (isastel järglastel kuse- ja suguteede väärarengud ja/või anogenitaalse vahemaa lühenemine; mõlemast soost järglastel turse, tursunud pehme koljuluu või paindunud tagajalad) järglaste suuremat hulka.

Vastava hinnangulise kahjuliku toimeteta annuse (*no observed adverse effect level*, NOAEL) juures embrüofetaalse (rotid ja küülikud) ja sünnieelse/järgse (rotid) arengu hindamisel olid plasma kontsentratsiooni tasemed (AUC) allpool inimese plasma kontsentratsiooni, mis kaasneb 2 mg/ööpäevas säilitusannuse kasutamisega, seega ei eksisteeri ohutut piirväärtust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mayzent 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Glütserooldibehenaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Talk
Sojaletsitiin
Ksantaankummi

Mayzent 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Glütserooldibehenaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Talk
Sojaletsitiin
Ksantaankummi

Mayzent 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Glütserooldibehenaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Talk
Sojaletsitiin
Ksantaankummi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mayzent 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tiitrimispakend 12 polümeerikattega tabletti PA/alu/PVC/alu voldikpakendis.
84 või 120 polümeerikattega tabletti PA/alu/PVC/alu blisterpakendis.

Mayzent 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

28 või 98 polümeerikattega tabletti PA/alu/PVC/alu blisterpakendis.

Mayzent 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

14, 28 või 98 polümeerikattega tabletti PA/alu/PVC/alu blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Mayzent 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Mayzent 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Mayzent 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

13. jaanuar 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Mayzenti turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloo hoidja (MLH) kokku leppima vastava riigi pädeva asutusega teavitusprogrammi sisus ja formaadis, kaasa arvatud teabedastusvahendid, jaotusmeetodid ja teised programmile iseloomulikud osad.

MLH peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Mayzenti turustatakse, jagatakse kõikidele arstidele, kes oodatavalt hakkavad Mayzenti välja kirjutama, arsti teabematerjalid, mille hulka kuuluvad:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- arsti kontrollnimekiri, mida kasutada enne Mayzenti väljakirjutamist;
- patsiendi/hooldaja juhend, mis tuleb anda kõikidele patsientidele;
- rasedusaegne meelepea, mis tuleb anda fertiilses eas naistele.

Arsti kontrollnimekiri:

Arsti kontrollnimekiri peab sisaldama järgmisi võtmesõnumeid:

- Võimalikud pikaajalised mõjud ohutusele CYP2C9 aeglastel metaboliseerijatel:
 - Teostage enne ravi algust genotüüpiseerimine CYP2C9 suhtes, et määrata siponimoodi säilitusannus. Testiks on vaja DNA proovi verest või süljest (põse siseküljest). Testiga määratakse kaks CYP2C9 variantset alleeli: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) ja CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Mõlemad on üksiku nukleotiidi polümorfismid. Genotüüpiseerimine toimub Sangeri sekveneerimismeetodil või PCR-meetodil. Täiendavate selgituste saamiseks pöörduge oma kohaliku labori poole.
 - Siponimoodi ei tohi välja kirjutada CYP2C9*3*3 homosügootsetele patsientidele.
 - Kohandage CYP2C9*2*3 või *1*3 genotüüpidega patsientidel säilitusannuse 1 mg-ni.
- Bradüarütmia (kaasa arvatud juhtehäired) ravi alustamisel:
 - Alustage ravi tiitrimispakendiga, mis on mõeldud 5 päevaks. Alustage ravi 0,25 mg annusega 1. päeval ja vastavalt CYP2C9 metaboliseeriija staatusele tiitri üles säilitusannuseni 2 mg või 1 mg 6. päeval.
 - Kui tiitrimisannus jääb ühel päeval esimese 6 ravipäeva ajal võtmata, tuleb ravi uuesti alustada uue tiitrimispakendiga.
 - Kui säilitusannus on katkestatud neljaks või enamaks järjestikuseks päevaks, tuleb ravi uuesti tiitrimispakendiga alustada.
 - Jälgimisnõuded ravi alustamisel:
 - *Enne ravi alustamist:*
 - Mõõtke pulss, vererõhk ja algtaseme EKG enne siponimoodi esimest annust patsientidel, kellel on siinusbradükardia (südame löögisagedus <55 l/min), anamneesis I või II astme [Mobitz I tüüpi] AV-blokaad või anamneesis müokardiinfarkt või südamepuudulikkus (NYHA I või II klassi patsiendid).
 - *Kuni 6 tundi pärast esimest annust:*
 - Jälgige patsiente, kellel on siinusbradükardia (südame löögisagedus <55 l/min), anamneesis I või II astme [Mobitz I tüüpi] AV-blokaad või anamneesis müokardiinfarkt või südamepuudulikkus (NYHA I või II klassi patsiendid), 6 tunni jooksul pärast siponimoodi esimest annust bradükardia tunnuste ja sümptomite suhtes ja registreerige EKG pärast 6-tunnist jälgimisperioodi.
 - Vajadusel saab siponimoodist indutseeritud südame löögisageduse aeglustumist ravida atropiini või isoprenaliini parenteraalsete annustega.

Pikendatud jälgimine (>6 tundi pärast esimest annust):

- Kui 6-tunnise jälgimisperioodi lõpus on südame löögisagedus madalaim pärast esimese annuse manustamist, tuleb jälgimisperioodi pikendada vähemalt 2 tunni võrra ja kuni südame löögisagedus jälle tõuseb.
- Pikendage südame löögisageduse jälgimist meditsiiniastutuses vähemalt üle öö ja kuni lahenduseni seisundite puhul, mis nõuavad farmakoloogilist sekkumist ravi alustamisega/taasalustamisega seotud jälgimise jooksul. Korrake esimese annuse puhust jälgimist pärast siponimoodi teist annust.
- Alustage asjakohast ravi ja jätkake jälgimist, kuni sümptomite/leidude lahenumiseni, kui te märkate järgmist:
 - a. uus kolmanda astme AV-blokaad ükskõik missugusel ajahetkel;
 - b. kui 6. tunnil EKG näitab: uus teise või kõrgema astme AV-blokaad või QTc-intervall ≥ 500 msec.

Medikamentoosse ravi vajadusel jätkake jälgimist üle öö ja korrake 6-tunnist jälgimist pärast teist annust.

- Mayzent on vastunäidustatud:

- patsientidel, kellel on viimase 6 kuu jooksul olnud müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, ajuinsult/mööduv isheemiline atakk (TIA), (statsionaarset ravi vajav) dekompanseeritud südamepuudulikkus või New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) III...IV klassi südamepuudulikkus;
- patsientidel, kellel on anamneesis II astme Mobitz II tüüpi atrioventrikulaarne (AV-) blokaad, III astme AV-blokaad, sinuatriaalne blokaad või siinussõlma nõrkuse sündroom, juhul kui nad ei kasuta südamestimulaatorit.

- Mayzenti ei soovitata kasutada:

- patsientidel, kellel on allnimetatud seisundid. Siponimoodi ravi rakendamist nendel patsientidel tuleb kaaluda ainult siis kui ravist saadav kasu kaalub üles võimalikud riskid ning kardioloogil tuleb määrata sobiv jälgimisrežiim. Soovitav on pikendatud jälgimine vähemalt üle öö.
 - QTc pikenemine >500 msec;
 - raske ravimata uneapnoe;
 - anamneesis sümptomaatiline bradükardia;
 - anamneesis korduv süngoop;
 - kontrollimatu hüpertensioon;
 - samaaegne Ia klassi (nt kinidiin, prokaiinamiid) või III klassi antiarütmiliste ravimite, kaltsiumikanali blokaatorite (nagu näiteks verapamiil, diltiaseem) ja teiste ravimite (nt ivabradiin või digoksiin) kasutamine, mis teadaolevalt langetavad südame löögisagedust.

- Infektsioonid, sealhulgas *varicella zoster*-infektsiooni ägenemine, teiste viirushaiguste ägenemine, PML ja teised haruldased oportunistlikud infektsioonid:
 - Sipunimoodiga ravitud patsientidel on suurenenud risk infektsioonhaigustele, sealhulgas rasketele infektsioonidele.
 - Enne ravi alustamist peab olema tehtud kliiniline vereanalüüs (st viimase 6 kuu jooksul või pärast eelneva ravi katkestamist). Kliinilise vere analüüsi soovitatakse korrata ka 3...4. kuul pärast ravi alustamist ja edaspidi vähemalt üks kord aastas ning infektsiooninähtude ilmnemisel. Kui tuvastatakse, et lümfotsüütide absoluutarv on $< 0,2 \times 10^9/l$, tuleb annust vähendada 1 mg-ni, sest kliinilistes uuringutes vähendati siponimoodi annust patsientidel, kelle lümfotsüütide absoluutarv oli $< 0,2 \times 10^9/l$. Kui leitakse lümfotsüütide absoluutarv $< 0,2 \times 10^9/l$ patsiendil, kelle siponimoodi annus on juba 1 mg, tuleb ravi siponimoodiga katkestada, kuni arv tõuseb $0,6 \times 10^9/l$, mille korral võib kaaluda ravi taasalustamist siponimoodiga.
 - Enne ravi alustamist siponimoodiga tuleb patsiente, kellel arst ei ole kinnitanud anamneesis tuulerõugeid või ei ole dokumenteeritud täielikku *varicella*-vastast vaktsineerimist, kontrollida *varicella zoster*'i viiruse (VZV) antikehade suhtes. Negatiivse tulemuse korral soovitatakse vaktsineerida ja ravi siponimoodiga 1 kuu võrra edasi lükata, et võimaldada vaktsineerimise täielikku mõju.
 - Sipunimood on vastunäidustatud immuunpuudulikkuse sündroomiga patsientidel.
 - Sipunimood on vastunäidustatud patsientidel, kelle anamneesis on progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia või krüptokokkmeningiit.
 - Ravi siponimoodiga ei tohi alustada raske aktiivse infektsiooniga patsientidel, kuni infektsioon on paranenud.
 - Samaaegse kasvajakasvatuse, immunomoduleeriva või immunosupresseeriva ravi (sh kortikosteroidid) rakendamisel tuleb olla eriti ettevaatlik lisanduva toime tõttu immuunsüsteemile.
 - Patsiente tuleb juhendada teatama infektsioonide nähtudest ja sümptomitest kohe oma arstile ravi ajal ja kuni üks kuu pärast ravi siponimoodiga.
 - Jälgige patsiente hoolikalt infektsioonide nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ja pärast ravi siponimoodiga.
 - Patsiente, kellel on entsefaliidile, meningiidile või meningoentsefaliidile vastavad sümptomid ja nähud, tuleb kohe diagnostiliselt hinnata; ravi siponimoodiga tuleb peatada, kuni diagnoosi välistamiseni; diagnoosi kinnitamisel tuleb alustada vastava infektsiooni raviga.
 - Sipunimoodiga on ravi igal ajal esinenud herpesviirusinfektsioone (sh *varicella zoster*'i viiruste põhjustatud meningiidi või meningoentsefaliidi juhud).
 - Sipunimoodiga ravi ajal on teatatud krüptokokkmeningiidi (CM) juhtudest.
 - S1P retseptori modulaatorite, sealhulgas siponimoodi ja muude hulgiskleroosi ravimite kasutamisel on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtudest. Arstid peavad olema valvsad PMLile viitavate kliiniliste sümptomite või MRT-leidude suhtes. PML kahtluse korral tuleb ravi siponimoodiga katkestada, kuni PML diagnoos on välistatud. PML kinnitumisel tuleb ravi siponimoodiga katkestada.
- Maakula turse:
 - Kui patsiendil on anamneesis suhkurtõbi, uveiid või kaasuv võrkkesta haiguslik seisund, tuleb enne ravi algust ja regulaarselt ravi ajal läbi viia oftalmoloogiline hindamine.
 - Soovitav on teostada oftalmoloogiline hindamine 3...4 kuud pärast ravi algust siponimoodiga.
 - Juhendage patsienti teatama nägemishäiretest ükskõik missugusel ajahetkel siponimoodiga ravi ajal.
 - Ravi siponimoodiga ei tohi alustada maakula tursega patsientidel enne turse taandumist.

- Reproduktiivne toksilisus:
 - Sipunimood on vastunäidustatud raseduse ajal ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast meetodit. Informeerige naise lootega seotud võimalikest riskidest, kui siponimoodi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub siponimoodiga ravimise ajal.
 - Fertiiilses eas naistel peab rasedustest enne ravi alustamist olema negatiivne.
 - Fertiiilses eas naised peab nõustama enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt seoses siponimoodi tõsiste riskidega lootele. Nõustamist toetab rasedusaegne meelespea.
 - Fertiiilses eas naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt 10 päeva pärast siponimoodiga ravi katkestamist.
 - Sipunimoodiga ravimine tuleb katkestada vähemalt 10 päeva enne planeeritavat rasestumist. Sipunimoodiga ravimise katkestamisel raseduse planeerimise tõttu tuleb arvestada haiguse taasaktiveerumise võimalusega.
 - Nõustage patsienti tahtmatu rasestumise korral.
 - Kui patsient rasestub siponimoodiga ravi ajal, tuleb ravi katkestada. Rasedaid tuleb nõustada võimalike tõsiste riskide osas lootele, samuti tuleb läbi viia ultrasonograafilised uuringud.
 - Juhul kui rasestumine toimub siponimoodiga ravi ajal või 10 päeva jooksul peale ravi, palume teavitada Novartist telefoninumbriil [sisestada kohalik number] või veebilehekülje kaudu [sisestada URL], seda ka juhul, kui rasedusega ei ole seotud kõrvaltoimeid.
 - Novartis on algatanud raseduse intensiivse jälgimise programmi (*PR*egnancy *o*utcomes *I*ntensive *M*onitoring, PRIM): registri, mis on varustatud regulaarseks jälgimiseks loodud mehhanismidega, et koguda andmeid raseduse ajal või vahetult enne siponimoodi raviga kokkupuutunud patsientide ja nende kuni 12-kuuliste väikelaste kohta.
- Teised meelespead:
 - Teostage maksafunktsiooni testid enne ravi alustamist siponimoodiga. Kui patsiendil tekivad sümptomid, mis viitavad maksafunktsiooni talitluse häirele, kontrollige maksaensüüme. Katkestage ravi tõsise maksakahjustuse diagnoosi kinnitumisel. Sipunimood on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C).
 - Ravi ajal siponimoodiga olge valvsad nahakasvajate suhtes. Teostage nahauuringud enne ravi alustamist ja seejärel iga 6 kuni 12 kuu tagant, arvestades kliinilist seisundit. Pikema ravi kestusega tuleb jätkata hoolikaid nahauuringuid. Kahtlaste nahakahjustuste avastamisel tuleb patsiendid suunata nahaarsti vastuvõtule. Patsiente tuleb hoiatada otsese päikese kiirguse eest ilma päikesekaitsevahendita. Need patsiendid ei tohi saada samaaegset fototeraapiat UV-B kiirgusega või PUVA-fotokemoteraapiat. Sipunimood on vastunäidustatud aktiivsete kasvajatega patsientidele.
 - Kui patsiendil tekivad ükskõik missugused ootamatud neroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid/nähud või kiiresti arenev neuroloogiline kahjustus, tuleb kohe teostada täielik füüsiline ja neuroloogiline hindamine ja kaaluda tuleb MRT-uuringu tegemist.
 - Ettevaatusega tuleb suhtuda mitme kaasuva haigusega või kaugelearenenud haiguse/puudega eakatesse patsientidesse (võimalike suurenenud riskide, nagu näiteks infektsioonide, ravi alguses esinevate bradüarütmiliste juhtude tõttu).
 - Ravi lõpetamisel siponimoodiga tuleb arvestada haiguse ägenemise võimalusega.
 - Andke patsientidele patsiendi/hooldaja juhendi ja fertiilses eas naistele rasedusaegse meelespea.
 - Tutvuge Mayzenti väljakirjutamise teabega.

Patsiendi/hooldaja juhend:

Patsiendi/hooldaja juhend peab sisaldama järgmisi võtmesõnu:

- Mis on Mayzent ja kuidas see toimib.
- Mis on hulgiskleroos.
- Patsiendid peavad lugema põhjalikult pakendi infolehte enne ravi alustamist ja pakendi infolehte alles hoidma, juhul kui neil on vaja seda ravi jooksul uuesti üle lugeda.
- Kõrvaltoimetest teatamise tähtsus.
- Enne ravi alustamist võetakse DNA proov verest või süljest (põse siseküljest), et määrata CYP2C9 genotüüp sobiva siponimoodi annuse valimiseks. Teatud juhtudel ei alustata patsiendil spetsiifilise CYP2C9 genotüübi tõendamisel ravi siponimoodiga.
- Patsient peab 1 kuu enne siponimoodiga ravi alustamist olema vaktsineeritud tuulerõugete vastu, juhul kui patsient ei ole kaitstud viiruse eest.
- Siponimoodi ei soovitata kasutada südamehaigusega patsientidel või nendel patsientidel, kes võtavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt vähendavad südame löögisagedust. Patsiendid peavad kõiki neid ravivaid arste teavitama, et neid ravitakse siponimoodiga.
- Teatud südameprobleemidega patsientidel tuleb enne ravi alustamist siponimoodiga teostada EKG-uuring. Patsienti on vaja jälgida (sealhulgas teostada EKG-uuring) esimese 6 tunni vältel kliinikus pärast esimest siponimoodi annust 1. päeval, juhul kui patsiendil on südamega probleeme. Teave, et jälgimist tuleb vajadusel pikendada üle öö, kui patsiendil tekivad esimese 6 tunni vältel sümptomid.
- Patsiendid peavad viivitamatult teatama, kui siponimoodi esimese annuse järgselt või tiitrimisperioodil tekivad südame aeglustunud löögisagedusele viitavad sümptomid (segasus, peapööritus, iiveldus või valu rinnus).
- Enne ravi alustamist peab olema tehtud kliiniline vereanalüüs. Kliinilise vere analüüsi soovitatakse korrata ka 3..4. kuul pärast ravi alustamist ja edaspidi vähemalt üks kord aastas ning infektsiooninähtude ilmnemisel.
- Infektsiooni tunnustest ja sümptomitest siponimoodiga ravimise ajal ja kuni üks kuu pärast ravi tuleb teatada viivitamatult ravimit väljakirjutanud arsti, sealhulgas järgnevast:
 - Peavalu, millega kaasneb kaela jäikus, valgustundlikkus, palavik, gripilaadsed sümptomid, iiveldus, lööve, vöötohatis ja/või segasusseisund ja krambid (krambihood) (võivad olla kas seen- või viirusinfektsioonist põhjustatud meningiidi ja/või entsefaliidi sümptomid).
 - Sümptomid nagu nõrkus, nägemisega seotud muutused või uued/süvenevad hulgiskleroosi sümptomid (võivad olla progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia [PML] sümptomid).
- Patsiendid peavad teatama kõikidest nägemisega seotud sümptomitest viivitamatult ravimit väljakirjutanud arstile siponimoodiga ravimise ajal ja kuni üks kuu pärast ravi.
- Patsiendid peavad helistama arstile, kui annus jääb võtmata esimese 6 ravipäeva jooksul või 4 ja enama järjestikuse päeva jooksul siponimoodiga ravimise ajal. Siis tuleb ravi alustada uue tiitrimispakendiga.
- Maksafunktsiooni teste tuleb teostada enne ravi algust ja korrata, kui esinevad maksatalitlushäirete viitavad sümptomid.
- Patsiendid peavad teatama oma arsti ükskõik millistest ootamatutest neuroloogilistest või psühhiaatrilistest sümptomitest/nähtudest (nagu näiteks järsk raske peavalu teke, segasusseisund, krambihood ja nägemishäired) või kiiresti arenevast neuroloogilisest kahjustusest.

- Siponimoodi võimaliku teratogeensuse riski tõttu fertiilses eas naistele peab:
 - Arst peab enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt teavitama siponimoodi kasutamise tõsisest riskidest lootele ja vastunäidustusest rasedatel naistel ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni. Seda toetab rasedusaegne meelespea.
 - Omama negatiivset rasedustesti enne ravi algust, mida peab kordama sobivate ajavahemike tagant.
 - Kasutama ravi ajal ja vähemalt 10 päeva pärast ravi lõpetamist tõhusat rasestumisvastast meetodit vältimaks rasedust võimalike riskide tõttu sündimata lapsele.
 - Informeerima ravi ajal ja kuni 10 päeva pärast siponimoodiga ravi lõpetamist ravimit väljakirjutanud arsti viivitamatult ükskõik millises (planeeritud või planeerimata) rasedusest.
- Patsiente peab teavitama nahakasvajate riskist ja nahauuringu vajadusest siponimoodiga ravi alustamisel ja seejärel ravimise ajal. Patsiente tuleb hoiatada päikesekiirguse eest ilma päikesekaitsevahendita. Lisaks ei tohi patsiendid saada samaaegselt fototeraapiat UV-B kiirgusega või PUVA-fotokemoteraapiaga. Patsientidel tuleb viivitamatult teavitada oma arsti, kui nad märkavad nahal sõlmekesi (näiteks läikivad pärlisarnased sõlmed), laike või haavandeid, mis ei parane nädalatega. Nahavähi sümptomiteks on ka nahakoe ebaharilik kasv või muutused (näiteks ebaharilikud sünnimärgid), mille värvus, kuju või suurus aja jooksul muutub.
- Pärast ravi lõpetamist Mayzentiga peavad patsiendid informeerima oma arsti viivitamata, kui nende haigussümptomid ägenevad (nt nõrkus või nägemishäired) või kui nad täheldavad uusi sümptomeid.
- Siponimoodi väljakirjutanud arsti kontakt.

Rasedusaegne meelespea fertiilses eas naistele:

Fertiilses eas naistele mõeldud rasedusega seotud patsiendi meelespea peab sisaldama järgmisi võtmesõnu:

- Siponimood on vastuväidustatud rasedatele ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni.
- Arstid nõustavad enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt siponimoodi võimaliku teratogeensuse riski ja vajalike tegevuste osas selle riski minimeerimiseks.
- Arstid teavitavad patsiente vajadusest kasutada tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal ja 10 päeva pärast ravi katkestamist.
- Enne ravi algust peab tegema rasedustesti ja selle negatiivset tulemust peab kinnitama arst. Seda peab kordama sobivate ajavahemike tagant.
- Patsiendid peavad kasutama tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal siponimoodiga.
- Ravi ajal ei tohi rasestuda. Kui naine rasestub või soovib rasestuda, peab ravi siponimoodiga katkestama. Vähemalt 10 päeva pärast ravi katkestamist siponimoodiga tuleb kasutada tõhusat kontratseptsiooni.
- Arstid nõustavad raseduse korral ja hindavad iga raseduse tulemust.
- Patsiendid peavad informeerima oma arsti viivitamatult, kui hulgiskleroos süveneb pärast ravi katkestamist siponimoodiga.
- Patsiente, kes said siponimoodi raseduse ajal, julgustatakse liituma rasedusaegse kokkupuute programmiga (*PR*egnanacy *o*utcomes *I*ntensive *M*onitoring, PRIM; raseduse intensiivse jälgimise programm), mis jälgib raseduse tulemusi.
- Juhul kui rasestumine toimub siponimoodiga ravimise ajal või 10 päeva jooksul peale ravi, tuleb sellest viivitamatult teavitada arsti või Novartist telefoninumbril [sisestada kohalik number] või veebilehekülje kaudu [sisestada URL], seda ka juhul, kui rasedusega ei ole seotud kõrvaltoimeid.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKANNUSTE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mayzent 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
siponimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 0,25 mg siponimoodi (fumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Tiitrimispakend

12 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti

120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1414/001	12 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldav tiitrimispakend
EU/1/19/1414/002	120 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/19/1414/004	84 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Mayzent 0,25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRIT SISALDAV TASKU (12 õhukese polümeerikattega 0,25 mg tabletti sisaldav tiitrimispakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mayzent 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
siponimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 0,25 mg siponimoodi (fumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Tiitrimispakend
12 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Võtke tablett(e) iga päev samal kellaajal.

Alustage

Päev 1

Päev 2

Päev 3

Päev 4

Päev 5

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1414/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID (pakid, mis sisaldavad 84 ja 120 õhukese polümeerikattega 0,25 mg tabletti)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mayzent 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
siponimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKANNUSTE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mayzent 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
siponimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 1 mg siponimoodi (fumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

28 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Mayzent 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mayzent 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
siponimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmasp.
Teisip.
Kolmap.
Neljap.
Reede
Laup.
Pühap.
Esmasp.
Teisip.
Kolmap.
Neljap.
Reede
Laup.
Pühap.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKANNUSTE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mayzent 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
siponimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2 mg siponimoodi (fumaraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

28 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Mayzent 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mayzent 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
siponimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmasp.
Teisip.
Kolmap.
Neljap.
Reede
Laup.
Pühap.
Esmasp.
Teisip.
Kolmap.
Neljap.
Reede
Laup.
Pühap.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Mayzent 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Mayzent 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Mayzent 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
siponimood (*siponimodum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mayzent ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Mayzenti võtmist
3. Kuidas Mayzenti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mayzenti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mayzent ja milleks seda kasutatakse

Mis on Mayzent

Mayzent sisaldab toimeainet siponimood. Siponimood kuulub ravimirühma, mida nimetatakse sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) retseptori modulaatoriteks.

Milleks Mayzenti kasutatakse?

Mayzenti kasutatakse täiskasvanute sekundaarse progresseeruva hulgiskleroosi ehk *sclerosis multiplex*'i (SPSM) aktiivse vormi raviks. SPSMi aktiivne vorm esineb siis, kui haigus ägeneb või kui MRT (magnetresonantstomograafia) uuringu tulemused näitavad põletiku tunnuseid.

Kuidas Mayzent toimib

Mayzent aitab kaitsta kesknärvisüsteemi oma keha immuunsüsteemi rünnakute eest. Mayzenti toimed:

- on osa valgeliblede (lümfotsüütide) võime kehas vabalt liikuda piiratud ja
- need valgelibled ei jõua pea- ega seljaajju.

Sellega väheneb SPSMi tekitatav närvikahjustus, mille tulemusena aitab Mayzent aeglustada haiguse mõjusid (nagu puude süvenemine, ajukahjustused ja ägenemised).

2. Mida on vaja teada enne Mayzenti võtmist

Ärge võtke Mayzenti

- kui olete siponimoodi, maapähkli, soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on immuunpuudulikkuse sündroom;
- kui teil on kunagi olnud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia või krüptokokkmeningiit;
- kui teil on aktiivne vähktõbi;
- kui teil on rasked maksaprobleemid;
- kui teil viimase 6 kuu jooksul on olnud südameinfarkt, stenokardia, ajuinsult või teatud tüüpi südamepuudulikkus;
- kui teil on teatud tüüpi ebaregulaarne südamerütm (arütmia) ja teil ei ole südamestimulaatorit;
- kui vereanalüüsi tulemusena selgub, et teie keha ei suuda seda ravimit vajalikul määral lagundada, ei tohi te seda ravimit võtta (vt allpool lõik „Vereanalüüsid enne ravi ja ravi ajal“);
- kui te olete rase või võite rasestuda ja ei kasuta tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Mayzenti kasutamist rääkige oma arstile:

- kui teil on infektsioon või teie immuunsüsteem ei tööta korralikult (nt haiguse või immuunsüsteemi pärssivate ravimite tõttu; vt lõik „Muud ravimid ja Mayzent“);
- kui teil ei ole kunagi olnud tuulerõugeid ja te ei ole selle vastu vaktsineeritud. Teil võib olla suurem tüsistuste tekkerisk juhul, kui te Mayzenti kasutamise ajal haigestute tuulerõugetesse. Teie arst võib soovida teid enne ravi alustamist tuulerõugete vastu vaktsineerida;
- kui te kavatsete lasta ennast vaktsineerida. Arst annab teile selle kohta nõu (vt „Muud ravimid ja Mayzent“);
- kui teil on või on olnud probleeme nägemisega (eriti seisund, mida nimetatakse maakula turseks) või silma infektsioone või põletikke (uveiit). Teie arst võib lasta teil teha silma uuringud enne ravi alustamist ja hiljem korduvalt ravi ajal. Mayzent võib põhjustada maakula (ala silmas, mis võimaldab teil näha kujundeid, värve ja detaile) turset. Võimalus maakula turse tekkeks on suurem, kui teil on see varem olnud või on teil kunagi olnud uveiit (silma põletik);
- kui teil on suhkurtõbi. Suhkurtõvega patsientidel on suurem risk maakula turse (vt eespool) tekkeks;
- kui teil on kunagi olnud mõni järgnevatest seisunditest (isegi kui saate vastavat ravi): raske südamehaigus, ebakorrapärane või ebanormaalne südametegevus (arütmia), insult või mõni muu aju veresoonte haigus, aeglane südame löögisagedus, minestamine, südame rütmihäired (EKG ei ole normis);
- kui teil on tõsised hingamisprobleemid une ajal (uneapnoe);
- kui teil on ravile allumatu kõrgvererõhk. Teie vererõhku peab regulaarselt mõõtma;
- kui teil on maksaprobleemid; teie arst võib lasta enne ravi alustamist Mayzentiga teha teile maksatalitluse kontrollimiseks vereanalüüse;
- kui te võite rasestuda, sest siponimood võib raseduse ajal kasutatuna kahju teha teie sündimata lapsele. Enne ravi algust selgitab teie arst teile riske ja palub teil teha rasedustesti, et veenduda, et te ei ole rase. Te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja kuni 10 päeva pärast ravi lõpetamist (vt „Rasedus, imetamine ja viljakus“).

Kui mõned eelnimetatutest kehtivad ka teie kohta, rääkige sellest oma arstile **enne** Mayzenti võtmist.

Jälgige Mayzenti võtmise ajal järgnevat

Kui teil tekib mõni järgnevatest nähtudest Mayzenti võtmise ajal, **rääkige sellest viivitamata oma arstile**, sest see võib olla ohtlik:

- kui teil on infektsioon. Mayzent vähendab valgeliblede arvu veres. Valgelibled võitlevad infektsiooni vastu, seega võite Mayzenti kasutamise ajal (ja 3...4 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist) nakatuda palju kergemini. Nakkused võivad olla tõsised ja isegi eluohtlikud;
- kui te arvate, et teie hulgiskleroos halveneb või täheldate mingeid uusi või ebatavalisi sümptomeid. Harvaesinev aju infektsioon, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML), võib olla SPSMi laadsete sümptomitega. See võib tekkida patsientidel, kes võtavad Mayzenti või muid hulgiskleroosi raviks kasutatavaid ravimeid;
- kui teil on palavik, teil on tunne, nagu oleksite gripis või teil on peavalu koos kange kaelaga, valgustundlikkus, iiveldus või segasus. Need võivad olla viirus- või seeninfektsioonist põhjustatud meningiidi ja/või entsefaliidi (nagu näiteks krüptokokkmeningiidi) sümptomid;
- kui teil on muutusi nägemises, nt vaatevälja keskosa muutub häguseks või sinna tekivad varjud, vaatevälja keskossa tekib pimetäpp või teil tekivad probleemid värvide või väikeste detailide nägemisega. Need võivad olla maakula turse sümptomid. Te ei pruugi maakula turse varajases faasis märgata mingeid sümptomeid ning osad nägemisprobleemid võivad sarnaneda hulgiskleroosi atakiga (nägemisnärv põletik). Teie arst võib soovitada silmade uuringut 3 või 4 kuud pärast ravi algust ja ilmselt uuesti mõne aja möödudes. Maakula turse kinnitumisel võib teie arst soovitada teile Mayzenti võtmine lõpetada;
- kui teil tekib äkki tugev peavalu, segasus, krambihood ja nägemise muutused. Need võivad olla posterioorseks reversiibelseks entsefalopaatiliseks sündroomiks (PRES) nimetatud seisundi põhjuseks;
- kui teil tekib seletamatu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, naha või silmavalgete kollasus või ebanormaalselt tume uriin. Need võivad olla maksakahjustuse sümptomid;
- kui te märkate nahal sõlmekesi (näiteks läikivad pärlisarnased sõlmed), laike või haavandeid, mis ei parane nädalatega.

Südame aeglane löögisagedus (bradükardia) ja ebaregulaarne südametegevus

Esimestel ravipäevadel võib Mayzent põhjustada südame löögisageduse aeglustumist (bradükardiat). Te ei pruugi midagi tunda, kuid võite tunda peapööritust või väsimust. Ravi alguses võivad teie südamelöögid muutuda ebaregulaarseks. Kui midagi viitab nende sümptomite suurenenud tekkeriskile, võib teie arst otsustada teid ravi algul põhjalikumalt jälgida, saata teid esmalt südamearsti (kardioloogi) juurde või otsustada teile Mayzenti mitte anda.

Analüüsid enne ravi ja ravi ajal

Kiirus, millega seda ravimit kehas lagundatakse (metaboliseeritakse), on patsientidel erinev ja seetõttu vajavad erinevad patsiendid erinevaid annuseid. Teie arst võtab teilt enne ravi alustamist vere- või süljeproovi teile sobivaima annuse määramiseks. Harvadel juhtudel võib proov näidata, et te ei tohiks Mayzenti kasutada.

- **Vererakkude arv**

Mayzenti soovitatav toime on valgete vereliblede arvu vähendamine teie veres. See normaliseerub tavaliselt 3...4 nädala jooksul ravi lõpetamisest. Kui teile tehakse mingeid vereanalüüse, öelge arstile, et te võtate Mayzenti. Vastasel korral võib juhtuda, et arst tõlgendab vereanalüüsi tulemusi valesti ja lisaks peab ta teatud tüüpi vereanalüüside puhul võtma rohkem verd kui tavaliselt.

Enne ravi alustamist Mayzentiga teeb teie arst kindlaks, kas teie veres on piisavalt vere valgeliblesid ja ta võib soovida seda korduvalt korrapäraselt kontrollida. Juhul, kui teie veres ei ole piisavalt valgeliblesid, võib teie arst katkestada ravi või vähendada teie Mayzenti annust.

Enne ravi alustamist kontrollitakse teie verest, kui hästi teie maks töötab.

Nahavähk

Mayzentiga ravitud hulgiskleroosi patsientidel on teatatud nahavähi tekkest. Rääkige viivitamatult oma arstiga, kui te märkate nahal sõlmekesi (näiteks läikivad pärlisarnased sõlmed), laike või haavandeid, mis ei parane nädalatega. Nahavähi sümptomiteks on ka nahakoe ebaharilik kasv või muutused (näiteks ebaharilikud sünnimärgid), mille värvus, kuju või suurus aja jooksul muutub. Enne Mayzenti kasutamise alustamist on vajalik teostada nahauuring, et kontrollida, kas teie nahal on sõlmekesi. Teie arst viib nahauuringuid regulaarselt läbi kogu Mayzenti ravi jooksul. Kui teile tekib nahal probleemseid kohti, võib teie arst teid suunata nahaarsti vastuvõtule, kes läbivaatuse järgselt võib otsustada teid regulaarselt tagasi kutsuda.

Kokkupuude päikesekiirgusega ja kaitse päikese eest

Mayzent nõrgestab teie immuunsüsteemi. See võib teie puhul suurendada nahavähi tekke riski. Te peate piirama kokkupuudet päikese ja UV-kiirgusega,

- kandes sobivat kaitsvat rõivastust,
- kasutades regulaarselt tugeva UV-kaitsega päikesekaitse kreemi.

***Sclerosis multiplex*'i halvenemine ravi lõpetamisel Mayzentiga**

Ärge lõpetage Mayzenti kasutamist ega muutke oma annust, enne kui te ei ole nõu pidanud oma arstiga.

Rääkige kohe oma arstile, kui te arvate, et teie haigus on halvemaks läinud pärast seda, kui te olete lõpetanud ravi Mayzentiga (vt lõik 3 „Kui te lõpetate Mayzenti võtmise“).

Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Puudub kogemus Mayzenti kasutamise kohta vanemaealistel patsientidel. Kui teil on mure, palun rääkige oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja alla 18-aastastele noorukitele, sest nendel vanuserühmadel ei ole seda veel uuritud.

Muud ravimid ja Mayzent

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Õelge kindlasti oma arstile, kui te kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimite või ravimeetoditest:

- ravimid ebaregulaarse südame töö raviks, nagu amiodaroon, prokaiinamiid, kinidiin või sotalool. Teie arst võib otsustada teile Mayzenti mitte välja kirjutada, sest see võib intensiivistada ebaregulaarset südame tegevust;
- südame löögisagedust vähendavad ravimid, nt diltiaseem või verapamiil (mis kuuluvad kaltsiumkanali blokaatoriteks nimetatavate ravimite rühma), digoksiin või ivabradiin. Teie arst võib saata teid südamearsti juurde võimalikuks ravi muutmiseks, sest nende ravimite kasutamine võib-olla muutma, kuna Mayzent võib samuti aeglustada teie südame löögisagedust esimestel kasutamise päevadel. Kui te kasutate beetablokaatoreid, nt atenolooli või propranolooli, võib arst paluda teil ajutiselt katkestada ravi beetablokaatoriga, kuni te olete jõudnud Mayzenti annuse suurendamisel päevase täisannuseni;
- immuunsüsteemi mõjutavad ravimid, nt kemoterapia, immunosuppressandid või muud hulgiskleroosi raviks kasutatavad ravimid. Teie arst võib paluda teil nende võtmine liigse immuunsüsteemi toime vältimiseks lõpetada;
- vaktsiinid. Kui peate ennast vaktsineerima, rääkige sellest esmalt oma arstile. Ravi ajal Mayzentiga ja kuni 4 nädala jooksul pärast selle lõppu ei tohi teile manustada teatud vaktsiine (nõrgestatud elusvaktsiine), sest need võivad vallandada nakkuse, mida nad oleksid pidanud ära hoidma (vt lõik 2);
- flukonasool ja mõned muud ravimid võivad osal patsientidest suurendada Mayzenti kontsentratsiooni veres, mistõttu neid ei soovitata võtta koos Mayzentiga. Teie arst annab teile nõu;
- karbamasepiin ja mõned teised ravimid võivad vähendada Mayzenti kontsentratsiooni veres ja seega ei pruugi ravim korralikult toimida. Teie arst annab teile nõu;
- modafiniil ja mõned teised ravimid võivad vähendada Mayzenti kontsentratsiooni veres ja seega ei pruugi ravim korralikult toimida. Teie arst annab teile nõu, kui see kehtib teie kohta;
- fototeraapia UV-kiirgusega või PUVA fotokemoterapia. UV-teraapia võib suurendada teie riski nahavähile Mayzenti ravi ajal.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge kasutage Mayzenti, kui te olete rase, kui te kavatsete rasestuda või kui te olete viljakas eas naine, kes võib rasestuda ja te ei kasuta tõhusat rasestumisvastast meetodit. Mayzenti kasutamisega raseduse ajal kaasneb kahjustuse risk teie sündimata lapsele. Kui te olete viljakas eas naine, kes võib rasestuda, siis peab teie arst teid teavitama sellest kaasnevast riskist enne ravi alustamist Mayzentiga ja paluma teil teha rasedustesti võimaliku raseduse välistamiseks. Te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal Mayzentiga ja vähemalt 10 päeva pärast ravi lõpetamist, et vältida rasestumist. Küsige arstilt sellel ajal kasutatavate usaldusväärsete rasestumisvastaste vahendite kohta.

Rääkige kohe oma arstile, kui rasestute Mayzenti võtmise ajal. Teie arst võib otsustada lõpetada ravi (vt lõik 3 „Kui te lõpetate Mayzenti võtmise“). Seejärel olete te spetsiaalse jälgimise all.

Mayzenti võtmise ajal ei tohi te last imetada. Mayzent võib erituda rinnapiima ja esineb tõsiste kõrvaltoimete risk teie lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teie arst ütleb teile, kas teie haigus lubab teil sõidukit juhtida ja ohutult masinaid kasutada. Tavalised Mayzenti raviannused ei peaks mõjutama teie võimet juhtida autot ja töötada masinatega. Ravi alguses võite aeg-ajalt tunda peapööritust. Teie esimesel ravipäeval Mayzentiga ei tohi te seetõttu sõidukit juhtida ega masinaid kasutada.

Mayzent sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu mõningaid suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist arstiga nõu.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te olete allergiline maapähklile või sojale.

3. Kuidas Mayzenti võtta

Mayzenti kasutamise ajal kontrollib teie ravi hulgiskleroosi ravis kogenud arst.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kui palju Mayzenti võtta

Ravi alustamine

Teile antakse tiitrimispakend, millega suurendatakse teie annust 5 päeva jooksul. Järgige pakendil olevaid juhiseid (vt lisaks tabelit „Tiitrimispakend“).

Tiitrimisfaasi eesmärgiks on ravi alguses südamega seotud kõrvaltoimete riski vähendamine. Teie arst võib teid ravi alguses põhjalikumalt jälgida juhul, kui teil on südametegevuse aeglaseks või ebaregulaarseks muutumise oht.

Tiitrimispakend

Päev	Annus	Võetavate Mayzent 0,25 mg tablettide arv
1. päev	0,25 mg	1 tablett
2. päev	0,25 mg	1 tablett
3. päev	0,5 mg	2 tabletti
4. päev	0,75 mg	3 tabletti
5. päev	1,25 mg	5 tabletti

6. päeval hakkate võtma oma tavapärasest raviannust.

Esimesel kuuel ravipäeval soovitame võtta ravimit hommikuti koos toiduga või ilma.

Raviannus

Soovitav annus on 2 mg üks kord ööpäevas (üks 2 mg Mayzenti tablett) koos toiduga või ilma.

Teie arst võib öelda, et peate võtma ainult 1 mg ööpäevas (üks 1 mg Mayzenti tablett või neli 0,25 mg Mayzenti tabletti) juhul, kui enne ravi alustamist tehtud vereproovist selgus, et teie keha lagundab Mayzenti aeglaselt (vt „Analüüsid enne ravi ja ravi ajal“). Kui see kehtib teie kohta, siis võite siiski meeles pidada, et teie jaoks on ohutu võtta viis 0,25 mg tabletti 5. päeval vastavalt üleval toodud tabelile.

Mayzent on mõeldud suukaudseks manustamiseks. Võtke tablett koos veega.

Kui te võtate Mayzenti rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud liiga palju Mayzenti tablette või kui võtsite esimese tableti kogemata ravipakendist, mitte tiitrimispakendist, peate kohe helistama oma arstile. Arst võib otsustada teid jälgida.

Kui te unustate Mayzenti võtta

Kui te esimese kuue ravipäeva jooksul olete unustanud ühel päeval oma ravimi võtmata, helistage enne järgmise annuse võtmist oma arstile. Arst peab välja kirjutama uue tiitrimispakendi. Te peate uuesti alustama 1. päevast.

Kui te unustate raviannuse võtmata (alates 7. päevast), võtke see niipea, kui teile meelde tuleb. Siiski, kui on juba peaaegu järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus vahele ja jätkake tavapärase skeemiga. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui unustasite Mayzenti võtmata järjest 4 või enamal päeval, helistage enne järgmise annuse võtmist oma arstile. Teie arst peab välja kirjutama uue tiitrimispakendi ja te peate ravi uuesti alustama 1. päevast.

Kui te lõpetate Mayzenti võtmise

Ärge lõpetage Mayzenti võtmist ega muutke oma annust enne arstiga nõu pidamata.

Mayzent jääb teie organismi kuni 10 päevaks pärast seda, kui lõpetate selle võtmise. Teie valgeliblede (lümfotsüütide) arv võib pärast Mayzenti võtmise lõpetamist jääda 3..4 nädalaks väikseks. Selle aja vältel võivad ikkagi tekkida sellel lehel kirjeldatud kõrvaltoimed (vt „Võimalikud kõrvaltoimed“ lõigus 4).

Kui te peate taas alustama Mayzenti võtmist rohkem kui 4 päeva möödumisel alates ravimi lõpetamisest, kirjutab arst teile välja uue tiitrimispakendi ja te peate ravi taas alustama alates 1. päevast.

Õelge kohe oma arstile, kui tunnete, et teie hulgisklerroos pärast Mayzenti võtmise lõpetamist halveneb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Sage (esineb kuni 1 inimesel 10-st)

- punetavale nahale tekkiv väikeste vedelikuga täidetud villikestega lööve (*herpes zoster*'iks nimetatud viirusest põhjustatud infektsioon, mis võib olla tõsine);
- teatud tüüpi nahavähk, mida kutsutakse basaarakuliseks kartsinoomiks; tavaliselt on see läikiva sõlme moodi, aga võib võtta ka teistsuguse kuju;
- palavik, kurguvalu ja/või infektsioonist põhjustatud haavandid suus (lümfopenia);
- krambid;
- nägemishäired, nt varjud või pime täpp vaatevälja keskel, hägustunud nägemine, värvide või detailide nägemise häired (maakula turse sümptomid, st silmapõhjas, maakula piirkonnas tekkiv turse);
- ebaregulaarne südametegevus (atrioventrikulaarne blokaad);
- aeglased südamelöögid (bradükardia).

Aeg-ajalt (esineb kuni 1 inimesel 100-st)

- Teatud tüüpi nahavähk, mida kutsutakse lamerakuliseks kartsinoomiks; võib esineda kõva punase sõlmena, koorikuga haavandina või uue haavana olemasoleval armil.

Harv (esineb kuni 1 inimesel 1000-st)

- Aju infektsioon, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML). Progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia sümptomid nagu nõrkus või nägemishäired, mäluhäired, mõtlemis- või kõnniraskused võivad sarnaneda hulgiskleroosi sümptomitega.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Krüptokokkinfektsioonid (teatud tüüpi seennakkus) või viirusinfektsioonid (põhjustatud herpesviiruse või *varicella zoster*'i poolt), sealhulgas meningiit ja/või entsefaliit, mille sümptomiteks võivad olla peavalu koos kange kaelaga, valgustundlikkus, iiveldustunne või segasus.

Kui teil esineb ükskõik milline neist, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Muud võimalikud kõrvaltoimed on loetletud järgnevalt. Kui mõni neist kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, **pidage nõu arsti või apteekriga.**

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon), mõnikord koos peavalu ja peapööritusega;
- vereproovides suurenenud maksaensüümide väärtused.

Sage (esineb kuni 1 inimesel 10-st)

- uute moolide teke;
- pearinglus;
- keha kontrollimatu värisemine (treemor);
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- valu kätes või jalgades;
- paistes käed, jalalabad, hüppeliigesed või jalad (perifeersed tursed);
- nõrkus (asteenia);
- kopsufunktsiooni testid näitavad kopsufunktsiooni halvenemist.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mayzenti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil/blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge kasutage ravimit, kui märkate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mayzent sisaldab

- Toimeaine on siponimood.

Mayzent 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Üks tablett sisaldab 0,25 mg siponimoodi (siponimoodfumaraadina).
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum: laktoosmonohüdraat (vt 2. lõigus „Mayzent sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini“), mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, glütserooldibehenaat, kolloidne veevaba ränidioksiid.
Tableti kate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), talk, sojaletsitiin (vaata 2. lõigus „Mayzent sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini“), ksantaankummi.

Mayzent 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Üks tablett sisaldab 1 mg siponimoodi (siponimoodfumaraadina).
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum: laktoosmonohüdraat (vt 2. lõigus „Mayzent sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini“), mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, glütserooldibehenaat, kolloidne veevaba ränidioksiid.
Tableti kate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), talk, sojaletsitiin (vaata 2. lõigus „Mayzent sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini“), ksantaankummi.

Mayzent 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Üks tablett sisaldab 2 mg siponimoodi (siponimoodfumaraadina).
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum: laktoosmonohüdraat (vt 2. lõigus „Mayzent sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini“), mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, glütserooldibehenaat, kolloidne veevaba ränidioksiid.
Tableti kate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), talk, sojaletsitiin (vaata 2. lõigus „Mayzent sisaldab laktoosi ja sojaletsitiini“), ksantaankummi.

Kuidas Mayzent välja näeb ja pakendi sisu

Mayzenti 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatupunased ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on ettevõtte logo ja teisel küljel „T“.

Mayzenti 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid on lillakasvalged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on ettevõtte logo ja teisel küljel „L“.

Mayzenti 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatukollased ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on ettevõtte logo ja teisel küljel „II“.

Mayzent 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on müügil järgmise suurusega pakendites:

- tiitrimispakend 12 tabletti sisaldavas voldikpakendis ja
- 84 või 120 tabletti sisaldavates pakendites.

Mayzent 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid on müügil 28 või 98 tabletti sisaldavas pakendis.

Mayzent 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid on müügil 14, 28 või 98 tabletti sisaldavas pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>