

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Mayzent 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

Mayzent 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää siponimodifumaarihappoa määrän, joka vastaa 0,25 mg siponimodia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 59,1 mg laktoosia (monohydraattina) ja 0,092 mg soijalesitiiniä.

Mayzent 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää siponimodifumaarihappoa määrän, joka vastaa 1 mg siponimodia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 58,3 mg laktoosia (monohydraattina) ja 0,092 mg soijalesitiiniä.

Mayzent 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää siponimodifumaarihappoa määrän, joka vastaa 2 mg siponimodia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 57,3 mg laktoosia (monohydraattina) ja 0,092 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Vaalean punertava, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija noin 6,1 mm, toisella puolella yrityksen logo ja toisella puolella ”T”.

Mayzent 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

Violetinvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija noin 6,1 mm, toisella puolella yrityksen logo ja toisella puolella ”L”.

Mayzent 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija noin 6,1 mm, toisella puolella yrityksen logo ja toisella puolella ”II”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mayzent on tarkoitettu toissijaisesti etenevän multippeliskleroosin (SPMS) hoitoon aikuispotilaille, kun aktiivisesta taudista on näyttöä relapsien tai kuvantamistutkimuksissa havaitun tulehdusaktiivisuuden perusteella (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Siponimodi-hoito tulee aloittaa ja seuranta toteuttaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ennen hoidon aloittamista potilaan CYP2C9-genotyyppi on määritettävä CYP2C9-metaboloijastatuksen selvittämiseksi (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Jos potilaan genotyyppi on CYP2C9*3*3, siponimodia ei pidä käyttää (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Annostus

Hoidon aloitus

Hoito on aloitettava titrauspakkauksella, joka kestää 5 vrk. Hoito aloitetaan annoksella 0,25 mg kerran vuorokaudessa päivinä 1 ja 2, minkä jälkeen otetaan seuraavat annokset kerran vuorokaudessa: 0,5 mg päivänä 3, 0,75 mg päivänä 4 ja 1,25 mg päivänä 5, ja päivänä 6 saavutetaan potilaalle määrätty siponimodi-ylläpitoannos (ks. taulukko 1).

Ensimmäisten 6 aloituspäivän aikana suositeltu vuorokausiannos otetaan kerran vuorokaudessa aamuisin, ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Taulukko 1 Annostitrausohjelma ylläpitoannoksen saavuttamiseksi

Titraus	Titrausannos	Titrausannostus	Annos
Päivä 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	TITRAUS
Päivä 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Päivä 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Päivä 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Päivä 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Päivä 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	YLLÄPITO
¹ Jos potilaan genotyyppi on CYP2C9*2*3 tai *1*3, suositeltu ylläpitoannos on 1 mg kerran vuorokaudessa (1 x 1 mg tai 4 x 0,25 mg) (ks. edellä ja kohdat 4.4 and 5.2). 0,25 mg:n lisäaltistus päivänä 5 ei vaaranna potilasturvallisuutta.			

Ylläpitohoito

Jos potilaan genotyyppi on CYP2C9*2*3 tai *1*3, suositeltu ylläpitoannos on 1 mg (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Kaikkien muiden CYP2C9 genotyyppien yhteydessä siponimodin suositeltu ylläpitoannos on 2 mg.

Mayzent otetaan kerran vuorokaudessa.

Hoidon aloitusvaiheen aikana unohtuneet annokset

Jos yhden päivän titrausannos jää väliin ensimmäisten 6 hoitopäivän aikana, aloitusvaihe on toistettava käyttäen uutta titrauspakkausta.

Annoksen unohtuminen päivän 6 jälkeen

Jos annos jää väliin, lääkemääräyksen mukainen annos otetaan seuraavana aikataulun mukaisena ottoajankohtana. Seuraavaa annosta ei saa kaksinkertaistaa.

Ylläpitohoidon aloittaminen uudelleen hoidon keskeyttämisen jälkeen

Jos ylläpitohoito keskeytetään 4 tai useamman peräkkäisen päivittäisannoksen ajaksi, siponimodihoito on aloitettava uudelleen käyttäen uutta titrauspakkausta.

Eritvisryhmät

Iäkkäät

Siponimodia ei ole tutkittu 65 vuotta täyttäneillä tai sitä vanhemmilla potilailla. Kliinisiin tutkimuksiin otettiin enintään 61-vuotiaita potilaita. Siponimodia on käytettävä varoen iäkkäillä, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisen farmakologian tutkimusten perusteella annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Siponimodia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 4.3). Vaikka annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, näiden potilaiden hoitoa aloitettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Siponimodin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Siponimodi voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Kalvopäällysteiset tabletit nielaistaan kokonaisina veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, maapähkinälle, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Immuunivajausoireyhtymä.
- Anamneesissa progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia tai kryptokokkimeningiitti.
- Aktiiviset maligniteetit.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).
- Potilaat, joilla on ollut edeltävien 6 kuukauden aikana sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris, aivoinfarkti / ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus), kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta (joka on edellyttänyt sairaalahoitoa) tai NYHA-luokituksen (New York Heart Association) luokan III/IV sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joilla on anamneesissa toisen asteen Mobitz II -tyyppinen eteis-kammiokatkos (AV-katkos), kolmannen asteen AV-katkos, sinus-eteiskatkos tai sairas sinus -oireyhtymä, ellei käytössä ole tahdistinta (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, jotka ovat homotsygoottisia CYP2C9*3-genotyypin suhteen (CYP2C9*3*3) (hitaat metaboloijat).
- Raskaus sekä naiset, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infektiot

Infektioriski

Siponimodin keskeinen farmakodynaaminen vaikutus on annosriippuvainen perifeeristen lymfosyyttien määrän lasku 20–30 %:iin lähtötasosta. Tämä johtuu lymfosyyttien palautuvasta sekvestraatiosta imukudokseen (ks. kohta 5.1).

Siponimodin immuunijärjestelmään kohdistuvat vaikutukset voivat suurentaa infektioriskiä (ks. kohta 4.8).

Ennen hoidon aloittamista on oltava käytettävissä tuore täydellisen verenkuvan (TVK) määrittäminen (korkeintaan 6 kk aiemmin tai aiemman hoidon lopettamisen jälkeen määritetty). TVK-seurantaa suositellaan myös 3–4 kuukautta hoidon aloituksen jälkeen ja ainakin vuosittain sen jälkeen, sekä jos infektion merkkejä havaitaan. Jos absoluuttinen lymfosyyttiarvo on vahvistetusti $< 0,2 \times 10^9/l$, annos on pienennettävä tasolle 1 mg, sillä kliinisissä siponimoditutkimuksissa annosta pienennettiin, kun absoluuttinen lymfosyyttiarvo oli $< 0,2 \times 10^9/l$. Jos vahvistettu absoluuttinen lymfosyyttiarvo on $< 0,2 \times 10^9/l$ potilaalla, joka jo käyttää siponimodia annoksella 1 mg, siponimodihoidon keskeytettävä, kunnes arvo palaa tasolle $0,6 \times 10^9/l$. Tällöin siponimodihoidon uudelleen aloittamista voidaan harkita.

Hoidon aloittamista on siirrettävä potilailla, joilla on vaikea, aktiivinen infektio, kunnes infektio on parantunut. Farmakodynaamiset jäännösvaikutukset, kuten ääreisveren lymfosyyttimäärää pienentävä vaikutus, voivat jatkua jopa 3–4 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen, joten potilaita on seurattava tarkasti infektioiden varalta koko tämän ajan (ks. jäljempänä, ”Siponimodihoidon lopettaminen”).

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan infektio-oireista viipymättä hoitavalle lääkärille. Potilailla, joilla hoidon aikana ilmenee infektio-oireita, on käytettävä tehokkaita diagnostisia ja hoidollisia keinoja. Siponimodihoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy vakava infektio.

Siponimodihoidon yhteydessä on ilmoitettu kryptokokkimeningiittitapauksia. Jos potilaalla on kryptokokkimeningiittiin sopivia oireita tai löydöksiä, pikainen diagnostinen arviointi on tarpeen. Siponimodihoidon keskeytettävä, kunnes kryptokokkimeningiitti on suljettu pois. Jos kryptokokkimeningiitti todetaan, asianmukainen hoito on aloitettava.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Siponimodin käytön yhteydessä on ilmoitettu progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) tapauksia (ks. kohta 4.8). Lääkärien on tarkkailtava mahdollisia PML:aan viittaavia kliinisiä oireita tai magneettikuvauslöydöksiä. Jos PML:aa epäillään, siponimodihoidon keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Siponimodihoidon lopetettava, jos PML varmistuu.

Elpyvän immuuniteetin tulehdusoireyhtymää (IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome) on raportoitu sfingosini-1-fosfaatti (S1P) -reseptorimodulaattorihoitoa, kuten siponimodia, saaneilla potilailla, joiden hoito lopetettiin PML:n kehittymisen jälkeen. IRIS ilmenee potilaan tilan kliinisenä heikkenemisenä, joka voi olla nopeaa, voi johtaa vakaviin neurologisiin komplikaatioihin tai kuolemaan ja johon usein liittyy tyypillisiä MRI-muutoksia. IRIS-oireyhtymän puhkeamiseen PML-potilailla kului yleensä viikkoja tai kuukausia S1P-reseptorimodulaattorin käytön lopettamisesta. Potilaita on seurattava IRIS-oireyhtymän varalta ja siihen liittyvää tulehdustilaa on hoidettava asianmukaisesti.

Herpesvirusinfektio

Herpesvirusinfektiotapauksia (mukaan lukien meningiitti- tai meningoencefaliittitapauksia varicella zoster -viruksesta johtuen [VZV]) on esiintynyt missä vaiheessa siponimodihoitoa tahansa. Jos herpesviruksen aiheuttamaa aivokalvotulehdusta tai meningoencefaliittia ilmenee, siponimodi tulisi lopettaa ja antaa asianmukainen hoito kyseiselle infektiolle. Jos potilas ei ole joko sairastanut lääkärin vahvistamaa vesirokkoa tai saanut vesirokkorokotusohjelman kaikkia rokotuksia, VZV-vasta-aineet on testattava ennen siponimodihoidon aloittamista (ks. jäljempänä kohta ”Rokotukset”).

Rokotukset

Vasta-ainenegatiivisille potilaille on suositeltavaa antaa kaikki vesirokkorokotusohjelman rokotteet ennen siponimodihoidon aloittamista. Tämän jälkeen hoidon aloittamista on siirrettävä 1 kuukaudella, jotta rokotuksen täysi vaikutus saavutetaan (ks. kohta 4.8).

Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöä on vältettävä siponimodihoidon aikana ja vielä 4 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Siponimodihoidon aikana annettavien muun tyyppisten rokotteiden teho voi olla heikentynyt (ks. kohta 4.5). Hoito on suositeltavaa lopettaa, kun suunniteltuun rokotukseen on 1 viikko aikaa, ja aloittaa se uudestaan vasta, kun rokotuksesta on kulunut 4 viikkoa. Jos siponimodihoito lopetetaan rokotusta varten, tautiaktiivisuuden palaamisen mahdollisuus on otettava huomioon (ks. jäljempänä kohta ”Siponimodihoidon lopettaminen”).

Samanaikainen hoito antineoplastisilla, immunomodulatiivisilla tai immunosuppressiivisilla lääkkeillä

Antineoplastisten, immunomodulatiivisten tai immunosuppressiivisten hoitojen (mukaan lukien kortikosteroidit) käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hoidot voivat aiheuttaa additiivisia vaikutuksia immuunijärjestelmässä (ks. kohta 4.5).

Makulaturvotus

Makulaturvotusta, johon joskus liittyi näköoireita, ilmoitettiin yleisemmin siponimodihoidon (1,8 %) kuin lumehoidon (0,2 %) aikana vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 4.8). Valtaosa tapauksista ilmeni ensimmäisten 3–4 hoitokuukauden aikana. Tästä syystä suositellaan potilaan oftalmologista tutkimista 3–4 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Makulaturvotustapauksia on esiintynyt myös pidempiaikaisen hoidon aikana, joten potilaiden on ilmoitettava, jos näköhäiriöitä esiintyy milloin tahansa siponimodihoidon aikana. Tällöin silmänpohjan, myös makulan, tutkimista suositellaan.

Jos potilaalla on makulaturvotusta, siponimodihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin turvotus on hävinnyt.

Potilailla, joilla on anamneesissa diabetes, uveiitti tai perussairautena/samanaikaisesti verkkokalvohäiriö, siponimodia on käytettävä varoen makulaturvotuksen riskin mahdollisen suurenemisen vuoksi (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden oftalmologista arviointia suositellaan ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti siponimodihoidon aikana makulaturvotuksen havaitsemiseksi.

Siponimodihoidon jatkamista potilailla, joilla on makulaturvotusta, ei ole tutkittu. Jos potilaalle kehittyy makulaturvotus, hoidon lopettamista suositellaan. Harkittaessa siponimodihoidon aloittamista uudelleen makulaturvotuksen häviämisen jälkeen on arvioitava yksittäiselle potilaalle mahdollisesti koituvat hyödyt ja riskit.

Bradyarytmia

Siponimodihoidon aloittamiseen liittyy ohimenevä sydämen sykkeen laskua, ja siihen voi myös liittyä eteis-kammiojohtumisen hidastumista (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Hoidon alussa käytetään siksi titrausohjelmaa, jolla ylläpitoannos saavutetaan päivänä 6 (ks. kohta 4.2).

Sykkeen hidastuminen alkaa ensimmäisen titrausannoksen jälkeen yhden tunnin kuluessa, ja päivänä 1 hidastumisvaikutus on voimakkaimmillaan noin 3–4 tunnin kohdalla. Kun annoksen suurentamista jatketaan, syketiheyden hidastumisen havaitaan jatkuvan seuraavina päivinä. Hitaimmillaan syke on päivään 1 (lähtötilanteeseen) nähden päivinä 5–6. Suurin päivittäinen annoksen jälkeinen sykkeen hidastuminen (absoluuttinen syketiheyden keskiarvo tunnissa) havaitaan päivänä 1. Syke hidastuu keskimäärin 5–6 lyöntiä/min. Annoksen jälkeinen hidastuminen ei ole seuraavina päivinä yhtä korostunutta. Kun lääkkeenantoa jatketaan, syke alkaa nopeutua päivän 6 jälkeen ja palautuu lumehoitoa vastaavalle tasolle 10 vrk kuluessa hoidon aloittamisesta.

40 lyöntiä/min alittavaa sykettä havaittiin harvoin. Eteis-kammiojohtumisen hidastuminen manifestoitui useimmissa tapauksissa ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkoksenä (EKG:ssa todettu pidentynyt PR-aika). Kliinisissä tutkimuksissa toisen asteen eteis-kammiokatkoksia, yleensä Mobitz I -tyyppisiä (Wenckebach), on havaittu alle 1,7 %:lla potilaista hoidon aloituksen aikaan.

Useimmat bradyarytmiset tapahtumat tai eteis-kammiojohtumisen viiveet olivat oireettomia, ohimeneviä ja korjaantuivat 24 tunnin kuluessa eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä. Jos annostuksen jälkeen ilmenee oireita (huimausta, ei-sydänperäistä rintakipua ja päänsärkyä), on aloitettava asianmukainen kliininen hoito ja seurantaa on jatkettava, kunnes oireet ovat hävinneet. Tarvittaessa siponimodin aiheuttama sykkeen lasku voidaan kumota parenteraalisilla atropiini- tai isoprenaliiniannoksilla.

Hoidon aloitussuositus potilailla, joilla on entuudestaan tiettyjä sydänsairauksia

Potilaita, joilla on jokin seuraavista sydänsairauksista, on varotoimenä seurattava 6 tunnin ajan ensimmäisen siponimodiannoksen jälkeen bradykardian oireiden ja löydösten varalta (ks. myös kohta 4.3):

- sinusbradykardia (syketiheys < 55 lyöntiä/min.),
- anamneesissa ensimmäisen tai toisen asteen [Mobitz I -tyyppinen] eteis-kammiokatkos,
- anamneesissa sydäninfarkti tai
- anamneesissa sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat I ja II).

Näiltä potilailta on suositeltavaa ottaa sydänsähkökäyrä (EKG) ennen lääkkeenantoa ja seurantajakson lopussa. Jos annoksen jälkeisiä bradyarytmiaa tai johtumiseen liittyviä oireita ilmenee tai jos 6 h annoksen jälkeen otetussa EKG:ssa nähdään uusi vähintään toisen asteen eteis-kammiokatkos, tai QTc on ≥ 500 msek, asianmukainen hoito aloitetaan ja monitorointia jatketaan, kunnes oireet/löydökset ovat hävinneet. Jos lääkehoito on tarpeen, seurantaa jatketaan yön yli ja 6 tunnin seuranta toistetaan toisen annoksen jälkeen.

Vakavien rytmihäiriöiden tai merkittävän bradykardian riskin vuoksi siponimodia **ei saa käyttää** potilailla, joilla on:

- anamneesissa oireinen bradykardia tai toistuvaa pyörtymistä,
- kontrolloimaton hypertensio tai
- vaikea, hoitamaton uniapnea.

Näille potilaille siponimodihoitoa tulee harkita vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit. Ennen hoidon aloittamista on konsultoitava kardiologia, jotta voidaan määrittää asianmukaisin hoidon aloittamiseen liittyvä monitorointi.

Perusteellisessa QT-ajan tutkimuksessa ei havaittu merkitsevää suoraa QT-ajan pidentymisvaikutusta, eikä siponimodiin liity QT-ajan pidentymisen kautta välittyvää arytmogeenista potentiaalia. Hoidon aloittaminen voi johtaa syketiheyden hidastumiseen ja QT-ajan epäsuoraan pidentymiseen titrausvaiheen aikana. Siponimodia ei ole tutkittu potilailla, joilla on merkittävää QT-ajan pidentymistä (QTc > 500 msek) tai jotka käyttävät QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita. Jos siponimodihoitoa harkitaan potilaille, joilla on entuudestaan merkittävää QT-ajan pidentymistä tai jotka jo käyttävät QT-aikaa pidentäviä, tunnetusti arytmogeenisia lääkevalmisteita, kardiologia on konsultoitava ennen hoidon aloittamista, jotta voidaan määrittää asianmukaisin hoidon aloittamiseen liittyvä monitorointi.

Siponimodia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ryhmän Ia (esim. kinidiini, prokaiiniamidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeillä hoidettavia rytmihäiriöitä. Ryhmien Ia ja III rytmihäiriölääkkeiden käyttöön on bradykardiapotilailla liitetty kääntyvien kärkien takykardiaa. Hoidon aloittaminen johtaa syketiheyden hidastumiseen, joten siponimodia ei pidä käyttää samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa hoidon aloitusvaiheessa.

Kokemukset potilailla, joita samanaikaisesti hoidetaan sydämensykettä hidastavilla kalsiumkanavan salpaajilla (kuten verapamiili tai diltiatseemi) tai muilla valmisteilla, jotka saattavat hidastaa sydämensykettä (esim. ivabradiini tai digoksiini), ovat rajalliset. Näitä lääkevalmisteita ei tutkittu kliinisissä tutkimuksissa siponimodia saaneilla potilailla. Näiden lääkeaineiden samanaikaiseen käyttöön hoitoa aloitettaessa voi liittyä vaikeaa bradykardiaa ja katkoksia. Sydämensykkeeseen kohdistuvan mahdollisen additiivisen vaikutuksen vuoksi siponimodia ei yleensä saa aloittaa potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti näillä lääkeaineilla (ks. kohta 4.5). Näillä potilailla siponimodihoitoa on harkittava vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ylittävät mahdolliset riskit.

Jos samanaikaista hoitoa jonkin edellä mainitun lääkeaineen kanssa harkitaan siponimodin aloitusvaiheen aikana, ennen hoidon aloittamista on konsultoitava kardiologia potilaan siirtämisestä käyttämään valmistetta, joka ei hidasta sydämensykettä, tai asianmukaisesta seurannasta hoidon aloitusvaiheessa.

Bradyarytmiset vaikutukset ovat korostuneempia silloin, kun siponimodi lisätään beetasalpaajahoitoon. Potilailla, jotka käyttävät beetasalpaajaa vakaalla annoksella, leposyke on otettava huomioon ennen hoidon aloittamista. Jos leposyke on > 50 lyöntiä/min pitkäaikaisen beetasalpaajahoidon aikana, siponimodihoito voidaan aloittaa. Jos leposyke on ≤ 50 lyöntiä/min, beetasalpaajahoito on keskeytettävä, kunnes syketiheyden lähtöarvo on > 50 lyöntiä/min. Tämän jälkeen siponimodihoito voidaan aloittaa, ja kun siponimodi on titrattu tavoiteylläpitoannokseen, beetasalpaajahoito voidaan aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.5).

Maksan toiminta

Tuoreiden (korkeintaan 6 kk aiemmin mitattujen) transaminaasi- ja bilirubiiniarvojen tulee olla saatavilla ennen siponimodihoidon aloittamista.

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa alaniiniaminotransferaasin (ALAT) tai aspartaatti-aminotransferaasin (ASAT) suurenemista kolminkertaiseksi viitealueen ylärajaan (ULN) nähden havaittiin siponimodi 2 mg -ryhmässä 5,6 %:lla potilaista ja lumeryhmässä 1,5 %:lla (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoito lopetettiin, jos arvot suurenivat yli kolminkertaisiksi ja potilaalla oli maksatoimintaan liittyviä oireita tai jos suureneminen oli yli 5-kertainen. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa yksi näistä kriteereistä täyttyi 1 %:ssa kaikista hoidon lopettamistapauksista.

Jos potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, on maksaentsyymiarvot tarkistettava. Jos merkittävä maksavaurio vahvistuu, siponimodihoito on lopetettava. Hoidon aloittaminen uudelleen riippuu siitä, todetaanko maksavaurion aiheuttajaksi jokin muu syy ja siitä, minkälainen hoidon uudelleenaloittamisesta potilaalle koituva hyöty on maksan toimintahäiriön uusiutumisen riskiin nähden.

Ei ole tietoja, jotka osoittaisivat, että olemassa oleva maksasairaus suurentaisi kohonneiden maksarvojen riskiä siponimodihoidon aikana. Varovaisuutta on silti noudatettava potilailla, joilla on anamneesissa merkittävä maksasairaus.

Ihokasvaimet

Tyvisolusyöpää ja muita ihon kasvaimia, mukaan lukien levyepiteelisyöpää sekä melanoomaa, on ilmoitettu siponimodihoitoa saaneilla potilailla, erityisesti pitkäkestoista hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

On suositeltavaa tutkia kaikkien potilaiden iho hoidon aloituksen yhteydessä ja tämän jälkeen 6–12 kuukauden välein kliinisen harkinnan mukaan. Huoollisia ihotutkimuksia on jatkettava pitkäkestoisemmassa hoidossa. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista epäilyttävistä ihomuutoksista ripeästi lääkärille. Siponimodihoitoa saavia potilaita on kehoitettava välttämään altistumista auringonvalolle ilman aurinkosuojausta. Näille potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti UVB-valohoitoa eikä PUVA-hoitoa.

Odottamattomat neurologiset tai psyykkiset oireet/löydökset

Posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) on ilmoitettu harvinaisena toisen sfingosiini-1-fosfaattireseptorin modulaattorin käytön yhteydessä. Näitä tapahtumia ei ole ilmoitettu siponimodin kehitysohjelmassa. Kuitenkin jos siponimodihoitoa saavalle potilaalle kehittyy odottamattomia neurologisia tai psyykkisiä oireita/löydöksiä (esim. kognitiivisia häiriöitä, käyttäytymisen muutoksia, kortikaalisia näköhäiriöitä, muita neurologisia kortikaalisia oireita/löydöksiä tai mitä tahansa aivopaineen suurenemiseen viittaavia oireita/löydöksiä) tai kiihtynyttä neurologisen tilan huonontumista, täydellinen lääkärintarkastus ja neurologinen tutkimus on varattava pikaisesti ja magneettikuvausta on harkittava.

Aiempi immunosuppressantti- tai immunomodulaatiohoito

Toisesta taudinkulkua muuntavasta lääkehoidosta siirryttäessä aiemman valmisteen puoliintumisaika ja vaikutustapa on otettava huomioon additiivisen immuunivaikutuksen välttämiseksi, ja samalla on minimoitava taudin uudelleenaktivoitumisen riski. Ääreisveren lymfosyttimäärän tutkimista (TVK) suositellaan ennen siponimodihoidon aloittamista sen varmistamiseksi, että aiemman hoidon aiheuttamat immunologiset vaikutukset (sytopenia) ovat korjaantuneet.

Alemtutsumabin valmisteyhteenvedossa kuvattujen immunosuppressiivisten vaikutusten luonteen ja keston vuoksi siponimodihoidon aloittamista alemtutsumabin jälkeen ei suositella.

Siponimodihoidon voi yleensä aloittaa välittömästi beetainterferoni- tai glatirameeriasetaattihoidon lopettamisen jälkeen.

Verenpaineeseen kohdistuvat vaikutukset

Kliinisistä tutkimuksista oli poissuljettu potilaat, joiden kohonnutta verenpainetta ei ollut saatu hoitotasapainoon lääkevalmisteilla. Erityistä huolellisuutta on noudatettava käytettäessä siponimodia potilailla, joiden kohonnut verenpaine ei ole hoitotasapainossa.

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli toissijaisesti etenevä MS, hypertensiota ilmoitettiin yleisemmin siponimodihoidolla (12,6 %) kuin lumehoidolla (9,0 %). Siponimodihoito johti systolisen ja diastolisen verenpaineen kohoamiseen, joka alkoi pian hoidon aloittamisen jälkeen. Vaikutus oli suurimmillaan noin 6 hoitokuukauden jälkeen (systolinen 3 mmHg, diastolinen 1,2 mmHg) ja pysyi vakaana sen jälkeen. Vaikutus säilyi hoitoa jatkettaessa.

Verenpainetta on seurattava säännöllisesti siponimodihoidon aikana.

CYP2C9-genotyyppi

Ennen siponimodihoidon aloittamista potilaan CYP2C9-genotyyppi on määritettävä CYP2C9-metaboliastatuksen selvittämiseksi (ks. kohta 4.2). CYP2C9*3:n suhteen homotsygoottisia potilaita (CYP2C9*3*3-genotyyppi: noin 0,3–0,4 % väestöstä) ei pidä hoitaa siponimodilla. Näillä potilailla siponimodihoito johtaa huomattavasti kohonneisiin siponimodipitoisuuksiin plasmassa. Potilailla, joiden genotyyppi on CYP2C9*2*3 (1,4–1,7 % väestöstä) tai *1*3 (9–12 % väestöstä), suositeltu ylläpitoannos on 1 mg vuorokaudessa, jotta suurentunut siponimodialtistus voidaan välttää (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Sikiöön kohdistuvan riskin takia siponimodi on vasta-aiheinen raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä. Ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava sikiöön kohdistuvasta riskistä, ja raskaustesti tulee olla negatiivinen. Tehokasta ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja vielä vähintään 10 vrk ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Siponimodihoidon lopettaminen

Sairauden vaikea-asteista pahenemista, myös uudelleenaktivoitumista (rebound) on harvoissa tapauksissa ilmoitettu toisen S1P-reseptorin modulaattorin käytön lopettamisen jälkeen. Sairauden vaikea-asteisen pahenemisen mahdollisuus siponimodihoidon lopettamisen jälkeen on otettava huomioon. Siponimodihoitoa lopetettaessa potilaita on tarkkailtava oleellisten, vaikeaan pahenemiseen mahdollisesti viittaavien merkkien tai suuren tautiaktiivisuuden palaamisen varalta, ja asianmukainen hoito on aloitettava tarvittaessa.

Kun siponimodihoito on lopetettu, siponimodia on veressä vielä enintään 10 vrk ajan. Muiden hoitojen aloittaminen tänä aikana tarkoittaa samanaikaista altistusta siponimodille.

Kun siponimodihoito on lopetettu PML:n ilmaantumisen yhteydessä, on sen jälkeen suositeltavaa seurata potilasta elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymän (PML-IRIS) kehittymisen varalta (ks. edellä kohta "Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia").

Valtaosalla (90 %) toissijaisesti etenevää MS-tautia sairastavista potilaista lymfosyyttimäärät palautuvat normaalialueelle 10 vrk kuluessa hoidon lopettamisesta. Farmakodynaamiset jäännös-vaikutukset, kuten ääreisveren lymfosyyttimäärää pienentävä vaikutus, voivat kuitenkin kestää jopa 3–4 viikkoa viimeisen annoksen jälkeen. Immunosuppressanttien käyttö tänä aikana saattaa johtaa additiiviseen immuunijärjestelmään kohdistuvaan vaikutukseen, joten varovaisuutta on noudatettava 3–4 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Vaikutus hematologisiin testeihin

Siponimodi pienentää veren lymfosyyttimäärää, sillä se johtaa lymfosyyttien uudelleenjakautumiseen sekundaarisiiin imukudoselimiin. Ääreisveren lymfosyyttimääriä ei siis voida käyttää arvioimaan siponimodihoitoa saaneen potilaan lymfosyyttien alaryhmien tilaa. Laboratoriotutkimuksissa, joissa käytetään verenkierron mononukleaarisoluja, on niiden määrän pienentymisen vuoksi käytettävä tavallista suurempia verimääriä.

Apuaineet

Tabletit sisältävät soijalesitiiniä. Potilaat, jotka ovat yliherkkiä maapähkinälle tai soijalle, eivät saa käyttää siponimodia (ks. kohta 4.3).

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antineoplastiset, immunomodulatiiviset tai immunosuppressiiviset lääkkeet

Siponimodia ei ole tutkittu yhdistelmänä antineoplastisten, immunomodulatiivisten eikä immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa. Samanaikaisen käytön aikana on noudatettava varovaisuutta, sillä tällaisen hoidon aikana ja tällaisten lääkehoitojen lopettamisen jälkeisinä viikkoina on additiivisten immuunivaikutusten riski (ks. kohta 4.4).

Alemtutsumabin valmisteyhteenvedossa kuvattujen immunosuppressiivisten vaikutusten luonteen ja keston vuoksi siponimodihoidon aloittamista alemtutsumabin jälkeen ei suositella, elleivät potilaskohdaiset hyödyt ole selvästi riskejä suurempia (ks. kohta 4.4).

Rytmihäiriölääkkeet, QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet, sykettä mahdollisesti hidastavat lääkevalmisteet

Mahdollisten additiivisten, syketiheyteen kohdistuvien vaikutusten vuoksi siponimodihoidon aloitusvaiheessa ei saa samanaikaisesti käyttää ryhmän Ia (esim. kinidiini, prokaiiniamidi) eikä ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeitä, QT-aikaa pidentäviä, tunnetusti arytmogeenisia lääkevalmisteita, sydämensykettä hidastavia kalsiumkanavan salpaajia (kuten verapamiili tai diltiatseemi) eikä muita valmisteita, jotka saattavat hidastaa sydämensykettä (esim. ivabradiini tai digoksiini) (ks. kohta 4.4). Näiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä siponimodin kanssa ei ole tietoa saatavilla. Näiden lääkeaineiden samanaikaiseen käyttöön hoidon aloitusvaiheessa voi liittyä vaikeaa bradykardiaa ja sydämen katkoksia. Syketiheyteen kohdistuvan mahdollisen additiivisen vaikutuksen vuoksi siponimodihoitoa ei yleensä saa aloittaa potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti näillä lääkeaineilla (ks. kohta 4.4). Jos siponimodihoitoa harkitaan, ennen hoidon aloittamista on konsultoitava kardiologia siirtymisestä hoitoon, joka ei hidasta sydämensykettä, tai asianmukaisesta seurannasta hoidon aloitusvaiheessa.

Beetasalpaajat

Syketiheyttä hidastavien additiivisten vaikutusten vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun siponimodihoito aloitetaan beetasalpaajia käyttävälle potilaalle (ks. kohta 4.4). Beetasalpaajahoito voidaan aloittaa potilaille, jotka käyttävät siponimodia vakaina annoksina.

Siponimodin ja propranololin samanaikaisen annon negatiivista kronotrooppista vaikutusta arvioitiin asian arviointiin suunnitellussa farmakodynamiikan/turvallisuuden tutkimuksessa. Propranololin lisääminen farmakokineettisesti/farmakodynaamisesti vakaan tilan siponimodihoitoon johti lievempiin negatiivisiin kronotrooppisiin vaikutuksiin (vähemmän kuin additiivisiin) verrattuna tilanteeseen, jossa siponimodi lisättiin farmakokineettisesti/farmakodynaamisesti vakaan tilan propranololihoitoon (additiivinen vaikutus sykkeeseen).

Rokotukset

Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöön saattaa liittyä infektioriski, joten niiden käyttöä on vältettävä siponimodihoidon aikana ja 4 viikon ajan hoidon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Rokotusten teho voi olla heikentynyt siponimodihoidon aikana ja 4 viikon ajan hoidon päättymisestä. Rokotusten tehon ei katsota heikentyvän, jos siponimodihoito keskeytetään 1 viikko ennen rokotusta ja aloitetaan uudestaan, kun rokotuksesta on kulunut 4 viikkoa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä erillisessä faasi I tutkimuksessa, samanaikainen siponimodihoito influenssarokotteen kanssa tai lyhennetty hoitotauko (aloitus 10 päivää ennen rokotusta ja lopetus 14 päivän kuluttua rokotuksesta) heikensivät influenssarokotuksen tehoa; vasteen saavuttaneiden osuus oli noin 15-30 % pienempi kuin lumeryhmässä. Tutkimus osoitti, että samanaikainen siponimodihoito ei heikennä PPV 23 rokotuksen tehoa (ks. kohta 4.4).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset siponimodin farmakokinetiikkaan

Siponimodi metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 2C9:n (CYP2C9) kautta (79,3 %) ja vähemmässä määrin sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) kautta (18,5 %). CYP2C9 on polymorfinen entsyymi, ja CYP3A:n tai CYP2C9:n estäjiä tai indusioijia käytettäessä interaktiovaikutuksen ennustetaan riippuvan CYP2C9-genotyypistä.

CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjät

Siponimodin samanaikaista käyttöä ei suositella kohtalaista CYP2C9:n estoa ja kohtalaista tai voimakasta CYP3A4:n estoa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa, siponimodialtistuksen merkitsevän suurenemisen takia. Samanaikainen lääkehoito voi tarkoittaa kohtalaista CYP2C9:n/CYP3A4:n kaksoisestäjää (esim. flukonatsoli) tai kohtalaisen CYP2C9:n estäjän ja erillisen kohtalaisen tai voimakkaan CYP3A4:n estäjän yhdistelmää.

Kun terveille koehenkilöille, joilla oli CYP2C9*1*1-genotyyppi, annettiin samanaikaisesti flukonatsolia (kohtalainen CYP2C9:n/CYP3A4:n kaksoisestäjä) 200 mg vuorokaudessa vakaassa tilassa ja 4 mg kerta-annos siponimodia, siponimodin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suureni kaksinkertaiseksi. Fysiologisella farmakokinetiikkamallilla tehdyn lääkeaineinteraktiopotentiaalin arvioinnin perusteella siponimodin AUC-arvon oletetaan suurenevan enimmillään 2-kertaisesti kaikentyyppisillä CYP3A4:n ja CYP2C9:n estäjillä ja kaikilla genotyypeillä paitsi CYP2C9*2*2-genotyyppillä. CYP2C9*2*2-potilailla siponimodin AUC-arvon oletetaan suurenevan kohtalaisia CYP2C9:n/CYP3A4:n estäjiä käytettäessä 2,7-kertaisesti.

CYP2C9:n ja CYP3A4:n indusorit

Siponimodia voidaan käyttää useimmantyyppisten CYP2C9:n ja CYP3A4:n indusorien kanssa. Siponimodialtistuksen odotetaan tällöin kuitenkin pienenevän, joten hoidon asianmukaisuutta ja mahdollista hyötyä on harkittava, kun siponimodin kanssa käytetään jotakin seuraavista:

- voimakas CYP3A4:n ja kohtalainen CYP2C9:n kaksoisindusori (esim. karbamatsepiini) tai kohtalainen CYP2C9:n indusori yhdessä erillisen voimakkaan CYP3A4:n indusorin kanssa kaikilla potilailla genotyypistä riippumatta
- kohtalaiset CYP3A4:n indusorit (esim. modafiinili) tai voimakkaat CYP3A4:n indusorit potilailla, joiden genotyyppi on CYP2C9*1*3 tai *2*3.

Näissä olosuhteissa siponimodialtistuksen odotetaan pienenevän merkittävästi fysiologisella farmakokinetiikkamallilla tehdyn lääkeaineinteraktiopotentiaalin arvioinnin perusteella (ensimmäisessä tapauksessa enintään 76 % ja toisessa tapauksessa enintään 51 %). Kun 2 mg siponimodivuorokausiannoksia annettiin samanaikaisesti 600 mg rifampisiinivuorokausiannosten (voimakas CYP3A4:n ja kohtalainen CYP2C9:n indusori) kanssa, CYP2C9*1*1-genotyyppin tutkittavilla siponimodin AUC_{tau,ss} pieneni 57 % ja C_{max,ss} pieneni 45 %.

Ehkäisytabletit

Siponimodin ja oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) samanaikaisessa käytössä ei havaittu kliinisesti oleellisia vaikutuksia etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin yhdistelmäehkäisyvalmisteen farmakokinetiikkaan eikä -dynamiikkaan. Tutkitun oraalisen ehkäisyvalmisteen teho siis säilyi siponimodihoidon aikana.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muita progestiineja sisältävillä oraalisilla ehkäisyvalmisteilla, mutta siponimodin ei odoteta vaikuttavan niiden tehoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy naisille

Siponimodi on vasta-aiheinen naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.3). Tästä syystä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, on oltava negatiivinen raskaustestitulokset saatavilla ennen hoidon aloittamista. Vakavasta sikiöön kohdistuvasta riskistä on tarjottava tietoa. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on myös käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja vielä vähintään kymmenen päivän ajan viimeisen siponimodiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Yksityiskohtaisia ohjeita sisältyy myös Lääkärin tietopakettiin. Nämä toimenpiteet on toteutettava ennen siponimodin määräämistä naispotilaille ja hoidon aikana.

Jos siponimodihoito lopetetaan raskauden suunnittelun vuoksi, tautiaktiivisuuden palaamisen mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja siponimodin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa on havaittu siponimodin aiheuttamaa alkio- ja sikiötoksisuutta rotalla ja kanilla sekä teratogeenisuutta rotalla, mukaan lukien alkio- ja sikiökuolemia sekä luuston ja sisäelinten epämuodostumia altistustasoilla, jotka vastasivat ihmisille 2 mg vuorokausiannoksella koituvaa altistusta (ks. kohta 5.3). Lisäksi kliininen kokemus toisen sfingosiini-1-fosfaattireseptorin modulaattorin käytöstä raskauden aikana viittasi 2 kertaa suurempaan huomattavien synnynnäisten epämuodostumien riskiin verrattuna esiintyvyyteen koko väestössä.

Tästä johtuen siponimodi on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Siponimodihoito on lopetettava vähintään 10 vrk ennen raskauden yrittämistä (ks. kohta 4.4). Jos raskaus alkaa siponimodihoidon aikana, hoito on lopetettava. Potilaalle on järjestettävä hoitoon liittyvien sikiöhaittojen riskiä koskevaa neuvontaa, ja tehtävä ultraäänitutkimuksia.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö siponimodi tai sen päämetaboliitit ihmisen rintamaitoon. Siponimodi ja sen metaboliitit erittyvät rottien maitoon. Siponimodia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Siponimodin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole arvioitu. Siponimodi ei vaikuta urosrottien eikä -apinoiden sukuelimiin eikä rottien hedelmällisyysparametreihin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Siponimodilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Siponimodihoidon aloitusvaiheessa voi kuitenkin joskus esiintyä huimausta. Tästä syystä potilaiden ei pidä ajaa eikä käyttää koneita siponimodihoidon ensimmäisenä päivänä (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Siponimodin turvallisuusprofiili perustuu kliinisen perustutkimuksen tietoihin. Yleisimmät tunnistetut haittavaikutukset perustutkimuksen A2304 ydinosaossa olivat päänsärky (15 %) ja hypertensio (12,6 %). Pitkäaikaistutkimuksen A2304 laajennusosasta saadut turvallisuuteen liittyvät tiedot olivat yhdenmukaisia ydinosaossa havaittujen tietojen kanssa.

Haittavaikutustaulukko

Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan käytäntöön: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2 Haittavaikutustaulukko

Infektiot	
Yleinen	Herpes zoster
Harvinainen	Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia
Tuntematon	Kryptokokkimeningiitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleinen	Melanosyyttiluomet Ihon tyvisolusyöpä
Melko harvinainen	Ihon levyepiteelisyöpä Melanooma
Veri ja imukudos	
Yleinen	Lymfopenia
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (IRIS)
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Huimaus Kouristuskohtaus Vapina
Silmät	
Yleinen	Makulaturvotus
Sydän	
Yleinen	Bradykardia Eteis-kammiokatkos (ensimmäinen tai toinen aste)
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Kohonnut verenpaine
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi Ripuli
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Ääreisosien kipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Ääreisosien turvotus Astenia
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Maksan toimintakoearvojen suureneminen
Yleinen	Keuhkotoimintakoearvojen pieneneminen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvausInfektiot

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli toissijaisesti etenevä MS, infektioiden kokonaisesiintyvyys oli siponimodiryhmässä samaa luokkaa (49,0 %) kuin lumeryhmässä (49,1 %). Herpes zoster -infektioiden esiintyvyyden kuitenkin havaittiin suurentuneen siponimodihoidolla (2,5 %) verrattuna lumehoitoon (0,7 %).

Varicella zoster -viruksen aiheuttamia meningiitti- tai meningoencefaliittitapauksia on esiintynyt missä vaiheessa siponimodihoidoa tahansa. Kryptokokkimeningiittitapauksia on myös ilmoitettu siponimodilla (ks. kohta 4.4).

Makulaturvotus

Makulaturvotusta ilmoitettiin yleisemmin siponimodihoitoa saaneilla potilailla (1,8 %) kuin lumehoitoa saaneilla (0,2 %). Vaikkakin valtaosa tapauksista todettiin 3–4 kuukauden kuluttua siponimodihoidon aloittamisesta, niitä ilmoitettiin myös potilailla, jotka olivat saaneet siponimodihoitoa yli 6 kk (ks. kohta 4.4). Joillakin potilailla ilmeni näön hämärtymistä tai heikentynyttä näöntarkkuutta, mutta jotkut potilaista olivat oireettomia, ja heillä tila todettiin rutiininomaisissa oftalmologisissa tutkimuksissa. Makulaturvotus yleensä lievenyi tai parani itsestään hoidon lopettamisen jälkeen. Uusiutumisriskiä lääkityksen uudelleenaloittamisen jälkeen ei ole tutkittu.

Bradyarytmia

Siponimodihoidon aloittamisesta seuraa ohimenevä sydämensykkeen hidastuminen, ja siihen voi myös liittyä eteis-kammiojohtumisen viivästymistä (ks. kohta 4.4). Bradykardiaa ilmoitettiin siponimodiryhmässä 6,2 %:lla potilaista ja lumeryhmässä 3,1 %:lla, kun taas eteis-kammiokatkosta ilmoitettiin siponimodiryhmässä 1,7 %:lla ja lumeryhmässä 0,7 %:lla (ks. kohta 4.4).

Maksimaalinen sydämensykkeen hidastuminen havaitaan ensimmäisten 6 tunnin kuluessa annoksen jälkeen.

Ohimenevää, annosriippuvaista sykkeen hidastumista havaittiin lääkityksen aloitusvaiheessa, ja se saavutti tasanteen ≥ 5 mg annoksilla. Bradyarytmiatapahtumia (eteis-kammiokatkoksia ja sinustoiminnan hetkellisiä taukoja) havaittiin siponimodihoidon aikana enemmän kuin lumehoidolla.

Useimmat eteis-kammiokatkokset ja sinustoiminnan hetkelliset taudot esiintyivät hoitoannoksen (2 mg) ylittävillä annoksilla, ja niiden ilmaantuvuus oli huomattavasti suurempi silloin, kun annostitrausta ei ollut tehty, verrattuna annostitraukseen.

Siponimodin aiheuttama syketaajuuden hidastuminen voidaan kumota atropiinilla tai isoprenaliinilla.

Maksan toimintakokeet

Maksaentsyymiarvojen (lähinnä ALAT-arvon) suurenemista on ilmoitettu siponimodihoitoa saaneilla MS-potilailla. Vaiheen III tutkimuksessa toissijaisesti etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla maksan toimintakoearvojen suurenemista havaittiin siponimodiryhmässä useammin (11,3 %) kuin lumeryhmässä (3,1 %). Kyse oli useimmiten transaminaasiarvojen (ALAT/ASAT) sekä GGT-arvon suurenemisesta. Valtaosa suurenemisista tapahtui 6 kk kuluessa hoidon aloituksesta. ALAT-arvot palautuivat normaaleiksi noin 1 kk kuluessa siponimodihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Verenpaine

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli toissijaisesti etenevä MS, hypertensiota ilmoitettiin yleisemmin siponimodihoidolla (12,6 %) kuin lumehoidolla (9,0 %). Siponimodihoito johti systolisen ja diastolisen verenpaineen kohoamiseen, joka alkoi varhain hoidon aloittamisen jälkeen. Vaikutus oli suurimmillaan noin 6 hoitokuukauden jälkeen (systolinen 3 mmHg, diastolinen 1,2 mmHg) ja pysyi vakaana sen jälkeen. Vaikutus säilyi hoitoa jatkettaessa.

Kouristuskaukset

Kouristuskauksia ilmoitettiin vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa 1,7 %:lla siponimodihoitoa saaneista SPMS-potilaista, kun taas lumeryhmän luku oli 0,4 %.

Hengityselimet

Siponimodihoidon yhteydessä havaittiin vähäistä uloshengityksen sekuntikapasiteetin ($FEV_{1.1}$) ja keuhkojen diffuusiokapasiteetin (DL_{CO}) pienenemistä. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa SPMS-potilailla hoitokuukausien 3 ja 6 kohdalla $FEV_{1.1}$ -arvon keskimuutos lähtötilanteesta oli siponimodiryhmässä -0,1 litraa kunakin ajankohtana, kun taas lumeryhmässä ei havaittu muutosta. Sellaisilla siponimodihoitoa saaneilla potilailla, joilla oli hengitystiesairaus kuten keuhkohtaumatauti tai astma, havaitut muutokset olivat hiukan suuremmat ($FEV_{1.1}$ -arvon keskimuutos lähtötilanteesta oli noin 0,15 l). Pitkäkestoisissa hoidossa tämä pieneneminen ei johtanut kliinisesti merkittäviin haittatapahtumiin, eikä siihen liittynyt yskä- tai hengenahdistusraporttien lisääntymistä (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveillä henkilöillä maksimaaliseksi siedettäväksi kerta-annokseksi määritettiin 25 mg, perustuen oireisen bradykardian esiintyvyyteen 75 mg kerta-annosten jälkeen. Muutama tutkittava sai vahingossa enintään 200 mg annoksia päivittäin 3–4 vrk:n ajan, ja heillä oli oireettomia, lieviä tai kohtalaisia, ohimeneviä maksan toimintakoearvojen suurenemisia.

Yksi potilas (jolla oli anamneesissa masennusta) otti 84 mg siponimodia, ja hänellä oli lievää maksan transaminaasiarvojen nousua.

Jos yliannostus on ensimmäinen altistus siponimodille tai jos se tapahtuu siponimodin annostitusvaiheessa, on tärkeää tarkkailla potilasta bradykardian oireiden ja löydösten varalta. Seuranta yön yli voi olla tarpeen. Säännölliset syketiheyden ja verenpaineen mittaukset sekä sydänsähkökäyrät ovat tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Siponimodille ei ole saatavilla spesifistä vastaläkettä. Dialyysi tai plasmanvaihto ei poista siponimodia elimistöstä merkittävässä määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, sfingosini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattori, ATC-koodi: L04E03

Vaikutusmekanismi

Siponimodi on sfingosini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattori. Siponimodi sitoutuu selektiivisesti kahteen viidestä S1P:n G-proteiinikytkentäisestä reseptorista (GPCR), S1P1:een ja S1P5:een. Siponimodi toimii lymfosyyttien S1P1-reseptorien funktionaalisenä antagonistina ja estää siten lymfosyyttejä poistumasta imusolmukkeista. Tämä vähentää T-solujen uudelleenkiertoa keskushermostoon ja rajoittaa sentraalista inflammaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ääreisveren lymfosyyttimäärän väheneminen

Siponimodi aiheuttaa ääreisveren lymfosyyttimäärän annosriippuvaista vähenemistä 6 h kuluessa ensimmäisen annoksen jälkeen, mikä johtuu lymfosyyttien palautuvasta sekvestraatiosta imukudoksissa.

Kun päivittäistä lääkkeenantoa jatketaan, lymfosyyttimäärä pienenee edelleen ja saavuttaa nadiirimediaanin (90 % lv), noin 0,560 (0,271–1,08) solua/nl tyypillisellä ei-japanilaisella SPMS-potilaalla, jonka genotyyppi on CYP2C9*1*1 tai *1*2. Tämä vastaa 20–30 prosenttia lähtötasosta. Päivittäisen lääkkeenannon aikana lymfosyyttimäärät pysyvät pieninä.

Valtaosalla toissijaisesti etenevää MS-tautia sairastavista potilaista lymfosyyttimäärät palautuvat normaaleiksi 10 vrk kuluessa hoidon lopettamisesta. Siponimodihoidon lopettamisen jälkeen ääreisveren lymfosyyttimäärää pienentävä jäännösvaikutus voi säilyä jopa 3–4 viikkoa viimeisen annoksen jälkeen.

Syketiheys ja rytmi

Hoitoa aloitettaessa siponimodi aiheuttaa ohimenevää sydämen syketaajuuden ja eteis-kammiojohtumisen hidastumista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8), joka mekanistisesti liittyy G-proteiinikytkentäisten sisäänpäin johtavien kaliumkanavien (GIRK) aktivaatioon S1P1-reseptorien stimulaation välityksellä, mikä johtaa solujen hyperpolarisaatioon ja ärtyvyyden vähenemiseen. S1P1-reseptorien funktionaalisen antagonismin vuoksi siponimodihoidon alkuvaiheen titraaminen desensibilisoi GIRK-kanavia vähittäin, kunnes ylläpitoannos on saavutettu.

QT-ajan pidentymisen mahdollisuus

Terapeuttisten (2 mg) ja supratherapeuttisten (10 mg) siponimodiannosten vaikutuksia sydämen repolarisaatioon tutkittiin perusteellisessa QT-tutkimuksessa. Tulokset eivät viitanneet siihen, että siponimodilla olisi QT-ajan pidentymiseen liittyvää arytmogeenista potentiaalia. Siponimodi pidensi lumekorjattua, lähtötilanteen suhteen korjattua QTcF-keskiarvoa ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) yli 5 ms, ja enimmäisvaikutuksen keskiarvo oli 7,8 ms (2 mg annoksella) ja 7.2 ms (10 mg annoksella) 3 h annoksen jälkeen. $\Delta\Delta\text{QTcF}$:n yksitahoisen 95 % lv:n yläraja pysyi kaikkina ajankohtina 10 ms:n alapuolella. Kategorisessa analyysissä ei paljastunut hoidon aikana ilmenneitä yli 480 ms:n QTc-arvoja eikä QTc-arvojen suurenemista lähtötilanteesta yli 60 ms. Yksikään korjattu tai korjaamaton QT/QTc-arvo ei ylittänyt 500 ms.

Keuhkotoiminta

Kun siponimodia annetaan kerta- tai toistuvina annoksina 28 vrk ajan, hengitysteiden virtausvastus ei lisäänny kliinisesti oleellisesti FEV₁-arvolla (uloshengityksen sekuntikapasiteetti) ja FEF_{25–75} %-arvolla (uloshengitysnopeus, 25–75 % nopeasta vitalikapasiteetista) mitattuna. Hoitoannoksen ylittävillä kerta-annoksilla (> 10 mg) havaittiin lievä FEV₁-arvon pienenemistrendi. Toistuviin siponimodiannoksiin liittyi lieviä tai kohtalaisia FEV₁- ja FEF_{25–75} %-arvojen muutoksia, jotka eivät olleet annos- eivätkä vuorokaudenaikariippuvaisia ja joihin ei liittynyt kliinisiä hengitysteiden virtausvastuksen lisääntymisen merkkejä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Siponimodin tehoa on tutkittu vaiheen III tutkimuksessa, jossa arvioitiin kerran vuorokaudessa otettavia 2 mg annoksia SPMS-potilailla.

Tutkimus A2304 (EXPAND) toissijaisesti etenevässä MS-taudissa

Tutkimuksen A2304 ydinosa oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, tapahtumalähtöinen ja seurannankestolähtöinen vaiheen III tutkimus toissijaisesti etenevää MS-tautia (SPMS) sairastavilla potilailla, joilta oli dokumentoitua näyttöä taudin etenemisestä edeltäneiden 2 vuoden aikana (ei relapseja tänä aikana tai relapseista riippumatta) ei näyttöä relapseista tutkimukseenottoa edeltäneiden 3 kk aikana ja EDSS-pistemäärä (Expanded Disability Status Scale) tutkimukseenottovaiheessa oli 3,0–6,5. Lähtötilanteessa EDSS mediaani oli 6,0. Tutkimukseen ei otettu yli 61-vuotiaita potilaita. SPMS:n tautiaktiivisuuteen liittyvät tulehdusaktiivisuuden merkit voivat olla relapseja tai kuvantamistutkimuslöydöksiä (gadoliniumilla [Gd] tehostuvia T1-leesioita tai aktiivisia [uusia tai suurenevia] T2-leesioita).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko 2 mg siponimodia kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä. Kliiniset arvioinnit tehtiin seulontavaiheessa, 3 kk välein ja relapsin sattuessa. Potilaat arvioitiin magneettikuvauksella seulontavaiheessa ja aina 12 kk välein.

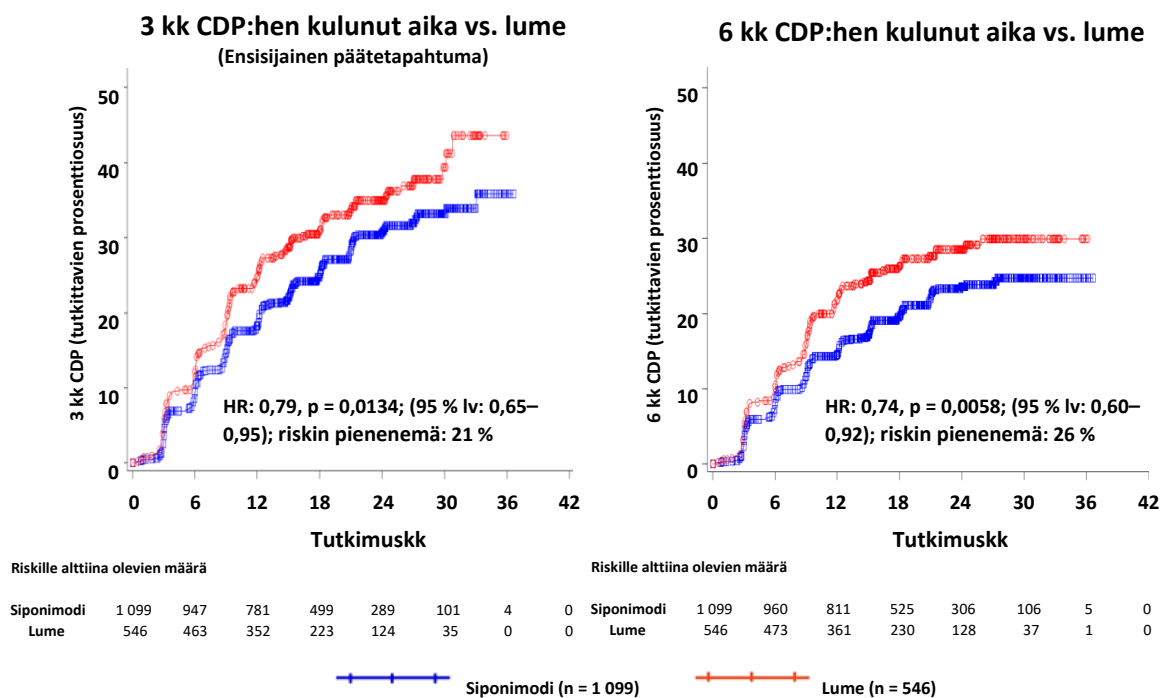
Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli 3 kk kestäneeseen varmistettuun taudin etenemiseen (Confirmed Disability Progression, CDP) kulunut aika, jonka määritelmänä oli EDSS-pistemäärän suureneminen lähtötilanteesta vähintään 1 pisteellä (jos EDSS-lähtöarvo oli vähintään 5,5, määritelmänä oli suureneminen 0,5 pisteellä), joka säilyi 3 kk ajan. Tärkeät toissijaiset päätetapahtumat olivat vahvistettu 3 kk kestänyt, vähintään 20 % lähtötilanteesta pidentynyt aika T25W-kävelytestissä (25 jalan eli noin 8 metrin kävelytesti) ja T2-leesiotilavuuden muutos lähtötilanteesta. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat 6 kk CDP:n alkuun kulunut aika, aivojen tilavuuden prosentuaalinen muutos ja tulehduksellisen sairauden aktiivisuuden mittarit (vuotuinen relapsimäärä, magneettikuvauksessa havaittavat leesiot). Kognitiivisen käsittelyn nopeuden muutos SDMT-testillä (Symbol Digit Modalities Test) mitattuna oli eksploratiivinen päätetapahtuma.

Tutkimuksen kesto vaihteli potilaskohtaisesti (tutkimuksen keston mediaani oli 21 kk, vaihteluväli: 1 vrk–37 kk).

Tutkimuksessa 1 651 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 2 mg siponimodia (n = 1 105) tai lumelääkettä (n = 546); tutkimuksen suoritti loppuun siponimodihoitoa saaneista 82 % ja lumehoitoa saaneista 78 %. Iän mediaani oli 49 vuotta, taudin keston mediaani oli 16 vuotta ja EDSS-pistemäärän mediaani oli lähtötilanteessa 6,0. 64 %:lla potilaista ei ollut ollut pahenemisvaiheita tutkimukseenottoa edeltäneiden 2 vuoden aikana, ja 76 %:lla ei ollut lähtötilanteen magneettikuvauksessa gadoliniumilla (Gd) tehostuvia leesioita. 78 % potilaista oli saanut aiempaa hoitoa MS-tautiin.

3 kk ja 6 kk CDP:n alkuun kulunut aika oli siponimodihoidolla merkitsevästi pidempi: 3 kk:n CDP:n riski pieneni lumelääkkeeseen verrattuna 21 % (hasardisuhde [HR] 0,79, p = 0,0134) ja 6 kk:n CDP:n riski pieneni lumeeseen verrattuna 26 % (HR 0,74, p = 0,0058).

Kuva 1 3 kk ja 6 kk CDP perustuen Kaplan–Meier-EDSS-käyriin (koko analyysipopulaatio, tutkimus A2304)



Taulukko 3 Tutkimuksen A2304 kliiniset tulokset ja MRI-tulokset

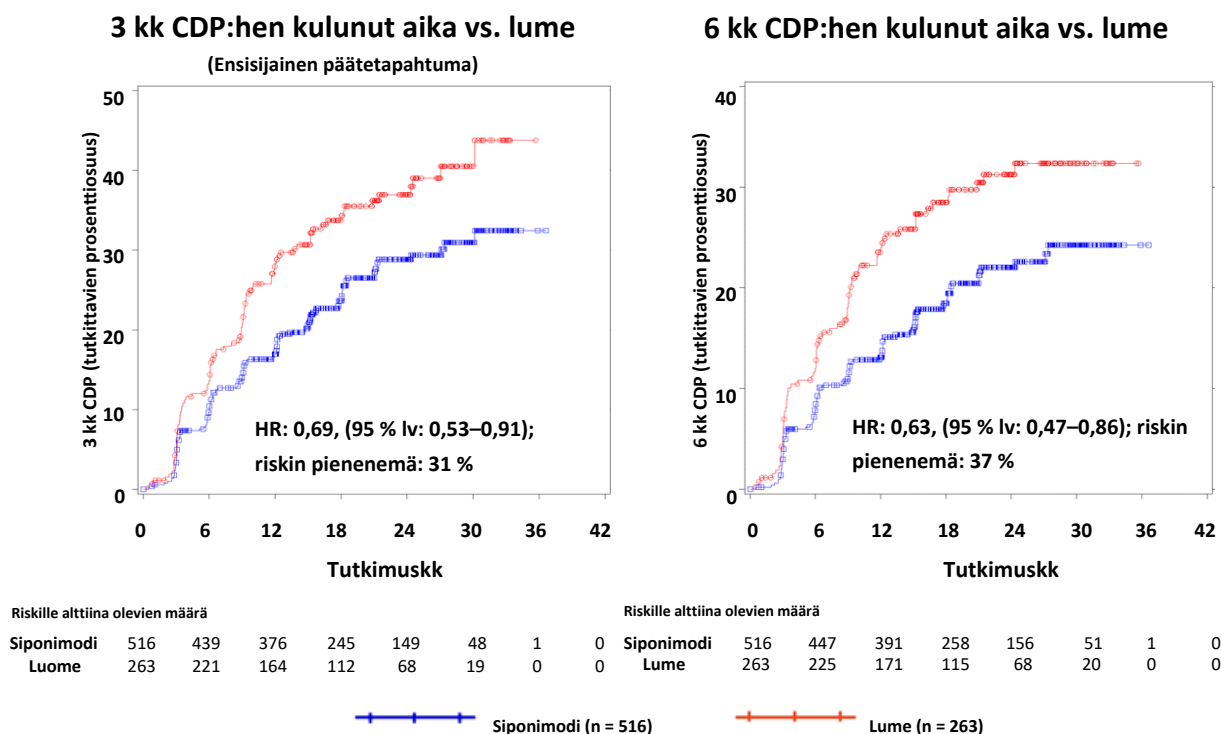
Päätetapahtumat	A2304 (EXPAND)	
	Siponimodi 2 mg (n = 1 099)	Lume (n = 546)
Kliiniset päätetapahtumat		
Ensisijainen tehon päätetapahtuma: Vahvistettu 3 kk kestänyt toiminnanvajauksen eteneminen, osuus potilaista (ensisijainen päätetapahtuma)	26,3 %	31,7 %
Riskin pienenemä ¹	21 % (p = 0,0134)	
Vahvistettu 3 kk kestänyt 20 % pidentynyt T25W-kävelytestitulostulos	39,7 %	41,4 %
Riskin pienenemä ¹	6 % (p = 0,4398)	
Vahvistettu 6 kk kestänyt toiminnanvajauksen eteneminen, osuus potilaista	19,9 %	25,5 %
Riskin pienenemä ¹	26 % [(p = 0,0058)] ⁶	
Vuotuinen relapsimäärä (ARR)	0,071	0,152
Määrän pienenemä ²	55 % [(p < 0,0001)] ⁶	
MRI-päätetapahtumat		
T2-leesiotilavuuden (mm ³) muutos lähtötilanteesta ³	+184 mm ³	+879 mm ³
T2-leesiotilavuuden muutoksen ero	-695 mm ³ (p < 0,0001) ⁷	
Aivojen tilavuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (95 % lv) ³	-0,497 %	-0,649 %
Aivojen tilavuuden prosentuaalisen muutoksen ero	0,152 % [(p = 0,0002)] ⁶	
Gd-tehostuvien T1-painotteisten leesioiden kumulatiivinen keskimäärä (95 % lv) ⁴	0,081	0,596
Määrän pienenemä	86 % [(p < 0,0001)] ⁶	
SDMT-testin pistemäärän huononeminen 4 pisteellä, osuus potilaista ⁵	16,0 %	20,9 %
Riskin pienenemä ¹	25 % [(p = 0,0163)] ⁶	
¹ Cox-mallinnus, etenemiseen kulunut aika		
² Toistuvien tapahtumien malli		
³ Keskiarvo, kk 12 ja kk 24		
⁴ Kuukauteen 24 asti		
⁵ Vahvistettu 6 kk kohdalla		
⁶ [Nimellinen p-arvo päätetapahtumille; ei sisällytetty hierarkkiseen testaukseen eikä korjattu multiplisiteetin suhteen]		
⁷ Ei-vahvistava p-arvo; hierarkkinen testausprosessi lopetettiin ennen päätetapahtuman saavuttamista		

Tutkimuksen tulokset osoittivat, että siponimodihoito pienensi 3 kk ja 6 kk kestäneen CDP:n riskiä vaihtelevasti mutta johdonmukaisesti verrattuna lumehoitoon alaryhmissä, jotka määriteltiin sukupuolen, iän, tutkimusta edeltäneen relapsiaktiivisuuden, lähtötilanteen MRI:lla arvioitujen tautiaktiivisuuden, taudin keston ja lähtötilanteen toiminnanvajauksen asteen perusteella.

Aktiivista tautia sairastavien potilaiden (potilaat, joilla oli ollut relapsi tutkimusta edeltävien 2 vuoden aikana ja/tai joilla oli lähtötilanteessa Gd-tehostuva T1-leesio) alaryhmässä (n = 779) lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaiset kuin koko populaatiolla. Iän mediaani oli 47 vuotta, taudin keston mediaani 15 vuotta ja EDSS-pistemäärän mediaani lähtötilanteessa 6,0.

3 kk ja 6 kk CDP:n alkuun kulunut aika oli siponimodia saaneilla, aktiivista tautia sairastaneilla potilailla merkitsevästi pidempi: 3 kk CDP:n alkuun kulunut aika piteni lumelääkkeeseen verrattuna 31 % (HR 0,69, 95 % lv: 0,53–0,91) ja 6 kk CDP:n alkuun kulunut aika piteni lumeeseen verrattuna 37 % (HR 0,63, 95 % lv: 0,47–0,86). ARR (vahvistetut relapsit) pieneni 46 % (ARR-suhde 0,54; 95 % lv: 0,39–0,77) lumelääkkeeseen verrattuna. Gd-tehostuvien T1-painotteisten leesioiden kumulatiivisen määrän suhteellinen prosentuaalinen pienenemä 24 kk aikana oli 85 % (esiintyvyyssuhde 0,155; 95 % lv: 0,104–0,231) lumelääkkeeseen verrattuna. T2-leesiotilavuuden muutoksen ero oli -1 163 mm³ (95 % lv: -1 484– -843 mm³) ja aivojen tilavuuden prosentuaalisen muutoksen ero 0,141 % (95 % lv: 0,020–0,261 %) lumelääkkeeseen verrattuna (keskiarvo kuukausina 12 ja 24).

Kuva 2 3 kk ja 6 kk CDP perustuen Kaplan–Meier-EDSS-käyriin – aktiivisen SPMS:n alaryhmä (koko analyysipopulaatio, tutkimus A2304)



Alaryhmässä (n = 827), jonka potilailla ei ollut tautiaktiivisuuden oireita eikä löydöksiä (potilaat, joilla ei ollut relapseja tutkimusta edeltävien 2 vuoden aikana eikä lähtötilanteessa Gd-tehostuvia T1-leesioita), vaikutukset 3 kk ja 6 kk CDP:hen olivat pieniä (riskin pienenemä 3 kk CDP:ssä 7 % ja 6 kk CDP:ssä 13 %).

Tutkimuksen A2304 (EXPAND) post-hoc-analyysi osoitti, että siponimodi viivästytti EDSS $\geq 7,0$:aan etenemistä (säilyi tutkimuksen loppuun asti, eli aika pyörätuoliin siirtymiseen), mikä pienensi riskiä 38 % (Cox-mallin HR 0,62; 95 %:n lv: 0,41–0,92). Kaplan-Meier-estimaatti niiden potilaiden prosentuaalisesta osuudesta, jotka etenivät EDSS-arvoon $\geq 7,0$ kuukauden 24 aikana, oli 6,97 % siponimodiryhmässä ja 8,72 % lumelääkeryhmässä. Aktiivista SPMS:ää sairastavien potilaiden alaryhmässä riski pieneni 51 % (HR 0,49; 95 % lv: 0,27–0,90), ja Kaplan-Meier arviot kuukauden 24 kohdalla olivat 6,51 % siponimodiryhmässä ja 8,69 % lumelääkeryhmässä. Koska nämä tulokset olivat luonteeltaan eksploraattivisia, niitä on tulkittava varoen.

Tutkimuksen A2304 ydinosa seurasi yksihaarainen, avoin laajennusosa. Laajennusosan tavoite oli luonteeltaan tutkiva, ja sen tarkoituksena oli arvioida siponimodin pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta jopa 7 lisähoitovuoden ajan. Satunnaistetuista potilaista 68 % (n = 1 120) osallistui tutkimukseen A2304 ja 29 % (n = 485) jatkoivat laajennusosan loppuun asti. Kaplan-Meier-estimaatti niiden potilaiden prosentuaalisesta osuudesta, joilla oli 6 kk CDP 108 kk kohdalla, oli 64,7 % jatkuvaa siponimodia saaneessa ryhmässä ja 68,4 % niiden potilaiden ryhmässä, jotka siirtyivät lumelääkkeestä siponimodiin ydinosan jälkeen. Potilailla, joilla oli aktiivinen SPMS, Kaplan-Meier-estimaatti niiden potilaiden prosentuaalisesta osuudesta, joilla oli 6 kk CDP 108 kk kohdalla, oli 62,9 % jatkuvaa siponimodia saaneessa ryhmässä ja 68,1 % niiden potilaiden ryhmässä, jotka siirtyivät lumelääkkeestä siponimodiin ydinosan jälkeen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset siponimodin käytöstä multipeliskleroosin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun siponimodia annetaan toistuvina annoksina suun kautta, plasman huippupitoisuuksien ($C_{\max}$) saavuttamiseen kuluva aika ($T_{\max}$) on noin 4 tuntia (vaihteluväli: 2–12 tuntia). Siponimodi imeytyy laajalti (≥ 70 %, perustuen virtsaan erittyneen radioaktiivisuuden määrään ja ulosteeseen erittyneiden metaboliittien määrään, äärettömään ekstrapoloituna). Suun kautta annetun siponimodin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 84 %. Kun 2 mg siponimodia annettiin kerran vuorokaudessa 10 vrk ajan, $C_{\max}$ -keskiarvo 30,4 ng/ml ja AUC_{tau} -keskiarvo 558 h*ng/ml havaittiin päivänä 10. Vakaa tila saavutettiin, kun siponimodia oli annettu toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa noin 6 vrk ajan.

Huolimatta $T_{\max}$ -ajan pitenemisestä 8 tuntiin kerta-annoksen jälkeen ruokailu ei vaikuttanut systeemiseen siponimodialtistukseen ($C_{\max}$ ja AUC), joten siponimodia voidaan ottaa aterioista riippumatta (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Siponimodi jakautuu elimistön kudoksiin kohtalaisella jakautumistilavuuden keskiarvolla, 124 litraa. Plasmassa havaittu siponimodifraktio on ihmisellä 68 %. Siponimodi läpäisee veri-aivoesteen herkästi. Siponimodin sitoutuminen proteiineihin on $> 99,9$ % terveillä henkilöillä ja potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Biotransformaatio

Siponimodi metaboloituu laajalti, pääasiassa sytokromi P450:n 2C9 (CYP2C9) välityksellä (79,3 %) ja vähemmässä määrin sytokromi P450:n 3A4 (CYP3A4) välityksellä (18,5 %).

Päämetaboliittien M3 ja M17 farmakologisen aktiivisuuden ei odoteta osallistuvan ihmisellä siponimodin kliiniseen vaikutukseen eikä turvallisuuteen.

In vitro -tutkimusten perusteella siponimodi ja sen systeemiset päämetaboliitit M3 ja M17 eivät osoita kliinisesti oleellista lääkeaineinteraktiopotentiaalia kerran vuorokaudessa otettavalla 2 mg hoitoannoksella minkään tutkitun CYP-entsyymin tai kuljettajaproteiinin osalta, eivätkä ne vaadi kliinistä tutkimusta.

CYP2C9 on polymorfinen, ja genotyyppi vaikuttaa siihen, missä määrin kaksi oksidatiivista metaboliareittiä osallistuvat kokonaiseliminaatioon. Fysiologinen farmakokinetiikkamallinnus viittaa siihen, että CYP3A4-reittien estossa ja induktiossa on CYP2C9-genotyypistä riippuvia eroja. Koska vastaaviin genotyypeihin liittyy CYP2C9-metaboliatoiminnan väheneminen, CYP3A4-interaktioita aiheuttavien valmisteiden odotetaan vaikuttavan siponimodialtistukseen enemmän näissä tapauksissa (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

MS-potilailla näennäisen systeemisen puhdistuman (CL/F) arvioitiin olevan 3,11 l/h. Siponimodin näennäinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30 tuntia.

Siponimodi poistuu systeemisestä verenkierrosta lähinnä metabolian ja sen jälkeisen sappeen/ulosteeseen erittymisen kautta. Virtsassa ei havaittu muuttumatonta siponimodia.

Lineaarisuus

Siponimodipitoisuus suurenee näennäisesti annosriippuvaisesti, kun 0,3–20 mg siponimodiannoksia annetaan toistuvasti kerran vuorokaudessa.

Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan noin 6 vuorokauden kuluessa kerran vuorokaudessa tapahtuvan lääkkeenannon jälkeen, ja vakaan tilan pitoisuudet ovat noin 2–3 kertaa suurempia kuin aloitusannoksella saavutettavat pitoisuudet. Titrausannostusta käytetään kliinisen hoitoannoksen, 2 mg siponimodia, saavuttamiseen 6 vrk kuluttua. Vakaan tilan plasmapitoisuuden saavuttamiseen tarvitaan 4 lisävuorokautta.

Ominaisuudet erityisryhmillä

CYP2C9-genotyyppi

CYP2C9-genotyyppi vaikuttaa siponimodin CL/F-arvoon. Kahden populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella CYP2C9*1*1- ja *1*2-genotyypin tutkittavat ovat nopeita metaboloijia, *2*2- ja *1*3-genotyypin tutkittavat keskitasoisia metaboloijia ja *2*3- ja *3*3-genotyypin tutkittavat hitaita metaboloijia. CYP2C9*1*1-genotyypin tutkittaviin verrattuna CYP2C9*2*2-genotyyppi johtaa 20 % pienempiin CL/F-arvoihin, *1*3-genotyyppi 35–38 % pienempiin arvoihin, *2*3-genotyyppi 45–48 % pienempiin arvoihin ja *3*3-genotyyppi 74 % pienempiin arvoihin. Näin ollen siponimodialtistus on CYP2C9*2*2-genotyypin yhteydessä noin 25 % suurempi, *1*3-genotyypin yhteydessä 61 % suurempi, *2*3-genotyypin yhteydessä 91 % suurempi ja *3*3-genotyypin yhteydessä 284 % suurempi verrattuna *1*1-genotyypin tutkittaviin (ks. taulukko 4) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

CYP2C9:ään voi liittyä muitakin, harvinaisempia polymorfismeja. Siponimodin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu tutkittavilla, joilla tällainen on. Joihinkin polymorfismeihin (esim. *5, *6, *8 ja *11) liittyy entsyymitoiminnan heikentyminen tai loppuminen. On arvioitu, että CYP2C9*5-, CYP2C9*6-, CYP2C9*8- ja CYP2C9*11-alleelien yhdistetty yleisyys on noin 10 % syntyperältään afrikkalaisissa populaatioissa, 2 % latinalaisamerikkalaisilla ja < 0,4 % valkoihoisilla ja aasialaisilla.

Taulukko 4 CYP2C9-genotyypin vaikutus siponimodin CL/F-arvoon ja systeemiseen altistukseen

CYP2C9-genotyyppi	Yleisyys valkoihoisilla	Arvioitu CL/F (l/h)	% CYP2C9*1*1-genotyypin CL/F-arvosta	Altistuksen prosentuaalinen suureneminen vs. CYP2C9*1*1
Nopeat metaboloijat				
CYP2C9*1*1	62–65	3,1–3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20–24	3,1–3,3	99–100	-
Keskitasoiset metaboloijat				
CYP2C9*2*2	1–2	2,5–2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9–12	1,9–2,1	62–65	61
Hitaat metaboloijat				
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

Iäkkäät

Populaatiofarmakokinetiikan tulokset viittaavat siihen, ettei annoksen muuttaminen ole tarpeen iäkkäillä potilailla (65 vuotta täyttäneillä). Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu yli 61-vuotiaita potilaita. Siponimodia on käytettävä varoen iäkkäillä (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Populaatiofarmakokinetiikan tulokset viittaavat siihen, että annoksen muuttaminen sukupuolen perusteella ei ole tarpeen.

Rotu / etninen tausta

Kerta-annoksen farmakokineettiset parametrit eivät olleet japanilaisilla ja valkoihoisilla terveillä tutkimushenkilöillä erilaiset, mikä viittaa siihen, ettei etninen tausta vaikuta siponimodin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Siponimodiannosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Siponimodin puoliintumisajan keskiarvo ja C_{max} -keskiarvo (kokonaismäärä ja vapaa) olivat terveillä tutkimushenkilöillä ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla samaa luokkaa. Sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvo ja AUC-kokonaisarvo olivat vain hiukan koholla (23–33 %) terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan tai hemodialyysin vaikutuksia siponimodin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska siponimodi sitoutuu plasman proteiineihin suuressa määrin (> 99,9 %), hemodialyysin ei odoteta muuttavan sitoutumattoman siponimodin pitoisuutta eikä siponimodin kokonaispitoisuutta, eikä näiden seikkojen perusteella ole odotettavissa annosmuutoksia.

Maksan vajaatoiminta

Siponimodia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Siponimodiannosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Sitoutumattoman siponimodin farmakokinetiikan AUC on keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 15 % suurempi kuin terveillä tutkimushenkilöillä ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 50 % suurempi, kun tarkastellaan 0,25 mg kerta-annosta. Maksan vajaatoiminta ei muuttanut siponimodin puoliintumisajan keskiarvoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa hiirellä, rotalla ja apinalla siponimodi vaikutti korostuneesti lymfaattisiin elimiin (lymfopenia, imukuduskato ja heikentynyt vasta-ainevaste), mikä vastaa lääkeaineen S1P1-reseptoreihin kohdistuvaa ensisijaista farmakologista vaikutustapaa (ks. kohta 5.1).

Annosta rajoittavat toksisuudet eri eläinlajeilla olivat hiirellä munuaistoksisuus, rotalla painonkehitys ja apinoilla keskushermostoon ja ruoansulatuskanavaan kohdistuneet haittavaikutukset. Tärkeimmät toksisuuden kohde-elimet olivat jyrsijöillä keuhkot, maksa, kilpirauhanen, munuainen ja kohtu/emätin. Apinoilla havaittiin myös lihaksiin ja ihoon kohdistuneita vaikutuksia. Nämä toksiset vaikutukset kehittyivät, kun systeemiset siponimodipitoisuudet olivat yli 30 kertaa suuremmat kuin ylläpito-annoksella 2 mg/vrk ihmiselle AUC-arvon perusteella koituva altistus.

Siponimodilla ei ollut fototoksisuus- eikä riippuvuuspotentiaalia, eikä se ollut genotoksinen *in vitro* eikä *in vivo*.

Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuustutkimuksissa siponimodi aiheutti lymfoomaa, hemangioomaa ja hemangio-sarkoomaa hiirellä, kun taas urosrotilla havaittiin kilpirauhasen follikulaarista adenoomaa ja karsinoomaa. Kasvainlöydöksiä pidettiin joko hiirille ominaisina tai erityisen herkällä rottalajilla maksan metaboliamuutoksista johtuvina. Niiden merkitys ihmiselle on kyseenalainen.

Hedelmällisyys ja lisääntymistoksisuus

Siponimodi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen edes suurimmalla tutkitulla annoksella, mikä vastaa noin 19-kertaista turvallisuusmarginaalia perustuen ihmiselle 2 mg annoksesta koituvaan systeemiseen altistukseen (AUC).

Reseptorin, johon siponimodi vaikuttaa (sfigosiini-1-fosfaattireseptori), tiedetään osallistuvan verisuonimuodostukseen alkionkehityksen aikana.

Rotalla ja kanilla toteutetuissa alkion- ja sikiönkehitystä koskevissa tutkimuksissa siponimodilla oli alkiotoksisia vaikutuksia ilman emoon kohdistuvaa toksisuutta. Kummallakin lajilla prenataalinen kuolleisuus suureni. Rotalla havaittiin ulkoisten ja sisäelimiin ja luustoon kohdistuvien epämuodostumien (esim. suulakihalkiot ja solisluiden epämuodostumat, kardiomegalia ja turvotus) ilmaantuvuuden suurenemista, kun taas kanin sikiöillä havaitut muutokset kohdistuivat lähinnä luustoon ja sisäelimiin.

Rotalla toteutetussa pre- ja postnataalisin kehityksen tutkimuksessa havaittiin poikaskuolemien (kuolleina syntyneet tai ennen 4 elinpäivää kuolleet poikaset) ja epämuodostumien (urogenitaaliset epämuodostumat ja/tai sukuelinten ja peräaukon sijainti poikkeavan lähellä toisiaan urospoikasilla; edeema, turvonnut pehmeä kallo ja takaraajojen koukkuasennot poikasilla sukupuolesta riippumatta) ilmaantuvuuden suurentuneen.

Alkion- ja sikiönkehityksen (rotalla ja kanilla) ja pre- ja postnataalisin kehityksen (rotalla) haitaton altistustaso (NOAEL, AUC-arvon perusteella) oli pienempi kuin ihmiselle koituva systeeminen altistus (AUC-arvon perusteella) 2 mg vuorokausiannoksella. Näin ollen turvallisuusmarginaalia ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Glyserolidibehenaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Talkki
Soijalesitiini
Ksantaanikumi

Mayzent 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Glyserolidibehenaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Talkki
Soijalesitiini
Ksantaanikumi

Mayzent 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Glyserolidibehenaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Talkki
Soijalesitiini
Ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Titrauspakkaukset, joissa 12 kalvopäällysteistä tablettia, PA/alu/PVC/alu-läpipainopakkaus kotelossa.
Pakkaukset, joissa 84 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia, PA/alu/PVC/alu-läpipainopakkaus.

Mayzent 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

Pakkaukset, joissa 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia, PA/alu/PVC/alu-läpipainopakkaus.

Mayzent 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

Pakkaukset, joissa 14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia, PA/alu/PVC/alu-läpipainopakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteinen tabletti

EU/1/19/1414/001

EU/1/19/1414/002

EU/1/19/1414/004

Mayzent 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

EU/1/19/1414/007

EU/1/19/1414/008

Mayzent 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

EU/1/19/1414/003

EU/1/19/1414/005

EU/1/19/1414/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. tammikuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Mayzent-valmisteen markkinoille tuontia kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämediasta, jakelumodaliteeteista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Mayzentia markkinoidaan, että kaikki Mayzentia mahdollisesti määräävät lääkärit saavat päivitetyn Lääkärin tietopaketin, sisältäen seuraavat:

- Valmisteyhteenveto;
- Lääkärin muistilista ennen Mayzentin määräämistä huomioitavista seikoista;
- Potilaan/omaishoitajan opas, joka annetaan kaikille potilaille;
- Raskautta koskeva muistutuskortti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Lääkärin muistilista:

Lääkärin muistilistassa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Mahdolliset pitkäaikaisturvallisuusriskit hitailla CYP2C9-metaboloijilla:
 - CYP2C9-genotyyppitys on tehtävä ennen hoidon aloittamista siponimodin ylläpitoannoksen määrittämiseksi. Tutkimusta varten tarvitaan DNA-näyte verestä tai syljestä (posken limakalvonäyte). Tutkimuksessa tunnistetaan kaksi CYP2C9:n varianttialleelia: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) ja CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Kummatkin ovat yhden nukleotidin polymorfismeja. Genotyyppitys voidaan tehdä Sanger-sekvensoinnilla tai PCR-pohjaisella määrittelyllä. Ota yhteyttä paikalliseen laboratorioon lisätietojen saamiseksi.
 - Siponimodia ei saa määrätä CYP2C9*3*3-homotsygoottisille potilaille.
 - Ylläpitoannokseksi on muutettava 1 mg potilailla, joiden genotyyppi on CYP2C9*2*3 tai *1*3.
- Bradyarytmia (mukaan lukien johtumishäiriöt) hoidon aloitusvaiheessa:
 - Hoito on aloitettava titrauspakkauksella, joka kestää 5 vrk. Hoito aloitetaan 0,25 mg annoksella päivänä 1 ja titrataan CYP2C9-metaboloijastatuksen perusteella 2 mg tai 1 mg ylläpitoannokseen päivään 6 mennessä.
 - Jos titrausannos jää väliin jonakin päivänä ensimmäisten 6 hoitopäivän aikana, hoito on aloitettava uudestaan uudella titrauspakkauksella.
 - Jos ylläpitoannoksen käyttö keskeytetään 4 tai useamman peräkkäisen päivittäisannoksen ajaksi, hoito on aloitettava uudelleen käyttäen uutta titrauspakkausta.
 - Seurantavaatimukset hoitoa aloitettaessa:
Ennen hoidon aloittamista:
 - Elintoiminnot ja lähtötilanteen EKG on tarkistettava ennen ensimmäisen siponimodiannoksen antamista potilaille, joilla on sinusbradykardia (syketiheys < 55 lyöntiä/min.), anamneesissa ensimmäisen tai toisen asteen [Mobitz I -tyyppinen] eteis-kammiokatkos tai anamneesissa sydäninfarkti tai sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat I ja II).*6 tunnin ajan ensimmäisestä annoksesta lähtien:*
 - Potilaita, joilla on sinusbradykardia (syketiheys < 55 lyöntiä/min.), anamneesissa ensimmäisen tai toisen asteen [Mobitz I -tyyppinen] eteis-kammiokatkos, tai anamneesissa sydäninfarkti tai sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat I ja II), on tarkkailtava 6 tunnin ajan ensimmäisestä siponimodiannoksesta lähtien bradykardian oireiden ja löydösten varalta, ja EKG on otettava 6 tunnin seurantajakson lopussa.
 - Siponimodin aiheuttama syketaajuuden hidastuminen voidaan tarvittaessa kumota parenteraalisilla atropiini- tai isoprenaliiniannoksilla.

Pidennetty tarkkailu (> 6 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen):

- Jos syke on 6 tunnin kohdalla hitaimmillaan ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen, sykkeen seuranta on jatkettava vähintään 2 tuntia, kunnes se jälleen nopeutuu.
- Potilailla, jotka tarvitsevat lääkehoitoa hoidon aloitukseen /uudelleen aloitukseen liittyvän seurannan yhteydessä, sykkeen seuranta on jatkettava sairaalaolosuhteissa vähintään yön yli, kunnes tilanne on korjaantunut. Ensimmäiseen annokseen liittyvä seuranta on toistettava toisen siponimodiannoksen yhteydessä.
- Asianmukainen hoito on aloitettava ja tarkkailua jatkettava, kunnes oireet/ löydökset ovat korjaantuneet, jos seuraavia tapahtumia havaitaan:
 - a. Milloin tahansa ilmennyt uusi III asteen eteis-kammiokatkos
 - b. Jos EKG:ssa havaitaan 6 tunnin kohdalla seuraavaa: uusi vähintään II asteen eteis-kammiokatkos tai QTc-aika ≥ 500 millisekuntiaJos lääkehoito on tarpeen, seuranta on jatkettava yön yli ja 6 tunnin seuranta toistettava toisen annoksen jälkeen.
- Mayzent–hoito on vasta-aiheista:
 - potilailla, joilla on ollut edeltävien 6 kuukauden aikana sydäninfarkti, epästabili angina pectoris, aivohalvaus/ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus), dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta (joka on edellyttänyt sairaalahoitoa) tai NYHA-luokituksen (New York Heart Association) luokan III/IV sydämen vajaatoiminta.
 - potilailla, joilla on anamneesissa toisen asteen Mobitz II -tyyppinen eteis-kammiokatkos (AV-katkos), kolmannen asteen AV-katkos, sinus-eteiskatkos tai sairas sinus -oireyhtymä, ellei käytössä ole tahdistinta.
- Mayzent-hoitoa ei suositella:
 - potilailla, joilla on jokin seuraavassa mainittu tila. Siponimodihoitoa voidaan harkita näillä potilailla vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ylittävät mahdolliset riskit, ja kardiologia on konsultoitava asianmukaisesta monitoroinnista. Vähintään yön yli kestävää pidennettyä monitorointia suositellaan.
 - QTc-ajan piteneminen > 500 msek
 - Vaikea, hoitamaton uniapnea
 - Anamneesissa oireista bradykardiaa
 - Anamneesissa toistuvaa pyörtymistä
 - Verenpainetauti, joka ei ole hallinnassa
 - Samanaikainen hoito luokan Ia rytmihäiriölääkkeillä (esim. kinidiini, prokaiiniamidi) tai luokan III rytmihäiriölääkkeillä, kalsiumkanavan salpaajilla (esim. verapamiili, diltiatseemi) tai muilla lääkkeillä, joiden tiedetään hidastavan syketiheyttä (esim. ivabradiini tai digoksiini)
- Infektiot, mukaan lukien varicella zoster -viruksen uudelleen aktivoituminen, muiden virusinfektioiden uudelleen aktivoituminen, PML ja muut harvinaiset opportunisti-infektiot:
 - Siponimodihoitoa saaneilla potilailla on suurentunut infektioriski, mukaan lukien vakavat infektiot.
 - Ennen hoidon aloittamista on oltava käytettävissä tuore täydellisen veren kuvan (TVK) määrittäminen (korkeintaan 6 kk aiemmin tai aiemman hoidon lopettamisen jälkeen määritetty). TVK:n määrittämisestä on suositeltavaa tehdä myös 3-4 kuukautta hoidon aloituksen jälkeen ja ainakin vuosittain sen jälkeen, sekä jos infektion merkkejä havaitaan. Jos lymfosyyttien varmistettu absoluuttinen määrä on $< 0,2 \times 10^9/l$, annos tulee pienentää 1 mg:aan, sillä kliinisissä tutkimuksissa siponimodin annosta pienennettiin potilailla, joiden absoluuttinen lymfosyyttimäärä oli $< 0,2 \times 10^9/l$. Siponimodihoito tulee keskeyttää potilaalla, joka on 1 mg siponimodihoidolla ja jonka varmistettu absoluuttinen lymfosyyttimäärä on $< 0,2 \times 10^9/l$. Siponimodihoidon uudelleenaloittamista voidaan harkita kun taso saavuttaa $0,6 \times 10^9/l$.

- VZV (varicella zoster virus) -vasta-aineet on testattava ennen siponimodihoidon aloittamista, jos potilas ei ole joko sairastanut lääkärin vahvistamaa vesirokkoa tai saanut vesirokkorokotusohjelman kaikkia rokotuksia. Jos tulos on negatiivinen, rokotus on suositeltavaa ja siponimodihoidon aloittamista on siirrettävä 1 kuukaudella, jotta rokotuksen täysi vaikutus saavutetaan.
- Siponimodi on vasta-aiheinen, jos potilaalla on immuunivajausoireyhtymä.
- Siponimodi on vasta-aiheinen, jos potilaalla on anamneesissa progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia tai kryptokokkimeningiitti.
- Jos potilaalla on vaikea, aktiivinen infektio, siponimodihoitoa ei pidä aloittaa ennen kuin infektio on korjaantunut.
- Additiivisten, immuunijärjestelmään kohdistuvien riskien vuoksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa samanaikaista hoitoa antineoplastisilla, immunomodulatiivisilla tai immunosuppressiivisilla lääkkeillä (mukaan lukien kortikosteroidit).
- Potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille infektion oireista ja löydöksistä siponimodihoidon aikana ja yhden kuukauden hoidon aikana lopettamisen jälkeen.
- Potilaita on seurattava huolellisesti infektion oireiden ja löydösten varalta siponimodihoidon aikana ja sen jälkeen:
 - Diagnostinen arviointi on tehtävä pikaisesti potilailla, joilla esiintyy enkefaliittiin, meningiittiin tai meningoencefaliittiin sopivia oireita ja löydöksiä. Siponimodihoito tulisi keskeyttää, kunnes yllä olevat diagnoosit on suljettu pois. Asianmukainen hoito on aloitettava, jos diagnoosi tehdään.
 - Herpesvirusinfektiotapauksia (mukaan lukien meningiitti- tai meningoencefaliittitapauksia varicella zoster -viruksesta johtuen [VZV]) on esiintynyt missä vaiheessa siponimodihoitoa tahansa.
 - Siponimodihoidon yhteydessä on ilmoitettu kryptokokkimeningiittitapauksia.
 - S1P-reseptorin modulaattorien, siponimodi mukaan lukien, sekä muiden multipeliskleroosiin tarkoitettujen valmisteiden käytön yhteydessä on ilmoitettu progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML). Lääkäreiden on oltava valppaina PML-infektioon viittaavien kliinisten oireiden tai MRI-löydösten varalta. Jos PML-infektiota epäillään, siponimodihoito on keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Siponimodihoito on lopetettava, jos PML varmistuu. Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymää (IRIS) on raportoitu S1P-reseptorimodulaattorihoitoa, kuten siponimodia, saaneilla potilailla, joiden hoito lopetettiin PML:n kehittymisen jälkeen. IRIS-oireyhtymän puhkeamiseen PML-potilailla kului yleensä viikkoja tai kuukausia S1P-reseptorimodulaattorin käytön lopettamisesta. Potilaita on seurattava IRIS-oireyhtymän varalta ja siihen liittyvää tulehdustilaa on hoidettava asianmukaisesti.
- Makulaturvotus:
 - Potilailla, joilla on anamneesissa diabetes, uveiitti tai perussairautena/samanaikaisesti verkkokalvosairaus tulee järjestää silmälääkärin tarkastus ennen hoidon aloittamista, ja seurantatarkastukset ovat tarpeen hoidon aikana.
 - Silmälääkärin tarkastus on suositeltavaa tehdä 3–4 kk kuluttua siponimodihoidon aloittamisen jälkeen.
 - Potilaita on neuvottava ilmoittamaan näköhäiriöistä milloin tahansa siponimodihoidon aikana.
 - Jos potilaalla on makulaturvotusta, siponimodihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin turvotus on hävinnyt.
- Lisääntymistoksisuus:
 - Siponimodin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat saada lapsia mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä. Naisille on kerrottava, että siponimodin käyttöön raskauden aikana ja raskauden alkamiseen hoidon aikana liittyy sikiöön kohdistuvia vakavia riskejä.
 - Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, negatiivinen tulos raskaustestistä on oltava ennen hoidon aloittamista.

- Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee neuvoa ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti tämän jälkeen siponimodin vakavista riskeistä sikiölle, hyödyntäen raskautta koskevaa muistutuskorttia.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä siponimodihoidon aikana ja vielä vähintään 10 vrk ajan hoidon päättymisen jälkeen.
- Siponimodihoito on lopetettava vähintään 10 vrk ennen raskauden yrittämistä. Jos siponimodihoito lopetetaan raskauden suunnittelun vuoksi, tautiaktiivisuuden palaamisen mahdollisuus on otettava huomioon.
- Vahingossa alkaneen raskauden tapauksessa potilaalle on tarjottava neuvontaa.
- Jos raskaus alkaa siponimodihoidon aikana, hoito on lopetettava. Raskaana oleville naisille on kerrottava sikiöön kohdistuvista vakavista riskeistä, ja ultraäänitutkimuksia on tehtävä.
- Jos raskaus alkaa siponimodihoidon aikana tai 10 vuorokauden kuluessa hoidon lopettamisesta, asiasta on ilmoitettava Novartikselle soittamalla numeroon [paikallinen puhelinnumero lisätään] tai käymällä osoitteessa [URL lisätään] havaituista haitoista riippumatta.
- Novartis on aloittanut PRIM-ohjelman (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring), joka on tehostettuihin seurantamenetelmiin perustuva rekisteri. Tarkoituksena on kerätä tietoa raskauksista potilailla, jotka ovat altistuneet siponimodille juuri ennen raskautta tai raskauden aikana, sekä syntyneisiin lapsiin liittyvistä lopputuloksista 12 kk ajan syntymän jälkeen.
- Muut muistutukset:
 - Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen siponimodihoidon aloittamista. Jos potilaalle kehittyy siponimodihoidon aikana maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, on maksaentsyymiarvot tarkistettava. Jos merkittävä maksavaurio varmistuu, hoito on lopetettava. Siponimodi on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C).
 - Siponimodihoidon aikana on kiinnitettävä huomiota ihon maligniteetteihin. Iho on tutkittava ennen hoidon aloittamista ja tämän jälkeen 6–12 kuukauden välein kliinisen harkinnan mukaan. Huolellisia ihotutkimuksia on jatkettava pitkäkestoisemmassa hoidossa. Jos epäilyttäviä muutoksia todetaan, potilas ohjataan ihotautilääkärille. Potilaita on kehoitettava välttämään altistumista auringonvalolle ilman aurinkosuojausta. Näille potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti UVB-valohoitoa eikä PUVA-hoitoa. Siponimodi on vasta-aiheista potilailla, joilla on aktiivisia maligniteetteja.
 - Mikäli potilaalle kehittyy odottamattomia neurologisia tai psyykkisiä oireita/merkkejä tai lisääntynyttä neurologista heikkenemistä, täydellinen lääkärintarkistus ja neurologinen tutkimus on tehtävä ja MRI-tutkimusta harkittava.
 - Varovaisuutta on noudatettava iäkkäillä potilailla, joilla on useita oheissairauksia tai pitkälle edennyt tauti/toiminnanvajausta (mahdollisten suurentuneiden riskien takia, esim. infektiot, bradyarytmiatapahtumat hoidon aloitusvaiheessa).
 - Jos siponimodihoito lopetetaan, korkean tautiaktiivisuuden uusiutumisen mahdollisuus on otettava huomioon.
 - Potilaille annetaan potilaan/omaishoitajan opas ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava raskautta koskeva muistutuskortti.
 - Lääkärin on tutustuttava Mayzent-valmisteyhteenvetoon.

Potilaan/omaishoitajan opas:

Potilaan/omaishoitajan oppaassa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Mikä Mayzent on ja miten se toimii.
- Mikä MS-tauti on.
- Potilaiden on luettava pakkausseloste huolellisesti ennen hoidon aloittamista ja säilytettävä pakkausseloste, sillä he saattavat tarvita sitä uudelleen hoidon aikana.
- Haittavaikutusten ilmoittamisen tärkeys.

- Ennen hoidon aloittamista otetaan DNA-näyte verestä tai syljestä (posken limakalvonäyte) CYP2C9-genotyyppin määrittämiseksi. Kokeen tarkoituksena on auttaa määrittämään asianmukainen siponimodiannos. Tietyissä tapauksissa potilas ei välttämättä saa siponimodihoitoa tietyn CYP2C9-genotyyppin takia.
- Potilaalle on annettava vesirokkorokote kuukautta ennen siponimodihoidon aloittamista, jos potilaalla ei ole suojaa virusta vastaan.
- Siponimodia ei suositella potilaille, joilla on jokin sydänsairaus tai jotka käyttävät samanaikaisesti sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään hidastavan sydämen sykettä. Potilaiden on kerrottava siponimodihoidostaan aina lääkärinhoidon yhteydessä.
- Potilailla, joilla on tiettyjä sydänoireita, on tarpeen tehdä EKG ennen siponimodihoidon aloitusta. Tarve seurata (EKG mukaan lukien) klinikalla potilaita, joilla on sydänvaivoja, kuuden tunnin ajan päivänä 1 annetun ensimmäisen siponimodiannoksen jälkeen. Tieto siitä, että seuranta voi olla tarpeen jatkaa yön yli, jos potilaalla on oireita ensimmäisten 6 tunnin aikana.
- Potilaiden on ilmoitettava välittömästi hitaaseen syketiheyteen viittaavista oireista (kuten huimaus, kiertohuimaus, pahoinvointi tai sydämentykytykset) ensimmäisen siponimodiannoksen jälkeen ja titrausvaiheen aikana.
- Potilailta otetaan tuore täydellinen verenkuva (TVK) ennen hoidon aloitusta. TVK:n määrittäminen on suositeltavaa tehdä myös 3-4 kuukautta hoidon aloituksen jälkeen ja ainakin vuosittain sen jälkeen, sekä jos infektion merkkejä havaitaan.
- Infektioiden oireista ja löydöksistä on ilmoitettava välittömästi lääkkeen määrääjälle siponimodihoidon aikana ja vielä kuukauden ajan hoidon jälkeen. Näihin kuuluvat seuraavat:
 - päänsärky, johon liittyy niskajäykkyyttä; valoherkkyyttä, kuumetta, flunssankaltaisia oireita, pahoinvointia, ihottumaa, vyöruusua ja/tai sekavuutta tai (kouristus)kohtauksia (voivat olla virusinfektion tai sieni-infektion aiheuttamia aivokalvotulehduksen ja/tai aivotulehduksen oireita).
 - jos epäilet, että MS-tautisi on pahenemassa tai jos huomaat uusia oireita Mayzent-hoidon aikana tai sen jälkeen, kuten mielialan tai käyttäytymisen muutoksia, uutta tai pahenevaa toispuoleista heikkoutta, näkökyvyn muutoksia, sekavuutta, muistikatkoksia tai puhe- ja kommunikaatiovaikeuksia; nämä voivat olla progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) tai tulehdusreaktion oireita (tunnetaan nimellä elpävän immunitetin tulehdusoireyhtymä tai IRIS). Tämä tulehdusreaktio voi ilmaantua PML-potilaille, kun Mayzent poistuu heidän elimistöstään sen käytön lopettamisen jälkeen.
- Potilaiden on ilmoitettava näköhäiriöoireista välittömästi lääkkeen määrääjälle siponimodihoidon aikana ja vielä yhden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
- Potilaiden on soitettava lääkärille, jos annos jää väliin ensimmäisten 6 hoitopäivän aikana tai siponimodihoidon aloitusvaiheen jälkeen vähintään 4 peräkkäisenä päivänä. Hoito on tällöin aloitettava uudestaan uudella titrauspakkauksella.
- Maksakokeita on tehtävä ennen hoidon aloitusta, ja uusittava, mikäli ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavia oireita.
- Potilaiden tulee ilmoittaa lääkärille odottamattomista neurologisista tai psyykkisistä oireista/merkeistä (kuten äkillisestä kovasta päänsärystä, sekavuudesta, kouristuskohtauksista ja näköhäiriöistä) tai lisääntyneestä neurologisesta heikkenemisestä.
- Siponimodin mahdollisesta teratogeenisesta riskistä johtuen naisten, jotka voivat tulla raskaaksi:
 - tulee saada lääkäriltään ennen hoidon aloitusta ja säännöllisesti sen jälkeen tietoa siponimodin vakavista riskeistä sikiölle ja vasta-aiheesta raskaana oleville naisille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä, hyödyntäen raskautta koskevaa muistutuskorttia.
 - tulee tehdä raskaustesti, jonka tuloksen on oltava negatiivinen, ennen siponimodin aloitusta. Testi tulee uusua sopivin väliajoin.
 - tulee käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vielä vähintään 10 vrk ajan hoidon lopettamisen jälkeen, sillä raskauden alkamista on syytä välttää sikiölle koituvien haittojen riskin vuoksi.
 - tulee ilmoittaa heti lääkkeen määränneelle lääkärille raskaudesta (tahallisuudesta tai tahdottomasta), hoidon aikana ja 10 vrk ajan siponimodihoidon päättymisen jälkeen.

- Potilaille tulee kertoa ihon maligniteetti-riskistä ja ihotutkimusten tarpeesta hoidon alussa ja tämän jälkeen siponimodihoidon aikana. Potilaita on kehoitettava välttämään altistumista auringonvalolle ilman aurinkosuojausta. Potilaille ei pidä myöskään antaa samanaikaisesti UVB-valohoitoa eikä PUVA-hoitoa. Potilaiden on ilmoitettava heti lääkärille, jos he huomaavat ihollaan kyhmyjä (esim. kiiltäviä, helmimäisiä kyhmyjä), läiskiä tai avoimia haavaumia, jotka eivät parane viikkojen kuluessa. Ihosyövän oireita voivat olla esimerkiksi ihokudoksen poikkeava kasvu tai erilaiset ihomuutokset (kuten poikkeavat luomet), joiden väri, muoto tai koko muuttuu ajan mittaan.
- Mayzent-hoidon lopettamisen jälkeen potilaiden on ilmoitettava lääkärille välittömästi, jos taudin oireet pahenevat (esim. heikotus tai näön muutokset) tai jos he havaitsevat uusia oireita.
- Siponimodin määrääjän yhteystiedot.

Raskautta koskeva muistutuskortti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi:

Raskautta koskevassa muistutuskortissa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Siponimodi on vasta-aiheinen raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä.
- Lääkärit antavat ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aloittamisen jälkeen neuvontaa siponimodin mahdollista teratogeenista riskiä ja riskin pienentämiseksi vaadittavia toimia koskien.
- Lääkärin tulee informoida potilaita tehokkaan ehkäisyn tarpeesta hoidon aikana ja vielä 10 vrk ajan hoidon päättymisen jälkeen.
- Ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti. Lääkärin on vahvistettava negatiivinen tulos raskaustestistä ennen hoidon aloittamista. Testi tulee uusina sopivin väliajoin.
- Potilaiden tulee käyttää tehokasta ehkäisyä siponimodihoidon aikana.
- Hoidon aikana, naiset eivät saa tulla raskaaksi. Jos nainen tulee raskaaksi, tai haluaa tulla raskaaksi, siponimodi tulee keskeyttää. Tehokasta ehkäisyä tulee ylläpitää vähintään 10 vrk siponimodihoidon päättymisen jälkeen.
- Lääkärit antavat ohjeita ja arvioivat raskauden etenemistä ja lopputulosta, mikäli potilas tulee hoidon aikana raskaaksi.
- Potilaiden tulee ilmoittaa lääkärille heti, mikäli multippeliskleroosi pahenee siponimodihoidon päättymisen jälkeen.
- Naisia, jotka ovat altistuneet siponimodille raskauden aikana, kannustetaan liittymään PRIM-ohjelmaan (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring), joka seuraa raskauksien tuloksia.
- Jos raskaus alkaa siponimodihoidon aikana tai 10 vrk kuluessa hoidon lopettamisesta, asiasta on ilmoitettava välittömästi lääkärille tai Novartikselle soittamalla numeroon [paikallinen puhelinnumero lisätään] tai käymällä osoitteessa [URL lisätään] riippumatta havaituista haitoista.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteinen tabletti
siponimodi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 0,25 mg siponimodia (fumaarihappona).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä. Lue lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Titrauspakkaus

12 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

120 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

Titrauspakkaus, jossa 12 kalvopäällysteistä tablettia
120 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Mayzent 0,25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, JOSSA LÄPIPAINOPAKKAUS (titrauspakkaus, 12 kalvopäällysteistä 0,25 mg tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteinen tabletti
siponimodi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 0,25 mg siponimodia (fumaarihappona).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä. Lue lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Titrauspakkaus
12 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Ota tabletit samaan aikaan joka päivä.

Aloita

Päivä 1

Päivä 2

Päivä 3

Päivä 4

Päivä 5

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1414/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET (pakkaukset, joissa 84 ja 120 kalvopäällysteistä 0,25 mg tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteinen tabletti
siponimodi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mayzent 1 mg kalvopäällysteinen tabletti
siponimodi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 1 mg siponimodia (fumaarihappona).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä. Lue lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Mayzent 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mayzent 1 mg kalvopäällysteinen tabletti
siponimodi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su
Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mayzent 2 mg kalvopäällysteinen tabletti
siponimodi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2 mg siponimodia (fumaarihappona).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä. Lue lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

28 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Mayzent 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mayzent 2 mg kalvopäällysteinen tabletti
siponimodi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su
Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Mayzent 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

Mayzent 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

siponimodi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Mayzent on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mayzent-valmistetta
3. Miten Mayzent-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mayzent-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Mayzent on ja mihin sitä käytetään

Mitä Mayzent on

Mayzent-valmisteen vaikuttava aine on siponimodi. Siponimodi kuuluu S1P-reseptorin (sfingosiini-1-fosfaattireseptorin) modulaattoreiden lääkeryhmään.

Mihin Mayzent-valmistetta käytetään

Mayzent-valmistetta käytetään toissijaisesti etenevän MS-taudin (SPMS) hoitoon aikuispotilailla, kun tauti on aktiivinen. SPMS on aktiivinen, kun pahenemisvaiheita esiintyy edelleen tai magneettikuvauksessa todetaan merkkejä tulehduksesta.

Miten Mayzent toimii

Mayzent suojaa keskushermostoa elimistön oman immuunijärjestelmän hyökkäyksiltä. Valmiste suojaa keskushermostoa seuraavilla tavoilla:

- vaikeuttamalla tiettyjen valkosolujen (lymfosyyttien) liikkumista elimistössä
- estämällä näitä soluja pääsemästä aivoihin ja selkäyttimeen.

Tämä vähentää toissijaisesti etenevän MS-taudin aiheuttamia hermovaurioita. Näin Mayzent hidastaa tautiaktiivisuuden vaikutuksia (kuten toiminnanvajausten pahenemista, aivomuutosten kehittymistä ja pahenemisvaiheita).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mayzent-valmistetta

Älä ota Mayzent-valmistetta

- jos olet allerginen siponimodille, maapähkinälle, soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on immuunivajausoireyhtymä.
- jos sinulla on joskus ollut progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia tai kryptokokkimeningiitti.
- jos sairastat parhaillaan syöpää.
- jos sinulla on vaikeita maksavaivoja.

- jos sinulla on ollut edeltävien 6 kuukauden aikana sydänkohtaus, epävakaa angina pectoris (rasitusrintakipu), aivohalvaus tai tietäntyyppinen sydämen vajaatoiminta.
- jos sinulla on tietäntyyppinen sydämen rytmihäiriö muttei sydämentahdistinta.
- jos verikokeissa näkyy, että elimistösi ei pilko lääkettä tarpeeksi hyvin, sinun ei pidä ottaa tätä lääkettä (ks. ”Ennen hoitoa ja hoidon aikana otettavat verikokeet” jäljempänä).
- jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta ehkäisyä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa **ennen** kuin otat Mayzent-valmistetta:

- jos sinulla on jokin infektio tai immuunijärjestelmäsi ei toimi kunnolla (esimerkiksi sairauden tai immuunijärjestelmää lamaavien lääkkeiden vuoksi; ks. myös ”Muut lääkevalmisteet ja Mayzent”).
- jos sinulla ei ole koskaan ollut vesirokkoa etkä ole saanut vesirokkorokotusta. Sinulla voi olla suurentunut komplikaatioriski, jos saat vesirokon Mayzent-hoidon aikana. Lääkäri voi suositella sinulle vesirokkorokotusta ennen hoidon aloittamista.
- jos olet aikeissa ottaa rokotuksen. Lääkäri neuvoo sinua tässä asiassa (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Mayzent”).
- jos sinulla on joskus ollut tai on näköhäiriöitä (erityisesti ns. makulaturvotusta) tai silmäinfektio tai -tulehdus (suonikalvoston tulehdus eli uveitti). Lääkäri voi suositella silmätutkimuksia ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Mayzent voi aiheuttaa makulan (silmissä oleva alue, jonka ansiosta ihminen näkee muotoja, värejä ja yksityiskohtia) turvotusta. Makulaturvotuksen kehittymisen riski on suurempi, jos sinulla on aiemmin ollut sitä tai jos sinulla on joskus ollut uveitti (silmatulehdus).
- jos sinulla on diabetes. Makulaturvotuksen (ks. edellä) puhkeamisriski on suurentunut diabetesta sairastavilla potilailla.
- jos sinulla on joskus ollut jokin seuraavista tiloista (vaikka saisit niihin hoitoa): vaikea sydänsairaus, epäsäännöllinen tai poikkeava syke (rytmihäiriö), aivohalvaus tai muu aivoverisuoniin liittyvä sairaus, sydämen hidasslyöntisyys, pyörtymistä, sydämen rytmihäiriöitä (poikkeavien EKG-tulosten perusteella).
- jos sinulla on vaikeita hengitysvaikeuksia nukkuessasi (uniapnea).
- jos sinulla on kohonnut verenpaine, jota ei saada hallintaan lääkityksellä. Verenpaineesi on tarkistettava säännöllisesti.
- jos sinulla on joskus ollut maksavaivoja. Lääkäri voi suositella verikokeita maksatoimintasi tutkimiseksi ennen Mayzent-valmisteen määräämistä.
- jos voit tulla raskaaksi, sillä siponimodi voi aiheuttaa haittaa sikiölle, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ennen hoidon aloittamista lääkäri kertoo riskistä ja pyytää sinua tekemään raskaustestin sen varmistamiseksi, ettet ole raskaana. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 10 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta ”Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro asiasta lääkärillesi **ennen** Mayzent-valmisteen käyttämistä.

Tarkkaile seuraavia seikkoja Mayzent-hoidon aikana

Jos sinulla on jokin seuraavista Mayzent-hoidon aikana, **kerro heti lääkäriille**, sillä kyseessä voi olla vakava haittavaikutus:

- jos sinulla on infektio. Mayzent pienentää veren valkosolujen määrää. Valkosolut taistelevat infektioita vastaan, joten voit saada infektioita tavallista helpommin Mayzent-hoidon aikana (ja vielä 3–4 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen). Ne voivat olla vakavia, mahdollisesti jopa henkeä uhkaavia.

- jos arvelet, että multipeliskleroosi (MS)-tautisi on pahenemassa tai jos huomaat mitään uusia tai epätavallisia oireita. Harvinainen aivoinfektio PML (progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia) voi aiheuttaa oireita, jotka muistuttavat toissijaisesti etenevän MS-taudin oireita. Tätä infektiota voi esiintyä potilailla, jotka käyttävät Mayzentin kaltaisia tai muita MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä. Jos PML varmistuu, lääkäri lopettaa Mayzent-hoidon. Jotkut ihmiset voivat saada reaktion, kun Mayzent poistuu kehosta. Tämä reaktio (tunnetaan nimellä elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä tai IRIS) voi johtaa tilasi pahenemiseen, mukaan lukien aivot toiminnan huononemiseen.
- jos sinulla on kuumetta, flunssankaltaisia oireita tai päänsärky, johon liittyy niskan jäykkyyttä, valoherkkyyttä, pahoinvointia tai sekavuutta. Nämä voivat olla sienen tai viruksen aiheuttaman aivokalvotulehduksen ja/tai aivotulehduksen (kuten kryptokokkimeningiitin) oireita.
- jos sinulla on näköhäiriöitä, esimerkiksi jos näkökentän keskikohta hämärtyy tai siinä näkyy varjoja tai sokea piste tai jos sinun on vaikea nähdä värejä tai pieniä yksityiskohtia. Nämä voivat olla makulaturvotuksen oireita. Makulaturvotuksen varhaisvaiheissa ei välttämättä esiinny mitään huomattavia oireita, ja joissakin tapauksissa se voi aiheuttaa samoja näköoireita kuin MS-taudin pahenemisvaihe (näköhermotulehdus). Lääkäri voi kehottaa sinua käymään silmätutkimuksessa 3 tai 4 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen ja mahdollisesti myöhemmin uudestaan. Jos makulaturvotus varmentuu, lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan Mayzent-hoidon.
- jos sinulla on oireita kuten äkillisesti alkava, vaikea päänsärky, sekavuus, kouristuskohtauksia ja näön muutoksia. Nämä voivat olla ns. posteriorisen reversiibelin enkefalopatiaoireyhtymän (PRES) oireita.
- jos sinulla on oireita kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta tai poikkeavaa virtsan tummuutta. Nämä voivat olla maksavaivojen oireita.
- jos huomaat iholla kyhmyjä (esim. kiiltäviä, helmimäisiä kyhmyjä), läiskiä tai avoimia haavaumia, jotka eivät parane viikkojen kuluessa.

Hidas sydämensyke (bradykardia) ja epäsäännöllinen sydämensyke

Mayzent voi ensimmäisinä hoitopäivinä aiheuttaa sydämen syketiheyden hidastumista (bradykardiaa). Et välttämättä huomaa mitään oireita tai sinua saattaa huimata tai väsyttää. Hoidon alussa voi myös esiintyä sykkeen epäsäännöllisyyttä. Jos jokin viittaa siihen, että sinulla voi olla suurentunut riski saada näitä vaikutuksia, lääkärisi voi päättää seurata vointiasi tarkemmin hoidon alussa, ohjata sinut ensin sydänlääkärille (kardiologille) tai päättää olla määräämättä Mayzent-hoitoa.

Kokeet ennen hoitoa ja hoidon aikana

Tämän lääkkeen hajoamisnopeus elimistössä (aineenvaihduntanopeus) vaihtelee potilaskohtaisesti, ja siksi eri henkilöt voivat tarvita eri lääkemannoksia. Määrittääkseen sinulle parhaiten sopivan annoksen, lääkäri teettää veri- tai sylkikokeen ennen hoidon aloittamista. Harvinaisissa tapauksissa kokeen tulokset voivat osoittaa, ettei sinun pidä käyttää Mayzent-hoitoa.

• Verenkuva

Mayzent-hoidon toivottu vaikutus on vähentää veren valkosolujen määrää. Hoidon lopettamisen jälkeen tämä normalisoituu yleensä 3-4 viikon kuluessa. Mikäli sinulta pitää ottaa verikokeita, kerro lääkärille, että käytät Mayzent-valmistetta, jotta lääkäri osaa tulkita verikokeen tuloksia oikein. Joidenkin kokeiden kohdalla lääkäri voi myös joutua ottamaan normaalia enemmän verta.

Ennen Mayzent-hoidon aloittamista, lääkäri varmistaa, että sinulla on riittävä määrä valkosoluja veressä ja saattaa haluta toistaa määrittelyn säännöllisesti. Jos valkosoluja on liian vähän, Mayzent-hoito voidaan joutua lopettamaan tai annosta joutua pienentämään.

Ennen hoidon aloitusta tehdään verikokeita myös maksatoiminnan selvittämiseksi.

Ihosityöpä

Mayzent-hoitoa saaneilla MS-potilailla on ilmoitettu ihosityöpiä. Ilmoita heti lääkärille, jos huomaat iholla kyhmyjä (esim. kiiltäviä, helmimäisiä kyhmyjä), läiskiä tai avoimia haavaumia, jotka eivät parane viikkojen kuluessa. Ihosityövän oireita voivat olla esimerkiksi ihokudoksen poikkeava kasvu tai erilaiset ihomuutokset (kuten poikkeavat luomet), joiden väri, muoto tai koko muuttuu ajan mittaan. Iho on tutkittava kyhmyjen varalta ennen Mayzent-hoidon aloittamista. Lääkäri tutkii ihosi säännöllisesti myös Mayzent-hoitosi aikana. Jos sinulle kehittyy iho-ongelmia, lääkäri saattaa antaa sinulle lähetteen ihotautilääkärille. Ihotautilääkäri arvioi tilanteesi ja saattaa todeta, että sinun on aiheellista käydä säännöllisissä tutkimuksissa.

Aurinkoaltistus ja suojautuminen aurionvalolta

Mayzent heikentää immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä voi suurentaa ihosityöpien riskiä. Vähennä altistumistasi aurionvalolle ja UV-säteilylle seuraavasti:

- suojaa iho asianmukaisesti vaatteilla
- levitä iholle säännöllisesti aurinkovoidetta, jonka UV-suojakerroin on suuri.

MS-taudin paheneminen Mayzent-hoidon lopettamisen jälkeen

Älä lopeta Mayzent-valmisteen käyttöä äläkä muuta annosta keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Kerro heti lääkärillesi, jos sinusta vaikuttaa, että MS-tautisi pahenee Mayzent-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 3, ”Jos lopetat Mayzent-valmisteen oton”).

Iäkkäät potilaat (65 vuotta täyttäneet)

Mayzent-valmisteen käytöstä iäkkäillä potilailla ei ole kokemusta. Keskustele lääkärisi kanssa, jos jokin huolestuttaa sinua.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole vielä tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Mayzent

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Muista kertoa lääkärille, jos käytät tai saat jotakin seuraavista lääkkeistä tai hoidoista:

- epäsäännöllisen sydämensykkeen hoitoon käytettävät lääkkeet kuten amiodaroni, prokaiini-amidi, kinidiini tai sotaloli. Lääkäri voi päättää olla määräämättä sinulle Mayzent-hoitoa, sillä se voi voimistaa sykkeen epäsäännöllisyyteen kohdistuvaa vaikutusta.
- sydämensykettä hidastavat lääkkeet kuten diltiatseemi tai verapamiili (jotka kuuluvat kalsiumkanavan salpaajien lääkeryhmään), digoksiini tai ivabradiini. Lääkäri voi ohjata sinut kardiologille, sillä lääkkeitä pitää ehkä vaihtaa. Mayzent-hoito voi näet myös hidastaa sykettä ensimmäisinä hoitopäivinä. Jos käytät beetasalpaajia kuten atenololia tai propranololia, lääkäri voi kehottaa sinua keskeyttämään beetasalpaajahoidon tilapäisesti, kunnes täysi Mayzent-vuorokausiannos on saavutettu.
- immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet kuten solunsalpaajat, immunosuppressantit tai muut MS-taudin hoitoon käytettävät lääkkeet. Lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan näiden lääkkeiden käytön, jotteivät immuunijärjestelmään kohdistuvat vaikutukset voimistuisi.
- rokotteet. Jos tarvitset rokotetta, kysy ensin neuvoa lääkäriltä. Sinulle ei saa antaa tietänyttyppeisiä rokotteita (elävät heikennetyt rokotteet) Mayzent-hoidon aikana eikä 4 viikkoon hoidon päättymisen jälkeen, sillä tällaiset rokotteet voivat laukaista infektion, jota niiden on tarkoitus ehkäistä (ks. kohta 2).
- flukonatsoli ja tietyt muut lääkkeet voivat suurentaa Mayzent-valmisteen pitoisuutta veressä, eikä niiden käyttöä suositella samanaikaisesti Mayzent-valmisteen kanssa. Lääkäri neuvoo sinua asiassa.
- karbamatsepiini ja tietyt muut lääkkeet voivat pienentää Mayzent-valmisteen pitoisuutta veressä ja siten heikentää sen tehoa. Lääkäri neuvoo sinua asiassa.
- modafiniili ja tietyt muut lääkkeet voivat pienentää Mayzent-valmisteen pitoisuutta veressä tietyillä potilailla ja siten heikentää sen tehoa. Lääkäri neuvoo sinua asiassa, jos se koskee sinua.

- valohoito, jossa käytetään UV-säteilyä, tai PUVA-hoito. UV-valohoito Mayzentin käyttämisen aikana voi suurentaa ihosyöpien riskiä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Mayzentia raskauden aikana, jos yrität tulla raskaaksi tai jos voit tulla raskaaksi mutta et käytä tehokasta ehkäisyä. Jos Mayzentia käytetään raskauden aikana, se voi aiheuttaa haittaa sikiölle. Jos voit tulla raskaaksi, lääkäri kertoo sinulle riskeistä ennen Mayzent-hoidon aloittamista ja pyytää sinua tekemään raskaustestin sen varmistamiseksi, ettet ole raskaana. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Mayzent-hoidon aikana ja vielä vähintään 10 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärisi kanssa luotettavista ehkäisy menetelmistä.

Jos kuitenkin tulet raskaaksi Mayzent-hoidon aikana, kerro asiasta heti lääkärille. Lääkäri päättää hoidon lopettamisesta (ks. kohta 3, ”Jos lopetat Mayzent-valmisteen oton”). Raskautta seurataan erityisen tarkoin.

Mayzent-hoidon aikana ei saa imettää. Mayzent voi erittyä rintamaitoon ja aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia lapselle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääkärisi kertoo sinulle, vaikuttaako sairautesi kykyysi ajaa ajoneuvoa ja käyttää koneita turvallisesti. Mayzentin ei odoteta vaikuttavan kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita tavanomaisen hoitoannoksen käytön aikana. Hoidon alussa voi ajoittain esiintyä huimausta. Älä siis aja äläkä käytä koneita Mayzent-hoidon ensimmäisenä päivänä.

Mayzent sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Älä käytä tätä lääkevalmistettä, jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle.

3. Miten Mayzent-valmistetta otetaan

Mayzent-hoitoa valvoo MS-taudin hoitoon perehtynyt lääkäri.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Oikea Mayzent-annos

Hoidon aloitus

Sinulle annetaan titrauspakkaus, jonka avulla annostasi suurennetaan vähitellen 5 päivän ajan. Noudata pakkauksessa olevia ohjeita (ks. myös ”Titrauspakkaus”-taulukko).

Titrausvaiheen tarkoituksena on pienentää sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten riskiä hoidon alussa. Lääkäri voi seurata tilaasi tarkkaan hoidon alussa, jos sinulla on sykkeen hidastumisen tai epäsäännöllisyyden riski.

Titrauspakkaus

Päivä	Annos	Montako Mayzent 0,25 mg -tablettia otetaan
Päivä 1	0,25 mg	1 tabletti
Päivä 2	0,25 mg	1 tabletti
Päivä 3	0,5 mg	2 tablettia
Päivä 4	0,75 mg	3 tablettia
Päivä 5	1,25 mg	5 tablettia

Päivänä 6 alat ottaa normaalia hoitoannosta.

Ensimmäisten 6 hoitopäivän ajan tabletit on suositeltavaa ottaa aamuisin ruoan kanssa tai ilman.

Hoitoannos

Suositteltu annos on 2 mg kerran vuorokaudessa (yksi 2 mg Mayzent-tabletti) ruoan kanssa tai ilman.

Lääkäri voi kehottaa sinua ottamaan vain 1 mg kerran vuorokaudessa (yksi 1 mg Mayzent-tabletti tai neljä 0,25 mg Mayzent-tablettia), jos hoidon alussa tehty verikoe osoitti, että elimistösi hajottaa Mayzent-valmistetta hitaasti (ks. ”Kokeet ennen hoitoa ja hoidon aikana”). Jos tämä koskee sinua, ota huomioon, että on kuitenkin turvallista ottaa viisi 0,25 mg tablettia titrausvaiheen päivänä 5 edellä kuvattuun tapaan.

Mayzent otetaan suun kautta. Ota tabletit veden kera.

Jos otat enemmän Mayzent-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian monta Mayzent-tablettia tai jos otat ensimmäisen tablettisi vahingossa hoitoannospakkauksesta aloituspakkauksen sijaan, ota heti yhteys lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää pitää sinua tarkkailussa.

Jos unohdat ottaa Mayzent-valmistetta

Ensimmäisten 6 hoitopäivän aikana: jos unohdat ottaa annoksen yhtenä päivänä, ota yhteys lääkäriin ennen kuin otat seuraavan annoksen. Lääkäri on määrättävä sinulle uusi titrauspakkaus. Joudut aloittamaan hoidon uudestaan päivästä 1.

Jos unohdat ottaa annoksen tavanomaisen hoitoannoksen käytön aikana (päivästä 7 alkaen), ota unohtunut tabletti heti kun muistat. Jos on jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin ja jatka tavanomaiseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kertaannoksen. Jos unohdat ottaa Mayzent-valmistetta neljänä tai useampana peräkkäisenä päivänä, ota yhteys lääkäriin ennen kuin otat seuraavan annoksen. Lääkäri on määrättävä sinulle uusi titrauspakkaus, ja joudut aloittamaan hoidon uudestaan päivästä 1.

Jos lopetat Mayzent-valmisteen oton

Älä lopeta Mayzent-valmisteen käyttöä äläkä muuta annosta keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Mayzent-valmistetta on elimistössä vielä 10 vrk ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Valkosolumäärä (lymfosyyttimäärä) voi pysyä pienenä enimmillään 3–4 viikon ajan Mayzent-valmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Tänä aikana voi yhä esiintyä tässä pakkausselosteessa kuvattuja haittavaikutuksia (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Jos unohdat ottaa Mayzent-valmistetta neljänä tai useampana peräkkäisenä päivänä, lääkäri määrää sinulle uuden titrauspakkauksen, ja joudut aloittamaan hoidon uudestaan päivästä 1.

Kerro heti lääkärille, jos sinusta vaikuttaa, että MS-tautisi pahenee Mayzent-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Ihottuma, jossa on pieniä nesterakkuloita punoittavalla iholla (herpes zoster -virusinfektion oireita; infektio voi olla vaikea)
- Ihon tyvisolusyöpä (eräs ihosyöpätyyppi), joka muodostaa usein helmimäisen kyhmyä; muutkin muodot ovat kuitenkin mahdollisia
- Infektiosta johtuva kuume, kurkkukipu ja/tai suun haavaumat (lymfopenia)
- Kouristuskohdot, epileptiset kohdot
- Näköhäiriöt kuten varjo tai sokea piste tarkan näön alueella, näön hämärtyminen, vaikeus erottaa värejä tai yksityiskohtia (makulaturvotuksen eli verkkokalvolla silmän takaosassa ilmenevän turvotuksen oireita)
- Epäsäännöllinen sydämensyke (eteis-kammiokatkos)
- Sykkeen hidastuminen

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Ihon levyepiteelisyöpä (eräs ihosyöpätyyppi), joka saattaa ilmentyä punaisena kiinteänä kyhmyä, rupisevana haavana, tai uutena haavana vanhan arven päälle.
- Melanoomaksi kutsuttu ihosyöpä, joka kehittyy yleensä epätavallisesta luomesta. Melanooman mahdollisia merkkejä ovat luomet, jotka voivat muuttaa kokoa, muotoa, korkeutta tai väriä ajan myötä, tai uudet luomet. Luomet voivat kutista, vuotaa verta tai haavautua.

Harvinainen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1000:sta)

- Aivoinfektio, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi (PML). PML:n oireet voivat olla samankaltaisia MS-taudin oireiden kanssa, kuten voimattomuutta tai näkömuutoksia, muistikatoksia, ajattelun vaikeutta tai vaikeuksia kävellä.
- Tulehdusellinen häiriö Mayzent-hoidon lopettamisen jälkeen (tunnetaan nimellä elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä tai IRIS).

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Kryptokokki-infektiot (eräs sieni-infektio) tai virusinfektio (herpes- tai varicella zoster-viruksen aiheuttama), mukaan lukien meningiitti ja/tai enkefaliitti, jonka oireena on esimerkiksi päänsärky, johon liittyy niskajäykkyyttä, valoherkkyyttä, pahoinvointia tai sekavuutta.

Jos sinulla on jokin näistä, **kerro asiasta heti lääkärille**.

Muut haittavaikutukset

Muita haittavaikutuksia luetellaan seuraavassa. Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- päänsärky
- kohonnut verenpaine, johon voi joskus liittyä oireita kuten päänsärkyä ja/tai huimausta
- verikokeessa havaittavat kohonneet maksaentsyymiarvot

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- uusien luomien ilmaantuminen
- huimaus
- tahdosta riippumaton vapina
- ripuli
- pahoinvointi
- kipu käsissä tai jalkaterissä
- käsien, nilkkojen, jalkojen tai jalkaterien turvotus (ääreisosien turvotus)
- heikotus
- keuhkojen toimintakokeessa havaittu keuhkotoiminnan heikentyminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Mayzent-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai näyttää siltä, että siihen on kajottu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Mayzent sisältää

- Vaikuttava aine on siponimodi.

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteinen tabletti

- Yksi tabletti sisältää 0,25 mg siponimodia (siponimodifumaarihappona).
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: Laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 "Mayzent sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä"), mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, glyserolidibehenaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi.
Tabletin päällyste: Polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), talkki, soijalesitiini (ks. kohta 2 "Mayzent sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä"), ksantaanikumi.

Mayzent 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

- Yksi tabletti sisältää 1 mg siponimodia (siponimodifumaarihappona).
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: Laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 ”Mayzent sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä”), mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, glyserolidibehenaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi.
Tabletin päällyste: Polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), talkki, soijalesitiini (ks. kohta 2 ”Mayzent sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä”), ksantaanikumi.

Mayzent 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

- Yksi tabletti sisältää 2 mg siponimodia (siponimodifumaarihappona).
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: Laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 ”Mayzent sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä”), mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, glyserolidibehenaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi.
Tabletin päällyste: Polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), talkki, soijalesitiini (ks. kohta 2 ”Mayzent sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä”), ksantaanikumi.

Mayzent-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaalean punertavia, pyöreitä kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella yrityksen logo ja toisella puolella ”T”.

Mayzent 1 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat violetinvalkoisia, pyöreitä kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella yrityksen logo ja toisella puolella ”L”.

Mayzent 2 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, pyöreitä kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella yrityksen logo ja toisella puolella ”II”.

Mayzent 0,25 mg kalvopäällysteisistä tableteista on saatavilla seuraavat pakkauskoot:

- Titrauspakkaus; kotelo, jossa 12 tablettia
- Pakkaukset, joissa 84 tai 120 tablettia

Mayzent 1 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla 28 tai 98 tabletin pakkauksissa.

Mayzent 2 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla 14, 28 tai 98 tabletin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>