

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mayzent 0,25 mg filmtabletta

Mayzent 1 mg filmtabletta

Mayzent 2 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Mayzent 0,25 mg filmtabletta

0,25 mg sziponimoddal egyenértékű sziponimod-fumársavat tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

59,1 mg laktózt (laktóz-monohidrát formájában) és 0,092 mg szójalecitint tartalmaz tablettánként.

Mayzent 1 mg filmtabletta

1 mg sziponimoddal egyenértékű sziponimod-fumársavat tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

58,3 mg laktózt (laktóz-monohidrát formájában) és 0,092 mg szójalecitint tartalmaz tablettánként.

Mayzent 2 mg filmtabletta

2 mg sziponimoddal egyenértékű sziponimod-fumársavat tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

57,3 mg laktózt (laktóz-monohidrát formájában) és 0,092 mg szójalecitint tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Mayzent 0,25 mg filmtabletta

Megközelítőleg 6,1 mm átmérőjű, halványvörös, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán vállalati logóval, és „T” jelöléssel a másik oldalon.

Mayzent 1 mg filmtabletta

Megközelítőleg 6,1 mm átmérőjű, lilásfehér, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán vállalati logóval, és „L” jelöléssel a másik oldalon.

Mayzent 2 mg filmtabletta

Megközelítőleg 6,1 mm átmérőjű, halványsárga, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán vállalati logóval, és „II” jelöléssel a másik oldalon.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Mayzent azon szekunder progresszív sclerosis multiplexben (SPMS) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a betegség aktivitását relapszusok vagy a gyulladásoz aktivitás képalkotó eljárással való kimutatása bizonyítják (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A sziponimod-kezelést a sclerosis multiplex kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A kezelés elkezdése előtt a betegek CYP2C9 metabolizáló státuszának meghatározása érdekében CYP2C9 genotipizálást kell végezni (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

A CYP2C9*3*3 genotípusú betegeknél a sziponimodot nem szabad alkalmazni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Adagolás

A kezelés elkezdése

A kezelést egy 5 napra elegendő titrálócsomaggal kell elkezdeni. A kezelés naponta egyszer 0,25 mg-mal kezdődik az 1. és a 2. napon, amit naponta egyszer 0,5 mg-os adag követ a 3. napon, 0,75 mg a 4. napon, és 1,25 mg az 5. napon, majd a 6. napon indul a betegnek előírt fenntartó sziponimod adag (lásd 1. táblázat).

A kezelés elkezdésének első 6 napja alatt a javasolt napi adagot naponta egyszer, reggel kell bevenni, étellel együtt vagy anélkül.

1. táblázat A fenntartó adag eléréséhez szükséges dózistitráló adagolási rend

A dózis beállítása	Titráló dózis	Titráló adagolási rend	Dózis
1. nap	0,25 mg	1 × 0,25 mg	
2. nap	0,25 mg	1 × 0,25 mg	
3. nap	0,5 mg	2 × 0,25 mg	TITRÁLÁS
4. nap	0,75 mg	3 × 0,25 mg	
5. nap	1,25 mg	5 × 0,25 mg	
6. nap	2 mg ¹	1 × 2 mg ¹	FENNTARTÓ

¹ A CYP2C9*2*3 vagy *1*3 genotípusú betegeknél a javasolt fenntartó dózis naponta egyszer 1 mg (1 × 1 mg vagy 4 × 0,25 mg) (lásd fent és 4.4 és 5.2 pont). További 0,25 mg expozíció az 5. napon nincs kedvezőtlen hatással a betegbiztonságra.

Fenntartó kezelés

A CYP2C9*2*3 vagy *1*3 genotípusú betegeknél a javasolt fenntartó dózis 1 mg (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A sziponimod javasolt fenntartó dózisa minden más CYP2C9 genotípusú betegnél 2 mg.

A Mayzent-et naponta egyszer kell bevenni.

A kezelés elkezdése alatt kihagyott adag(ok)

A kezelés első 6 napja alatt, ha egy titráló dózis kimarad egy nap, akkor a kezelést újra kell kezdeni egy új titrálócsomaggal.

A 6. nap után kihagyott adag

Ha egy adag kimarad, akkor az előírt dózist a következő tervezett időpontban kell bevenni. A következő adagot nem szabad megduplázni.

A fenntartó kezelésnek a kezelés megszakítása utáni újrateadása

Ha a fenntartó kezelés 4 vagy több, egymást követő napi adagon át megszakad, akkor a sziponimod adását egy új titrálócsoaggal újra kell kezdeni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A sziponimod alkalmazását nem vizsgálták 65 éves és idősebb betegeknél. A klinikai vizsgálatokban legfeljebb 61 éves betegek vettek részt. A sziponimodot elővigyázatossággal kell alkalmazni időseknél a nem elegendő biztonságossági és hatásossági adatok miatt (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A klinikai farmakológiai vizsgálatok alapján a vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A sziponimod nem alkalmazható súlyos (Child–Pugh C osztályú) májkárosodással érintett betegeknél (lásd 4.3 pont). Az enyhe vagy közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges, mindazonáltal a kezelés elkezdésekor ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A sziponimod biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A sziponimodot étellel vagy anélkül is be lehet venni.

A filmtablettát egészben, vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, illetve földimogyoróval, szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Immunhiányos szindróma.
- Az anamnézisben szereplő progresszív multifocalis leukoencephalopathia vagy *Cryptococcus* okozta meningitis.
- Aktív malignus megbetegedések.
- Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C stádium).
- Olyan betegek, akiknek az előző 6 hónapban myocardialis infarctusa (MI), instabil angina pectorisa, stroke-ja/tranziens ischaemiás attackja (TIA), dekompenzált szívelégtelensége (ami kórházi kezelést igényel) vagy New York Heart Association (NYHA) III./IV. stádiumú szívelégtelensége volt (lásd 4.4 pont).
- Olyan betegek, akiknek az anamnézisében másodfokú Mobitz II típusú atrioventricularis (AV) blokk, harmadfokú AV blokk, sinoatrialis blokk vagy sick sinus szindróma szerepel, amennyiben nem hordanak szívritmusszabályozót (lásd 4.4 pont).
- Homozigóta CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) genotípusú (gyenge metabolizáló) betegek.
- Terhességben és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak hatások fogamzásgátlást (lásd 4.4 és 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fertőzések

Fertőzések kockázata

A sziponimod alapvető farmakodinámiás hatása a perifériás lymphocytaszám dózisfüggő csökkentése a kiindulási érték 20–30%-ára. Ez a lymphocyták lymphoid szövetbe történő reverzibilis szekvesztrációjának a következménye (lásd 5.1 pont).

A sziponimod immunrendszeri hatásai növelhetik a fertőzések kockázatát (lásd 4.8 pont).

A kezelés megkezdése előtt friss (azaz 6 hónapon belüli vagy a korábbi kezelés abbahagyása utáni) teljes vérképeknek kell rendelkezésre állnia. A teljes vérkép ellenőrzése 3–4 hónappal a kezelés megkezdése után, azt követően pedig legalább évente, valamint fertőzés jelei esetén is javasolt. Ha az abszolút limfocitaszám igazoltan $<0,2 \times 10^9/l$, a dózist 1 mg-ra kell csökkenteni, ugyanis klinikai vizsgálatokban csökkentették a sziponimod dózisát azoknál a betegeknél, akiknek az abszolút limfocitaszáma $<0,2 \times 10^9/l$ volt. A már 1 mg sziponimodot kapó betegeknél igazoltan $0,2 \times 10^9/l$ alatti limfocitaszám esetén meg kell szakítani a sziponimod-kezelést addig, amíg a limfocitaszám el nem éri a $0,6 \times 10^9/l$ értéket; ekkor fontolóra lehet venni a sziponimod alkalmazásának ismételt megkezdését.

A súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegek kezelésének elkezdését a fertőzés megszűnéséig halasztani kell. A reziduális farmakodinámiás hatások, mint például a perifériás lymphocytaszámra gyakorolt csökkentő hatások miatt, amelyek a kezelés abbahagyása után akár 3–4 hétig is perzisztálhatnak, a fertőzésekkel szembeni éberséget ezalatt az időszak alatt is mindvégig folytatni kell (lásd alább, a „Sziponimod-kezelés leállítása” részt).

A betegeket utasítani kell arra, hogy azonnal jelentsék kezelőorvosuknak a fertőzésre utaló tüneteket. A kezelés ideje alatt fertőzés tüneteit mutató betegeknél hatékony diagnosztikai és terápiás stratégiákat kell alkalmazni. Ha egy betegnél súlyos fertőzés alakul ki, akkor mérlegelni kell a sziponimod-kezelés felfüggesztését.

A sziponimod mellett *Cryptococcus* okozta meningitis (CM) eseteiről számoltak be. Azoknak a betegeknél, akiknek a jeleik és tünetek *Cryptococcus* okozta meningitisre utalnak, azonnali diagnosztikus vizsgálaton kell átesniük. A *Cryptococcus* okozta meningitis kizárásáig a sziponimod-kezelést fel kell függeszteni. Ha *Cryptococcus* okozta meningitist diagnosztizálnak, megfelelő kezelést kell kezdeni.

A szfingozin-1-foszfát- (S1P) receptormodulátorok– beleértve a sziponimodot – és a sclerosis multiplex egyéb terápiái esetében progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML) eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). A kezelőorvosoknak fokozottan figyelniük kell a progresszív multifocalis leukoencephalopathiára utaló klinikai tünetekre vagy mágneses rezonancia vizsgálati (MR) leletekre. PML gyanúja esetén a sziponimod-kezelést a PML kizárásáig fel kell függeszteni. Ha a PML megerősítésre kerül, a sziponimod-kezelést abba kell hagyni.

Herpesvírus-fertőzés

A sziponimod-kezelés során herpesvírusfertőzés-esetekről (beleértve a varicella zoster vírusok [VZV] által okozott meningitis vagy meningoencephalitis eseteit) számoltak be. Ezek bármikor bekövetkezhetnek a kezelés ideje alatt. Herpes okozta meningitis vagy meningoencephalitis esetén abba kell hagyni a sziponimod alkalmazását és megfelelő kezelést kell adni az adott fertőzés ellen. Azoknál a betegeknél, akiknél nem szerepel orvos által megerősített varicella a kórelőzményben, vagy hiányzik a varicella zoster vírus elleni, dokumentált teljes oltási sorozat, a sziponimod adásának elkezdése előtt vizsgálni kell a VZV-elleni antitesteket (lásd alább, a „Vakcináció” részt).

Vakcináció

Az antitest-negatív betegeknél a sziponimod-kezelés elkezdése előtt varicella vakcinával végzett teljes oltási sorozat beadása javasolt, ezt követően a kezelés elkezdését 1 hónapig halasztani kell, ami lehetővé teszi a védőoltás teljes hatásának kialakulását (lásd 4.8 pont).

Az élő, attenuált kórokozókat tartalmazó védőoltások alkalmazását kerülni kell, amíg a betegek sziponimodot szednek, és még 4 hétig a kezelés leállítása után (lásd 4.5 pont).

Az egyéb típusú vakcinák kevésbé lehetnek hatásosak, ha azokat a sziponimod-kezelés alatt adják (lásd 4.5 pont). A tervezett vakcináció előtt 1 héttel, és utána 4 hétig a kezelés abbahagyása javasolt. Ha a sziponimod-terápia vakcinálás miatt kerül leállításra, gondolni kell a betegségaktivitás kiújulásának lehetőségére (lásd alább az „A sziponimod-kezelés leállítása” c. részben).

Daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív terápiákkal végzett egyidejű kezelés

Az ilyen kezeléseket alatti additív immunrendszeri hatások kockázata miatt a daganatellenes, az immunmoduláló vagy az immunszuppresszív terápiákat (a kortikoszteroidokat is beleértve) kellő körültekintéssel kell egyidejűleg alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Macula oedema

Az III. fázisú klinikai vizsgálatokban vizuális tünetekkel járó vagy anélküli macula oedemáról gyakrabban számoltak be a sziponimod (1,8%), mint a placebo mellett (0,2%) (lásd 4.8 pont). Az esetek többsége a kezelés első 3–4 hónapjában fordult elő. Ezért a kezelés megkezdése után 3–4 hónappal szemészeti vizsgálat javasolt. Mivel macula oedema esetek hosszabb ideig tartó kezelés alatt is előfordultak, a betegeknél a sziponimod-kezelés alatt bármikor kialakuló látászavarokat jelenteniük kell, és a fundus – beleértve a maculat is – vizsgálata javasolt.

Nem szabad sziponimod-terápiába kezdeni macula oedemás betegeknél mindaddig, amíg nem rendeződik ez az állapot.

A macula oedema kockázatának potenciális növekedése miatt a sziponimodot kellő körültekintéssel kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében diabetes mellitus, uveitis vagy a háttérben lévő/egyidejűleg fennálló retinabetegség szerepel (lásd 4.8 pont). A macula oedema kimutatása érdekében javasolt, hogy ezek a betegek a kezelés megkezdése előtt és a sziponimod-kezelés alkalmazása alatt rendszeresen szemészeti vizsgálaton essenek át.

A macula oedemás betegeknél a sziponimod-kezelés folytatását nem értékelték. Ha egy betegnél macula oedema alakul ki, akkor a sziponimod elhagyása javasolt. A sziponimod-kezelésnek a macula oedema megszűnését követő újratekintésével kapcsolatos döntéskor az adott beteg esetén figyelembe kell venni a potenciális előnyöket és kockázatokat.

Bradyarrhythmia

A sziponimod-kezelés elkezdése a szívfrekvencia átmeneti csökkenését eredményezi és az atrioventricularis átvezetés megnyúlásával is járhat (lásd 4.8 és 5.1 pont). A kezelés elkezdésekor a fenntartó dózis 6. napon történő elérésére szolgáló titráló séma alkalmazása szükséges (lásd 4.2 pont).

Az első titráló dózis után a szívfrekvencia csökkenése egy órán belül elkezdődik, és az 1. napi csökkenés a maximumát megközelítőleg a 3–4. órában éri el. A dózisemelés folytatásával további szívfrekvencia-csökkenés észlelhető a rákövetkező napokban, és az 1. napos (kiindulási) csökkenéstől számított maximum az 5–6. napon következik be. A szívfrekvenciában az adagolást követően bekövetkező, napi legmagasabb abszolút óránkénti csökkenést az 1. nap figyelték meg, ilyenkor a pulzusszám átlagos csökkenése percenként 5–6 szívverés/perc (beats per minute; bpm). Az adagolást követő csökkenés a következő napokon kevésbé kifejezett. Az adagolás folytatása mellett a szívfrekvencia 6 nap után növekedni kezd, és a kezelés elkezdése után 10 napon belül eléri a placebo melletti szintet.

40 alatti szívverés/perc szívfrekvenciát ritkán figyeltek meg. Az atrioventricularis átvezetés megnyúlása a legtöbb esetben elsőfokú atrioventricularis- (AV-) blokk formájában nyilvánult meg (megnyúlt PR-intervallum az elektrokardiogramon). A klinikai vizsgálatokban a kezelés elkezdésének időpontjában másodfokú AV-blokkot, rendszerint Mobitz I-típusú (Wenckebach) blokkot figyeltek meg a betegek kevesebb mint 1,7%-ánál.

A bradyarrhythmias események, illetve az atrioventricularis átvezetés megnyúlásával járó események többsége tünetmentes és átmeneti volt, továbbá 24 órán belül, a kezelés abbahagyása nélkül megszűnt. Amennyiben az adagolást követően tünetek (szédülés, nem szív eredetű mellkasi fájdalom vagy fejfájás) lépnek fel, meg kell kezdeni a megfelelő klinikai kezelést, és folytatni kell a monitorozást a tünetek megszűnéséig. Ha szükséges, a szívfrekvencia sziponimod által kiváltott csökkenése atropin vagy izoprenalin parenterális adagolásával visszafordítható.

A kezelés elkezdésére vonatkozó javaslat bizonyos, már meglévő szívbetegségekben szenvedő betegeknél

Óvintézkedésként azoknál a betegeknél, akik az alábbi szívbetegségekben szenvednek, a sziponimod első adagja után 6 órás időszakon keresztül obszerválni kell a bradycardiára utaló jeleket és tüneteket (lásd még 4.3 pont):

- sinus bradycardia (szívfrekvencia < 55 szívverés/perc),
- az anamnézisben szereplő első- vagy másodfokú (Mobitz I-típusú) AV-blokk,
- az anamnézisben szereplő myocardialis infarctus,
- az anamnézisben szereplő szívelégtelenség (NYHA I. vagy II. stádiumú betegek).

Ezeknél a betegeknél javasolt, hogy egy elektrokardiogram (EKG) készüljön az adagolás előtt, és az obszervációs időszak végén. Amennyiben az adagolást követően bradyarrhythmia vagy vezetési zavarral összefüggő tünetek jelentkeznek, vagy ha az adagolást követően 6 órával az EKG újonnan megjelenő másodfokú vagy magasabb fokú AV-blokkot vagy legalább 500 msec-os QTc-t mutat, akkor megfelelő kezelést kell kezdeni, és az obszervációt a tünetek/eltérések megszűnéséig folytatni kell. Ha gyógyszeres kezelés szükséges, a monitorozást az éjszaka során is folytatni kell, majd meg kell ismételní a 6 órás monitorozást a második adagot követően.

A súlyos cardialis ritmuszavarok vagy a jelentős bradycardia kockázata miatt a sziponimodot **nem szabad alkalmazni** az alábbi betegeknél:

- az anamnesisben szereplő, tünetekkel járó bradycardia vagy recurrens syncope,
- nem beállított hypertonia vagy
- súlyos, kezeletlen alvási apnoe.

Az ilyen betegeknél a sziponimod-kezelés csak akkor mérlegelhető, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat, és a kezelés elkezdése előtt kardiológus tanácsát kell kérni, a legmegfelelőbb monitorozási stratégia meghatározása érdekében.

Egy részletes QT-vizsgálat igazolta, hogy nincs jelentős, direkt QT-megnyúlást okozó hatása, és a sziponimod nem jár a QT-távolság megnyúlásával összefüggő arrhythmogén potenciállal. A kezelés elkezdése csökkent szívfrekvenciát és a QT-távolság indirekt megnyúlását eredményezheti a titráló fázis alatt. A sziponimodot nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknek jelentős QT-megnyúlásuk volt (500 msec-nál hosszabb QTc), vagy akiket a QT-távolságot megnyújtó gyógyszerekkel kezeltek. Ha a sziponimod-kezelés kerül mérlegelésre az olyan betegeknél, akiknek már meglévő, jelentős QT-megnyúlásuk van, vagy akiket kezeltek már ismert arrhythmogén tulajdonságokkal rendelkező, a QT-távolságot megnyújtó gyógyszerekkel, akkor a kezelés elkezdése előtt kardiológus tanácsát kell kérni, a legmegfelelőbb monitorozási stratégia meghatározása érdekében.

A sziponimodot nem vizsgálták olyan arrhythmias betegeknél, akiknek az Ia osztályba (pl. kinidin, prokainamid) vagy a III. osztályba (pl. amiodaron, szotalol) tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel végzett kezelésre volt szükségük. A bradycardiás betegeknél az Ia osztályba és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel végzett kezelés *torsades de pointes* esetekkel társult. Mivel a kezelés elkezdése a szívfrekvencia csökkenését eredményezi, ezért a kezelés elkezdése alatt a sziponimodot nem szabad ezekkel a gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazni.

Korlátozott mennyiségű a tapasztalat az olyan betegekkel, akik egyidejűleg pulzusszámcökkentő kalciumcsatorna-blokkolókkal (például verapamil vagy diltiazem) vagy más, olyan hatóanyagokkal végzett kezelést kapnak, amelyek csökkenthetik a szívfrekvenciát (pl. ivabradin vagy digoxin), ugyanis ezeket a gyógyszercsoporthoz nem tanulmányozták klinikai vizsgálatban sziponimodot kapó betegeknél. Ezeknek a hatóanyagoknak a kezelés elkezdése alatt történő egyidejű alkalmazása súlyos bradycardiával és szívblokkal járhat. A szívfrekvenciára gyakorolt potenciális additív hatása miatt a sziponimod-kezelést általában nem szabad elkezdni olyan betegeknél, akiket egyidejűleg ezekkel a hatóanyagokkal kezelnek (lásd 4.5 pont). Ilyen betegeknél csak akkor szabad megfontolni a sziponimod-kezelést, ha a várható előnyök felülmúlják a lehetséges kockázatokat.

A sziponimod-kezelés elkezdése alatt a fenti hatóanyagok egyikével végzett egyidejű kezelés mérlegelésekor kardiológus tanácsát kell kérni egy, a szívfrekvenciát nem csökkentő gyógyszerre történő átállítás vagy a kezelés elkezdésének megfelelő monitorozását illetően.

A bradyarrhythmias hatások még kifejezettebbek, amikor a sziponimodot egy béta-blokkoló kezelés mellé adják. Azoknál a betegeknél, akik stabil dózisú béta-blokkolót kapnak, a kezelés elkezdése előtt a nyugalmi szívfrekvenciát kell tekintetbe venni. Ha a krónikus béta-blokkoló-kezelés alatt a nyugalmi szívfrekvencia > 50 szívverés/perc, a sziponimod adását el lehet kezdeni. Ha a nyugalmi szívfrekvencia ≤ 50 szívverés/perc, akkor a béta-blokkoló-kezelést meg kell szakítani, amíg a kiindulási szívfrekvencia magasabb nem lesz, mint 50 szívverés/perc. Ezt követően a sziponimod-kezelés elkezdhető, és a sziponimod kitűzött fenntartó dóziséig történő dózisémlése után a béta-blokkoló-kezelés újra elkezdhető (lásd 4.5 pont).

Májfunkció

A sziponimod-kezelés elkezdése előtt nem túl régi (azaz 6 hónapon belüli) transzamináz- és bilirubinszint eredménynek kell rendelkezésre állnia.

A III. fázisú klinikai vizsgálatban a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) (másik nevén: az alanin-aminotranszferáz (ALT), vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) (másik nevén aszpartát-aminotranszferáz (AST) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosát figyelték meg a 2 mg sziponimoddal kezelt betegek 5,6%-ánál, szemben a placebót kapók 1,5%-ával (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatokban a kezelést abbahagyták, ha az emelkedés meghaladta a 3-szoros emelkedést, és a beteg a májfunkcióval összefüggő tüneteket mutatott, illetve ha az emelkedés meghaladta az 5-szörös emelkedést. A III. fázisú klinikai vizsgálatban a kezelést abbahagyó összes résztvevő 1%-a felelt meg ezeknek a kritériumoknak.

Azoknál a betegeknél, akiknél májműködési zavarra utaló tünetek jelentkeznek, a májenzimek szintjét ellenőrizni kell, és a sziponimod adását abba kell hagyni, ha jelentős májkárosodás igazolódik. A kezelés újratekintése attól függ majd, hogy van-e a májkárosodásnak más oka, vagy nincs, valamint attól, hogy a májműködési zavar visszatérésének kockázatához képest mekkora a kezelés ismételt elkezdésének a haszna.

Noha nincs arra utaló adat, hogy a sziponimodot szedő, már meglévő májbetegségben szenvedő betegeknél magasabb az emelkedett májfunkciós értékek kialakulásának a kockázata, elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében jelentős májbetegség szerepel.

Bőrdaganatok

Bazálsejtes carcinomáról (basal cell carcinoma, BCC) és egyéb bőrdaganatokról, köztük laphámsejtes carcinomáról (squamous cell carcinoma, SCC) számoltak be sziponimodot kapó betegeknél, különösen hosszabb ideig kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont).

Minden betegnél javasolt a bőr vizsgálata a kezelés megkezdésekor, valamint azt követően – klinikai megítélés szerint – 6–12 havonta. A bőr gondos vizsgálatát hosszabb időtartamú kezelés esetén is folytatni kell. A beteget figyelmeztetni kell, hogy haladéktalanul jelentsen bármilyen gyanús bőrelváltozást a kezelőorvosának. A sziponimoddal kezelt betegeket óvatosságra kell inteni, hogy fényvédelem nélkül kerüljék a napsugárzást. Ezek a betegek nem kaphatnak egyidejűleg UV-B sugárzással végzett fototerápiát vagy PUVA-fotokemoterápiát.

Váratlan neurológiai vagy pszichiátriai jelek/tünetek

Egy másik szfingozin-1-foszfát (S1P)-receptor-modulátor esetén posterior reversibilis encephalopathia szindróma (PRES) ritka eseteiről számoltak be. A sziponimod esetén ilyen eseményekről nem számoltak be a fejlesztési programban. Ugyanakkor, ha egy sziponimod-kezelést kapó betegnél bármilyen váratlan neurológiai vagy pszichiátriai jel/tünet (pl. kognitív deficit, a viselkedés megváltozása, corticalis látászavarok vagy bármilyen más, neurológiai corticalis jel/tünet vagy az intracranialis nyomás fokozódására utaló bármilyen jel/tünet) vagy akcelerált neurológiai állapotromlás alakul ki, akkor azonnal teljes fizikális és neurológiai kivizsgálás végzendő, és MR végzése mérlegelendő.

Immunszuppresszív vagy immunmoduláló terápiákkal végzett korábbi kezelés

Az additív immunológiai hatás elkerülése, és egyúttal a betegség reaktiváció kockázatának minimalizálása érdekében az egyéb betegségmódosító terápiáról történő átállítás esetén figyelembe kell venni az adott gyógyszer felezési idejét és hatásmódját. A sziponimod-kezelés elkezdése előtt javasolt a perifériás lymphocytaszám vizsgálata, annak biztosítása érdekében, hogy a korábbi kezelés immunológiai hatásai (vagyis a cytopenia) elmúltak.

Az alemtuzumab kísérőirataiban leírt immunszuppresszív hatásainak jellemzői és időtartama miatt a sziponimod-kezelés elkezdése az alemtuzumab után nem javasolt.

A sziponimod adása általában elkezdhető közvetlenül a béta-interferon, illetve a glatiramer-acetát alkalmazásának befejezése után.

A vérnyomásra gyakorolt hatások

Azokat a betegeket, akiknek gyógyszeresen nem beállított hypertóniája volt, kizárták a klinikai vizsgálatokban való részvételtől, és a nem beállított magas vérnyomású betegek sziponimod-kezelésekor különös elővigyázatosság szükséges.

A szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban gyakrabban számoltak be hypertóniáról a sziponimoddal kezelt betegeknél (12,6%), mint azoknál, akiknek placebót adtak (9,0%). A sziponimod-kezelés a szisztolés- és a diasztolés vérnyomás emelkedését eredményezte, ami röviddel a kezelés megkezdését követően kezdődött, a maximális hatását megközelítőleg 6 hónapos kezelés után érte el (szisztolés 3 Hgmm, diasztolés 1,2 Hgmm), és azt követően stabil maradt. A hatás a kezelés folytatása mellett is fennmaradt.

A sziponimod-kezelés alatt a vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell.

CYP2C9-genotípus

A sziponimod-kezelés elkezdése előtt a betegek CYP2C9 metabolizáló státuszának meghatározása érdekében CYP2C9 genotipizálást kell végezni (lásd 4.2 pont). A homozigóta CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3 genotípus: a populáció körülbelül 0,3–0,4%-a) betegeket nem szabad sziponimoddal kezelni. A sziponimod alkalmazása ezeknél a betegeknél jelentősen emelkedett sziponimod plazmaszintet eredményezett. Az emelkedett sziponimod-expozíció elkerülése érdekében a CYP2C9*2*3 genotípusú betegeknél (a populáció 1,4–1,7%-a) és a *1*3 genotípusú betegeknél (a populáció 9–12%-a) a javasolt fenntartó dózis napi 1 mg (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Fogamzóképes nők

A magzatra gyakorolt kockázat miatt a sziponimod alkalmazása ellenjavallt terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást. A kezelés megkezdése előtt tájékoztatni kell a fogamzóképes nőket a magzatra gyakorolt kockázatról, negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük, és hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés időtartama alatt, valamint a kezelés befejezését követően még legalább 10 napig (lásd 4.3 és 4.6 pont).

A sziponimod-kezelés leállítása

Másik S1P-receptor-modulátor abbahagyása után ritkán beszámoltak a betegség súlyos exacerbációjáról, beleértve a betegségaktivitás visszatérését (rebound) is. A betegség sziponimod-kezelés leállítása utáni súlyos exacerbációjának lehetőségét mérlegelni kell. A sziponimod abbahagyásakor a betegeknek figyelni kell a lehetséges súlyos exacerbációra vagy a magas aktivitású betegség visszatérésére utaló, releváns tüneteket, és szükség szerint megfelelő kezelést kell kezdeni.

A sziponimod-kezelés leállítása után a sziponimod akár 10 napig a vérben marad. Ez alatt az időszak alatt más kezelések elkezdése egyidejű sziponimod-expozíciót fog eredményezni.

A szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegek döntő többségénél (90%) a kezelés leállítását követő 10 napon belül a lymphocytaszám visszatér a normál tartományba. Ugyanakkor a reziduális farmakodinámiás hatások, mint például a perifériás lymphocytaszám csökkentő hatás az utolsó adag után akár 3–4 hétig is fentmaradhat. Ez alatt az időszak alatt immunszuppresszánsok alkalmazása az immunrendszerre gyakorolt additív hatáshoz vezethet, ezért az utolsó adag után 3–4 hétig elővigyázatosság szükséges.

Haematologiai vizsgálatokra gyakorolt zavaró hatás

Mivel a sziponimod a másodlagos lymphoid szervek felé történő redistribúció által csökkenti a vérben a lymphocytaszámot, ezért a sziponimoddal kezelt betegeknek a perifériás lymphocytaszám nem használható fel a lymphocyta altípusok státuszának meghatározására. A keringő lymphocyták számának csökkenése miatt a keringő mononuclearis sejtekkel kapcsolatos laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséhez nagyobb mennyiségű vér szükséges.

Segédanyagok

A tabletták szójalecitint tartalmaznak. Földimogyoróra vagy szójára túlérzékeny betegek nem szedhetik a sziponimodot (lásd 4.3 pont).

A tabletták laktózt tartalmaznak. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív kezelések

A sziponimodot nem vizsgálták daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív kezelésekkel kombinációban. Az additív immunrendszeri hatások kockázata miatt az ilyen kezelések, valamint ezen gyógyszerek bármelyike adásának befejezését követő hetek alatti egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Az alemtuzumab kísérőirataiban leírt immunszuppresszív hatásainak jellemzői és időtartama miatt a sziponimod-kezelés elkezdése az alemtuzumab után nem javasolt, kivéve, ha az adott beteg esetén a kezelés előnyei egyértelműen meghaladják a kockázatokat (lásd 4.4 pont).

Antiarrhythmias gyógyszerek, QT-távolságot megnyújtó gyógyszerek, a szívfrekvenciát csökkentő gyógyszerek

A szívfrekvenciára gyakorolt potenciális additív hatások miatt a sziponimod-kezelést nem szabad elkezdni olyan betegeknél, akik az Ia osztályba (pl. kinidin, prokainamid) vagy a III. osztályba (pl. amiodaron, szotalol) tartozó antiarrhythmias gyógyszereket, ismerten arrhythmogén tulajdonságokkal rendelkező, QT-távolságot megnyújtó gyógyszereket, a szívfrekvenciát csökkentő kalciumcsatorna-blokkolókat (pl. verapamil, diltiazem) vagy más, olyan hatóanyagokat kapnak, amelyek csökkenthetik a szívfrekvenciát (pl. ivabradin vagy digoxin) (lásd 4.4 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok ezen gyógyszerkészítmények sziponimoddal egyidejű alkalmazásáról. Ezeknek a hatóanyagoknak a kezelés elkezdése alatt történő egyidejű alkalmazása súlyos bradycardiával és szívblokkal járhat. A szívfrekvenciára gyakorolt potenciális additív hatása miatt a sziponimod-kezelést általában nem szabad elkezdni olyan betegeknél, akiket egyidejűleg ezekkel a hatóanyagokkal kezelnek (lásd 4.4 pont). A sziponimod-kezelés mérlegelésekor kardiológus tanácsát kell kérni egy, a szívfrekvenciát nem csökkentő gyógyszerre történő átállítás vagy a kezelés elkezdésének megfelelő monitorozását illetően.

Béta-blokkolók

A szívfrekvencia-csökkentő additív hatások miatt elővigyázatosság szükséges, amikor a sziponimodot olyan betegeknél kezdik el, akik béta-blokkolókat kapnak (lásd 4.4 pont). A sziponimod stabil dózist kapó betegeknél elkezdhető a béta-blokkoló-kezelés.

A sziponimod és a propranolol egyidejű alkalmazásának negatív chronotrop hatását egy dedikált farmakodinámiai/biztonságossági vizsgálatban értékelték. A farmakokinetikai/farmakodinámiai dinamikus egyensúlyi állapotú sziponimod mellé adott propranololnak kevésbé kifejezett negatív chronotrop hatásai voltak (kevesbé additív), mint a farmakokinetikai/farmakodinámiai dinamikus egyensúlyi állapotú propranolol mellé adott sziponimodnak (szívfrekvenciára gyakorolt additív hatás).

Vakcináció

Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása a fertőzések kockázatát hordozhatja, ezért azt a sziponimod-kezelés alatt és a kezelés után legfeljebb 4 hétig kerülni kell (lásd 4.4 pont).

A sziponimod-kezelés ideje alatt és utána legfeljebb 4 hétig előfordulhat, hogy az oltások kevésbé hatásosak. A védőoltás hatásossága nem csökken, ha a sziponimod-kezelést az oltás előtt egy héttel, majd az oltást követően 4 hétig szüneteltetik. Egy kimondottan ezért szervezett egészséges önkénteseken végzett I. fázisú vizsgálatban az influenzavakcinával együttesen alkalmazott sziponimod-kezelés, illetve a kezelés rövidebb szüneteltetése (a vakcinálás előtt 10 naptól a vakcinálás után 14 napig) alacsonyabb responder rátát mutatott (körülbelül 15-30%-kal maradt el) a placebóval összehasonlítva, míg az együttesen alkalmazott sziponimod-kezelés nem rontotta a PPV-23-vakcinálás hatásosságát (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek, melyek befolyásolhatják a sziponimod farmakokinetikáját

A sziponimodot elsősorban a citokróm P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%), és kisebb mértékben a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%) metabolizálja. A CYP2C9 egy polimorf enzim, és gyógyszerkölsönhatás prognosztizálható a CYP3A- vagy CYP2C9-inhibitorok vagy induktorok jelenlétében, ami a CYP2C9 genotípustól függ.

CYP2C9- és CYP3A4-inhibitorok

A sziponimod-expozíció szignifikáns emelkedése miatt nem ajánlott a sziponimod egyidejű alkalmazása közepesen erős CYP2C9-gátlást és közepesen erős vagy erős CYP3A4-gátlást okozó gyógyszerekkel. Ez az együttesen alkalmazott gyógyszeres kezelés lehet a CYP2C9/CYP3A4 közepesen erős kettős inhibitora (pl. flukonazol) vagy egy közepesen erős CYP2C9-gátló egy önálló közepesen erős vagy erős CYP3A4-gátlóval kombinációban.

Dinamikus egyensúlyi állapot mellett napi 200 mg flukonazol (közepesen erős CYP2C9/CYP3A4-inhibitor) és egyetlen adag 4 mg sziponimod, CYP2C9*1*1 genotípusú, egészséges önkénteseknek történő együttes adása a sziponimod görbe alatti terület (AUC) 2-szeres növekedéséhez vezetett. A gyógyszerköölcsönhatási potenciál élettani alapú farmakokinetikai modellezést alkalmazó értékelése szerint a sziponimod AUC maximum 2-szeres emelkedése prognosztizálható a különböző genotípusok esetén, bármilyen CYP3A4- és CYP2C9-inhibitor mellett, kivéve a CYP2C9*2*2 genotípusú betegeket. A CYP2C9*2*2 genotípusú betegeknél a közepesen erős CYP2C9/CYP3A4-inhibitorok jelenlétében a sziponimod AUC 2,7-szeres emelkedése várható.

CYP2C9- és CYP3A4-induktorok

A sziponimod a CYP2C9- és CYP3A4-induktor legtöbb típusával kombinálható. Ugyanakkor a sziponimod-expozíció várható csökkenése miatt a kezelés helyességét és lehetséges előnyét mérlegelni kell, amikor a sziponimodot a következőkkel kombinálják:

- erős CYP3A4-/közepesen erős CYP2C9-induktorokkal (pl. karbamazepinnel) vagy közepesen erős CYP2C9-induktorral egy különálló erős CYP3A4-induktorral kombinációban minden betegnél, tekintet nélkül a genotípusra.
- közepesen erős CYP3A4-induktorokkal (pl. modafinillal) vagy erős CYP3A4-induktorokkal a CYP2C9*1*3 vagy *2*3 genotípusú betegeknél.

A sziponimod-expozíció jelentős csökkenése (sorrendben akár 76%-os és 51%-os) várható ilyen körülmények között, a gyógyszerköölcsönhatási potenciál élettani alapú farmakokinetikai modellezést alkalmazó értékelése szerint. Napi 2 mg sziponimod egyidejű alkalmazása napi 600 mg-os rifampin (erős CYP3A4- és közepesen erős CYP2C9-induktor) dózisok jelenléte mellett, sorrendben 57%-kal és 45%-kal csökkentette a sziponimod AUC_{tau,ss}-t és C_{max,ss}-t a CYP2C9*1*1 genotípusú betegeknél.

Szájon át szedhető fogamzásgátlók

Sziponimoddal történő egyidejű alkalmazása nem mutatott a kombinált etinilösztadiol és levonorgesztrel orális fogamzásgátló farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságaira gyakorolt, klinikailag jelentős hatást. Ezért a vizsgált orális fogamzásgátló hatásossága fennmaradt a sziponimod-kezelés alatt.

Az egyéb progesztagéneket tartalmazó orális fogamzásgátlókkal interakciós vizsgálatokat nem végeztek, azonban nem várható, hogy a sziponimod hatással lenne az orális fogamzásgátlók hatásosságára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők esetében

A sziponimod ellenjavallt olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást (lásd 4.3 pont). Ezért a kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nők esetén negatív terhességi teszteredmények kell rendelkezésre állnia, és felvilágosítást kell adni a magzatra gyakorolt súlyos kockázatokat illetően. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és legalább 10 napig a sziponimod utolsó adagját követően (lásd 4.4 pont).

Az Orvosi Oktatócsomag specifikus intézkedéseket is tartalmaz. Ezeket végre kell hajtani, mielőtt nőknek sziponimodot írnak fel, valamint a kezelés során is.

A sziponimod-terápia terhesség tervezése céljából történő leállítása esetén számolni kell a betegség kiújulásának lehetőségével (lásd 4.4 pont).

Terhesség

A sziponimod terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek sziponimod-indukálta embriotoxicitást és foetotoxicitást igazoltak patkányoknál és nyulaknál, és teratogenitást patkányoknál, beleértve az embryo-foetalis halálozást és a skeletalis vagy visceralis malformációkat is a napi 2 mg-os emberi expozícióval összehasonlítható expozíciós szinteken (lásd 5.3 pont). Továbbá az egyéb szfingozin 1-foszfát-receptormodulátorokkal szerzett klinikai tapasztalatok alapján a terhesség során alkalmazott fingolimod az általános populációban megfigyelt arány 2-szeresére növelte a jelentős fejlődési rendellenességek kockázatát.

Következésképpen a sziponimod ellenjavallt terhesség során (lásd 4.3 pont). A sziponimod alkalmazását a terhesség tervezése előtt legalább 10 nappal le kell állítani (lásd 4.4 pont). Ha egy nő a kezelés alatt esik teherbe, a sziponimod-kezelést meg kell szakítani. A beteget fel kell világosítani a kezelés magzatra gyakorolt ártalmas hatásainak kockázatáról, és ultrahangvizsgálatokat kell végezni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a sziponimod vagy annak fő metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Patkányoknál a sziponimod és annak metabolitjai kiválasztódtak az anyatejbe. A sziponimod alkalmazása nem ajánlott a szoptatás alatt.

Termékenység

A sziponimod humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták. A sziponimodnak nem volt hatása a hím szaporítószervekre patkányoknál és majmoknál, vagy a fertilitási paraméterekre patkányoknál.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A sziponimod nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezért a betegek ne vezessenek vagy ne kezeljenek gépeket a sziponimod-kezelés megkezdésének első napján (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb gyógyszer okozta mellékhatás a fejfájás (15%) és a hipertónia (12,6%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Emellett minden egyes, gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat A mellékhatások táblázatos felsorolása

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Gyakori	Herpes zoster
Ritka	Progresszív multifocalis leukoencephalopathia
Nem ismert	<i>Cryptococcus</i> okozta meningitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Gyakori	Melanocytás naevus Bazálsejtes carcinoma
Nem gyakori	Laphámsejtes carcinoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Lymphopenia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás
Gyakori	Szédülés Görcsroham Tremor
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	Macula oedema
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Bradycardia Atrioventricularis blokk (első- és másodfokú)
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hypertonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hányinger Hasmenés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Perifériás oedema Gyengeség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	Emelkedett májfunkciós vizsgálati eredmények
Gyakori	Csökkenett légzésfunkciós vizsgálati eredmény

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél a III. fázisú klinikai vizsgálatban a fertőzések teljes aránya hasonló volt a sziponimodot és a placebót kapó betegeknél (sorrendben 49,0% versus 49,1%). Ugyanakkor a herpes zoster fertőzések arányának a növekedéséről számoltak be a sziponimod mellett (2,5%), a placebohoz képest (0,7%).

A sziponimod-kezelés során előfordultak varicella zoster vírusok okozta meningitis vagy meningoencephalitis esetei. Ezek bármikor bekövetkezhetnek a kezelés ideje alatt. A sziponimod kapcsán *Cryptococcus* okozta meningitis (CM) esetről is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Macula oedema

Macula oedemáról gyakrabban számoltak be a sziponimodot kapó betegeknél (1,8%), mint azoknál, akiknek placebót adtak (0,2%). Bár az esetek többsége a sziponimod adásának elkezdését követő 3–4 hónapon belül fordult elő, esetekről számoltak be a több mint 6 hónapja sziponimoddal kezelt betegeknél is (lásd 4.4 pont). Néhány betegnél homályos látás vagy látásélesség csökkenés jelentkezett, de mások tünetmentesek voltak, és a betegség rutin szemészeti vizsgálaton került diagnosztizálásra. A macula oedema a kezelés abbahagyása után rendszerint spontán javult vagy megszűnt. Az ismételt alkalmazás utáni recidíva kockázatát nem értékelték.

Bradyarrhythmia

A sziponimod-kezelés elkezdése a szívfrekvencia átmeneti csökkenését eredményezi, és lassult atrioventricularis átvezetéssel is társulhat (lásd 4.4 pont). Bradycardiáról a sziponimoddal kezelt betegek 6,2%-ánál számoltak be, szemben a placebót kapók 3,1%-ával, és AV-blokkot a sziponimoddal kezelt betegek 1,7%-ánál jelentettek, szemben a placebo mellett észlelt 0,7%-ával (lásd 4.4 pont).

A szívfrekvencia maximális csökkenését az adagolást követő első 6 órában észlelték.

A szívfrekvencia átmeneti, dózisfüggő csökkenését figyelték meg a kezdeti adagolási fázis alatt, ami ≥ 5 mg-os dózisok mellett egy platót ért el. Bradyarrhythmias eseményeket (AV-blokkok és sinus pauzák) magasabb előfordulási gyakorisággal mutattak ki a sziponimod-kezelés, mint a placebo esetén.

A legtöbb AV-blokk és sinus pauza a terápiás 2 mg-os dózis felett fordult elő, és érzékelhetően magasabb volt az előfordulási gyakoriság a nem titrált állapot mellett, mint titrált körülmények között.

A szívfrekvencia sziponimod által kiváltott csökkenése atropinnal vagy izoprenalinnal visszafordítható.

Májfunkciós vizsgálatok

Emelkedett májenzimszintekről (főként ALT-szint emelkedést) számoltak be a sziponimoddal kezelt, sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél. A szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatban a májfunkciós vizsgálatok eredményeinek emelkedését gyakrabban figyelték meg a sziponimodot kapó betegeknél (11,3%), mint a placebót kapóknál (3,1%), főként a hepaticus transzaminázok (GPT/GOT) és a GGT emelkedése következtében. Az emelkedések többsége a kezelés elkezdését követő 6 hónapon belül alakult ki. Az ALT-szint a sziponimod abbahagyása után megközelítőleg 1 hónapon belül normalizálódott (lásd 4.4 pont).

Vérnyomás

A szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban gyakrabban számoltak be hypertóniáról a sziponimoddal kezelt betegeknél (12,6%), mint azoknál, akiknek placebót adtak (9,0%). A sziponimod-kezelés a szisztolés- és a diasztolés vérnyomás emelkedését eredményezte, ami rövidebb idővel a kezelés megkezdését követően kezdődött, a maximális hatását megközelítőleg 6 hónapos kezelés után érte el (szisztolés 3 Hgmm, diasztolés 1,2 Hgmm), és azt követően stabil maradt. A hatás a kezelés folytatása mellett is fennmaradt.

Görcsrohamok

A szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban a sziponimoddal kezelt betegek 1,7%-ánál számoltak be görcsrohamokról, szemben a placebót kapók 0,4%-ával.

Légzőrendszeri hatások

Az 1 másodperc alatti forszírozott expirációs volumen (FEV_1) és a tüdők szén-monoxid diffúziós kapacitási (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide* – DLCO) értékének kismértékű csökkenését figyelték meg a sziponimod-kezelés mellett. A szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban a kezelés 3. és 6. hónapjában a FEV_1 kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása a sziponimod-csoportban – 0,1 liter volt mindegyik időpontban, és nem volt változás a placebo-csoportban. Ezek a megfigyelések kissé nagyobb mértékben (a FEV_1 körülbelül 0,15 l átlagos változása a kiindulási értékhez képest) fordultak elő azoknál a sziponimoddal kezelt betegeknél, akik légúti rendellenességekben, például krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) vagy asztmában szenvedtek. Tartós kezelés mellett ez a csökkenés nem változott klinikailag jelentős nemkívánatos eseménnyé, és nem járt a köhögéssel vagy a dyspnoéval szövődményekkel (lásd 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egészséges vizsgálati alanyoknál az egyszeri 75 mg-os adag után megjelenő, tünetekkel járó bradycardia alapján az egyszeri maximális tolerált adagot 25 mg-ban határozták meg. Néhány vizsgálati alany véletlenül legfeljebb napi 200 mg-os adagot kapott 3–4 napig, akiknél a májfunkciós vizsgálatok eredményeinek tünetmentes, enyhe – közepesen súlyos emelkedését tapasztalták.

Egy betegnél (akinek az anamnézisében depresszió szerepel), aki 84 mg sziponimodot kapott, a hepaticus transzaminázok enyhe emelkedését tapasztalták.

Ha a túlادagolás az első sziponimod-expozíció alkalmával történik, vagy a sziponimod dózistitráló fázisa alatt fordul elő, fontos, hogy obszerválni kell a bradycardiára utaló jeleket és tüneteket, ami lehet akár egy éjszakán át tartó monitorozás is. A pulzusszám és a vérnyomás rendszeres mérése szükséges, és elektrokardiogramot is csinálni kell (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A sziponimodnak nincs specifikus antidotuma. Sem a dialízis, sem a plazmacsere nem eredményezi a sziponimod szervezetből történő, jelentős mértékű eltávolítását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunsuppressansok, szelektív immunsuppressansok, ATC kód: L04AA42

Hatásmechanizmus

A sziponimod egy szfingozin 1-foszfát (S1P)-receptor-modulátor. A sziponimod szelektív módon kötődik az öt, G-proteinhez kapcsolt receptor (GPCR) közül kettőhöz az S1P esetén, nevezetesen az S1P1-hez és az S1P5-höz. A lymphocytákon lévő S1P1-receptorok funkcionális antagonistájaként hatva, a sziponimod gátolja a lymphocyták kilépését a nyirokcsomókból. Ez csökkenti a T-sejtek központi idegrendszerbe történő recirkulációját, ami korlátozza a központi idegrendszeri gyulladást.

Farmakodinámiás hatások

A perifériás vérben lévő lymphocyták számának csökkenése

A sziponimod a lymphocyták lymphoid szövetbe történő reverzibilis szekvesztrációjának következtében az első dózist követő 6 órán belül a perifériás vérben lévő lymphocyták számának dóziszfüggő csökkenését indukálja.

A naponkénti adagolás folytatása mellett a lymphocytaszám tovább csökken, és megközelítőleg 0,560 (0,271-1,08) sejt/nl-es medián (90%-os CI) lymphocytaszámos nadírt ér el egy típusos CYP2C9*1*1 vagy *1*2 genotípusú, nem japán, szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegnél, ami a kiindulási érték 20%–30%-ának felel meg. Az alacsony lymphocytaszám a naponkénti adagolás mellett fennmarad.

A szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegek döntő többségénél (90%) a kezelés leállítását követő 10 napon belül a lymphocytaszám visszatér a normál tartományba. A sziponimod-kezelés leállítása után a reziduális perifériás lymphocytaszám-csökkentő hatás az utolsó adag után akár 3–4 hétig is fennmaradhat.

Szívfrekvencia és szívrítmus

A sziponimod a kezelés elkezdésekor a szívfrekvencia és az atrioventricularis átvezetés átmeneti csökkenését okozza (lásd 4.4 és 4.8 pont), ami mechanisztikusan a G-proteinhez kapcsolt, befelé egyenirányító káliumcsatorna (*G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channel* – GIRK) S1P1-receptor stimuláción keresztüli aktivációjával függ össze, ami cellularis hyperpolarisációhoz és csökkent excitabilitáshoz vezet. Az S1P1-receptorokon érvényesülő funkcionális antagonizmus miatt a sziponimod kezdeti titrációja a fenntartó dózis eléréséig deszenzibilizálja a GIRK-csatornákat.

A QT-távolságot megnyújtó potenciál

A sziponimod terápiás (2 mg) és szupraterápiás (10 mg) dózisainak a szív repolarizációjára gyakorolt hatását egy, a QT-távolság részletes értékelésére irányuló vizsgálatban vizsgálták. Az eredmények nem utalnak a sziponimod QT-távolság megnyúlásával összefüggő arrhythmogén potenciáljára. A sziponimod a placebóra korrigált, kiindulási értékre korrigált, átlagos QTcF-et ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) 3 órával az adagolást követően több mint 5 ms-mal növelte, sorrendben 7,8 ms-mal (2 mg) és 7,2 ms-mal (10 mg). A $\Delta\Delta\text{QTcF}$ -re vonatkozó, egyoldalas 95%-os CI felső határa minden időpontban 10 ms alatt maradt. Egy kategorikus analízis nem jelzett a kezelés következtében kialakult, 480 ms feletti QTc-értékeket, a kiindulási értékhez viszonyított, 60 ms-nál nagyobb QTc-megnyúlást, és sem a korrigált, sem a nem korrigált QT/QTc-érték nem haladta meg az 500 ms-ot.

Légzésfunkció

Az egyszeri vagy többszöri dózissal 28 napig végzett sziponimod-kezelés nem járt a légúti ellenállás klinikailag jelentős emelkedésével, amit az 1 másodperc alatti forszírozott expirációs volumennel (FEV_1) és az erőltetett kilégzési áramlással (FEF) mértek a forszírozott vitálkapacitás 25%–75%-os kilégzése alatt ($\text{FEF}_{25-75\%}$). A csökkent FEV_1 -re utaló enyhe tendencia volt kimutatható a nem terápiás, egyszeri adagok mellett (> 10 mg). A sziponimod többszöri dózisa a FEV_1 -ben és a $\text{FEF}_{25-75\%}$ -ben bekövetkező, enyhe – közepes mértékű változással jártak, amelyen nem voltak dózis- és napszakfüggőek, és nem jártak a fokozott légúti ellenállásra utaló, semmilyen klinikai tünettel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A sziponimod hatásosságát egy III. fázisú vizsgálatban vizsgálták, ami a napi egyszeri, 2 mg-os dózist értékelte a szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél.

Szekunder progresszív sclerosis multiplexben végzett A2304 vizsgálat (EXPAND)

Az A2304 vizsgálat egy olyan, szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegekkel folytatott, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, esemény- és követési időtartam által vezérelt vizsgálat volt, amelyben a betegeknél dokumentált bizonyíték volt a betegség előző 2 évben bekövetkezett progressziójára, relapszusok nélkül vagy azoktól függetlenül, nem volt relapszusra utaló bizonyíték a vizsgálatba történő beálogatás előtti 3 hónapban, és a vizsgálatba történő belépéskor a kiterjesztett rokkantsági skála (*Expanded Disability Status Score* – EDSS) medián pontszáma 3,0–6,5 volt. A medián EDSS pontszám kiindulási értéke 6,0 volt. Nem választottak be 61 év feletti betegeket. A betegségaktivitást illetően a szekunder progresszív sclerosis multiplexben kialakuló gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás jellemzői a relapszussal vagy képalkotással összefüggők (vagyis Gd-dúsulást mutató T1-léziók vagy aktív [új vagy nagyobbodó] T2-léziók) lehetnek.

A betegeket 2:1 arányban randomizálták napi egyszeri, 2 mg sziponimodra vagy placebóra. Fizikális vizsgálatot végeztek a szűréskor és 3 havonta, valamint a relapszus időpontjában. MR-vizsgálatot végeztek a szűréskor és 12 havonta.

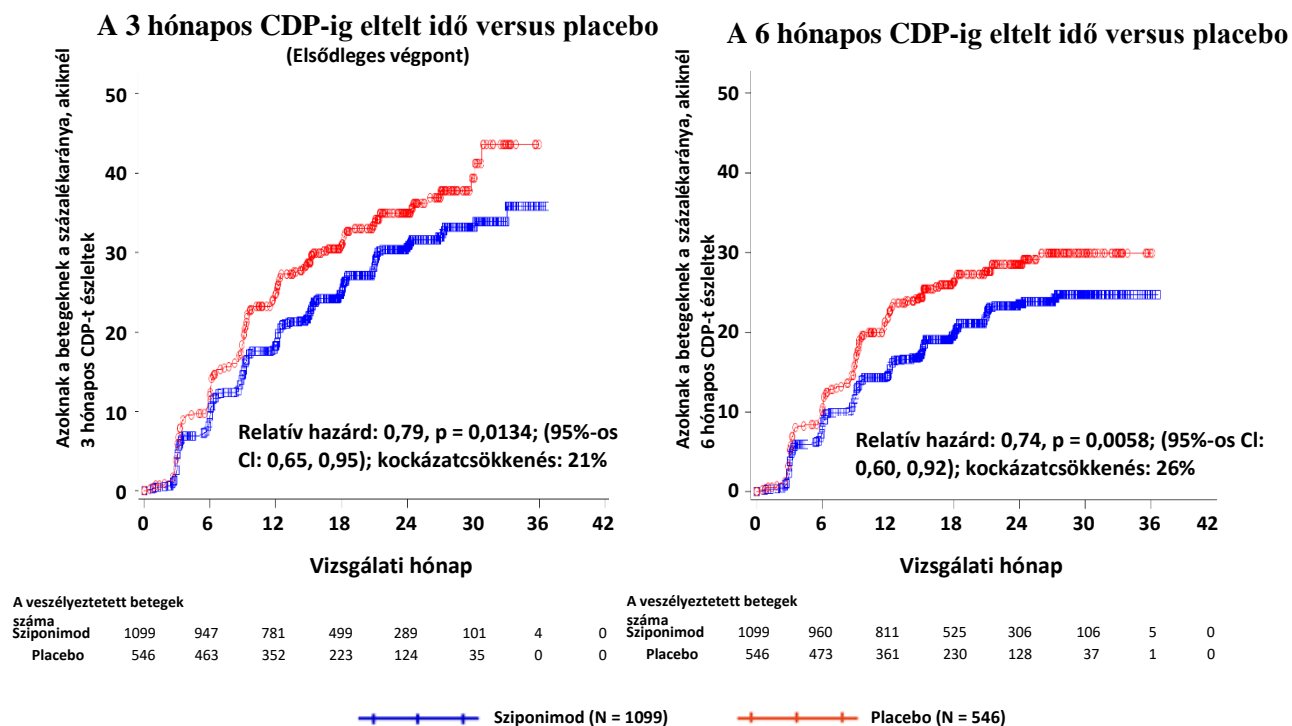
A vizsgálat elsődleges végpontja a 3 hónapos, megerősített, funkcióromlással járó progresszióig (*confirmed disability progression – CDP*) eltelt idő volt, amit a kiindulási EDSS-értékben bekövetkezett, olyan, legalább 1 pontos emelkedésként határoztak meg (0,5 pontos emelkedés azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási EDSS-érték 5,5 vagy magasabb volt), ami 3 hónapig fennmaradt. A legfontosabb másodlagos végpont a mért időre megtett, 25 láb távolságon végzett séta tesztben (*timed 25-foot walk test – T25W*) bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított, legalább 20%-os, 3 hónapos, megerősített romlás, valamint a T2 lézió térfogatában a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változás volt. A további másodlagos végpontok közé tartozott a 6 hónapos, megerősített, funkcióromlással járó progresszióig eltelt idő, az agytérfogatban bekövetkező százalékos változás, valamint a gyulladásoz betegségaktivitás mértéke (évenkénti relapszus ráta, MR léziók). Az információ-feldolgozás sebességét mérő Symbol Digit Modality Test pontszám alapján a kognitív feldolgozási sebességben bekövetkező változás egy feltáró jellegű végpont volt.

A vizsgálat időtartama az adott betegek esetén eltérő volt (a vizsgálat medián időtartama 21 hónap, szélső értékek: 1 nap – 37 hónap).

A vizsgálatba 1651 beteget randomizáltak, vagy 2 mg sziponimodra (N = 1105) vagy placebóra (N = 546). A sziponimoddal kezelt betegek 82%-a, és a placebóval kezelt betegek 78%-a fejezte be a vizsgálatot. A vizsgálat megkezdésekor a medián életkor 49 év volt, a betegség medián időtartama 16 év volt, és a medián EDSS-pontszám 6,0 volt. A betegek 64%-ánál nem voltak relapszusok a vizsgálatba történő belépést megelőző 2 évben, és 76%-uknak nem voltak gadólińium (Gd)-dúsulást mutató léziók a vizsgálat megkezdésekor végzett MR-vizsgálaton. A betegek 78%-a kapott korábban kezelést a sclerosis multiplex miatt.

A 3 hónapos és a 6 hónapos CDP-ig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt a sziponimod mellett, és a 3 hónapos megerősített, funkcióromlással járó progresszió kockázata 21%-kal csökkent a placebóhoz képest (relatív hazárd [HR] 0,79, p = 0,0134), míg a 6 hónapos, megerősített, funkcióromlással járó progresszió kockázata 26%-kal csökkent a placebóhoz képest (HR 0,74, p = 0,0058).

1. ábra 3 és 6 hónapos CDP a betegeknek, az EDSS Kaplan-Meier-féle görbéje alapján (teljes analízis halmaz [full analysis set, A2304 vizsgálat])



3. táblázat Az A2304 vizsgálat fizikális- és MR-vizsgálati eredményei

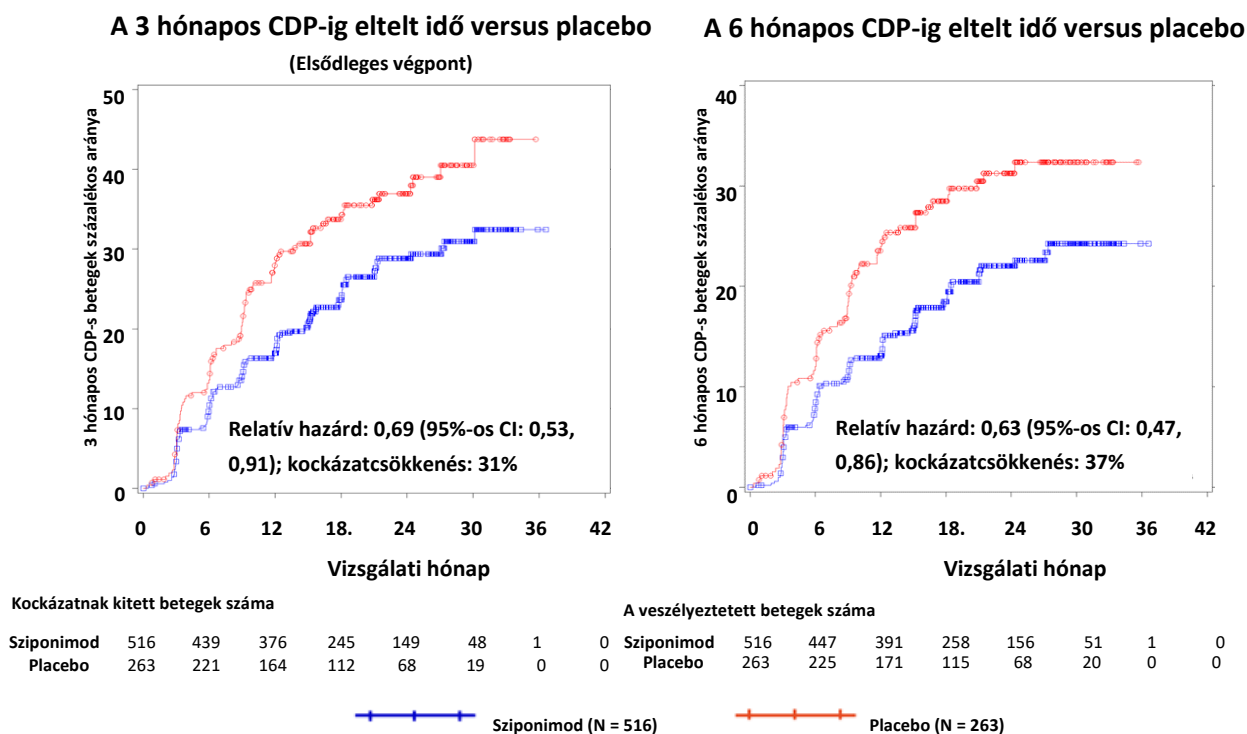
Végpontok	A2304 (EXPAND)	
	Sziponimod 2 mg (n = 1099)	Placebo (n = 546)
Klinikai végpont		
Elsődleges hatásossági végpont: Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 3 hónapos, megerősített, funkcióromlással járó progresszió észlelhető (elsődleges végpont)	26,3%	31,7%
Kockázatsökkenés ¹	21% (p = 0,0134)	
Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 3 hónapos, igazolt 20%-os emelkedés észlelhető a mért időre megtett, 25 láb távolságon végzett séta tesztben	39,7%	41,4%
Kockázatsökkenés ¹	6% (p = 0,4398)	
Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 6 hónapos, megerősített, funkcióromlással járó progresszió észlelhető	19,9%	25,5%
Kockázatsökkenés ¹	26% [(p = 0,0058)] ⁶	
Évenkénti relapszus ráta (ARR)	0,071	0,152
Kockázatsökkenés ²	55% [(p < 0,0001)] ⁶	
MR végpontok		
A T2 lézió térfogatában a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változás (mm ³) ³	+ 184 mm ³	+ 879 mm ³
A T2 lézió térfogatának változásában mutatkozó különbség	-695 mm ³ (p < 0,0001) ⁷	
Az agytérfogatban bekövetkező százalékos változás a kiindulási értékhez képest (95%-os CI) ³	-0,497%	-0,649%
Az agytérfogatban bekövetkező százalékos változásban mutatkozó különbség	0,152% [(p = 0,0002)] ⁶	
A Gd-dúsulást mutató, súlyozott lézióik átlagos, kumulatív száma (95%-os CI) ⁴	0,081	0,596
Aránycsökkenés	86% [(p < 0,0001)] ⁶	
Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a Symbol Digit Modality Test 4 ponttal rosszabbodott ⁵	16,0%	20,9%
Kockázatsökkenés ¹	25% [(p = 0,0163)] ⁶	
¹ A progresszióig eltelt idő Cox-féle modellezéséből ² A recurrens események modelljéből ³ 12 hónap és 24 hónap alatti átlag ⁴ Legfeljebb 24 hónap ⁵ Megerősítve a 6. hónapban ⁶ [A végpontokra vonatkozó névleges p-érték nem szerepel a hierarchikus vizsgálatban és nem korrigálták multipllicitásra] ⁷ Nem megerősítő p-érték; a hierarchikus vizsgálati eljárást a végpont elérése előtt megszüntették		

A vizsgálat eredményei a sziponimod mellett a 3 és 6 hónapos, megerősített, funkcióromlással járó progresszió egy változó, de konzisztens kockázatcsökkenését mutatták a placebohoz képest a nemi hovatartozás, az életkor, a vizsgálat előtti relapszus-aktivitás, a kiindulási MR-n lévő betegségaktivitás, a betegség időtartama és a vizsgálat megkezdésekor észlelt mozgáskorlátozottsági szint alapján meghatározott alcsoportokban.

Az aktív betegséggel érintett (meghatározása: azok a betegek, akiknél a vizsgálat előtti 2 év során relapszus következett be és/vagy akiknél a kiinduláskor Gd-dúsulást mutató T1-lézió van jelen) betegek alcsoportjában (n = 779) a kiindulási jellemzők hasonlóak voltak a teljes populációhoz. A medián életkor 47 év, a betegség medián időtartama 15 év, a medián EDSS pontszám kiindulási értéke pedig 6,0 volt.

A 3 hónapos és a 6 hónapos CDP szignifikánsan később alakult ki a sziponimoddal kezelt, aktív betegséggel érintett betegeknél: a kialakulásig eltelt idő sorrendben 31%-kal (kockázatarány [HR]: 0,69; 95%-os CI: 0,53, 0,91) és 37%-kal (HR: 0,63; 95%-os CI: 0,47, 0,86) hosszabb volt, mint placebo mellett. Az ARR (megerősített relapszusok) 46%-kal csökkent a placebohoz képest (ARR arány: 0,54; 95%-os CI: 0,39, 0,77). A Gd-dúsulást mutató T1-súlyozott léziók összesített számában mutatkozó csökkenés viszonylagos aránya 24 hónap alatt 85% volt (arányhányados: 0,155; 95%-os CI: 0,104, 0,231) placebóval összehasonlítva. A T2-lézió térfogatváltozásának és az agy százalékban kifejezett térfogatváltozásának (a 12. és a 24. hónap átlaga) változása placebóval összehasonlítva -1163 mm³ (95%-os CI: -1484, -843 mm³) és 0,141% (95%-os CI: 0,020, 0,261%) volt.

2. ábra 3 és 6 hónapos CDP a betegeknél, az EDSS Kaplan–Meier-féle görbéje alapján – Aktív szekunder progresszív sclerosis multiplexes alcsoport (teljes analízis halmaz, A2304 vizsgálat)



A betegségaktivitás jeleivel és tüneteivel nem érintett (meghatározása: azok a betegek, akiknél a vizsgálat előtti 2 év során nem következett be relapszus és akiknél a kiinduláskor nincs jelen Gd-dúsulást mutató T1-lézió) betegek alcsoportjában (n = 827) a 3 hónapos és a 6 hónapos CDP-re kifejtett hatás csekély volt (a kockázatcsökkenés 7% illetve 13% volt).

Az A2304 (EXPAND) vizsgálat *post hoc* elemzésében igazolták, hogy sziponimod alkalmazásakor később progrediált az EDSS értéke $\geq 7,0$ pontra (ez fennmaradt a vizsgálat végéig, vagyis mindaddig, amíg a betegnek nem kellett kerekesszéket használnia), aminek eredményeként a kockázat 38%-kal csökkent (HR a Cox-féle modell alapján: 0,62; 95%-os CI: 0,41, 0,92). A 24. hónapban EDSS $\geq 7,0$ pontértékre progrediált betegek Kaplan–Meier-féle becsléssel megállapított százalékos aránya 6,97% volt a sziponimod-csoportban, míg 8,72% volt a placebocsoportban. Az aktív SPMS-sel érintett betegek alcsoportjában a kockázatsökkenés mértéke 51% volt (HR: 0,49; 95%-os CI: 0,27, 0,90), a 24. hónapra vonatkozó Kaplan–Meier-féle becsléssel megállapított százalékos arány pedig 6,51% volt a sziponimod-csoportban, és 8,69% volt a placebocsoportban. Mivel ezek feltáró jellegű eredmények voltak, értelmezésük során kellő körültekintés szükséges.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a sziponimod vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a sclerosis multiplex kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A sziponimod többszöri *per os* alkalmazását követően a maximális plazmakoncentrációk (C_{max}) eléréséig szükséges idő (t_{max}) körülbelül 4 óra (szélső értékek: 2–12 óra). A sziponimod nagymértékben felszívódik ($\geq 70\%$, a vizeletben kiválasztódott radioaktivitás mennyisége és a székletben lévő metabolitok mennyisége alapján, a végtelenre extrapolálva). A sziponimod abszolút orális biohasznosulása megközelítőleg 84%. A 10 napon át, naponta egyszer adott 2 mg sziponimod esetén 30,4 ng/ml-es átlagos C_{max} -ot és 558 óra*ng/ml-es AUC_{tau} -t figyeltek meg a 10. napon. A dinamikus egyensúlyi állapot a sziponimod többszöri, napi egyszeri alkalmazás mellett megközelítőleg 6 nap után került elérésre.

Noha a t_{max} egyszeri adagolás után 8 órára módosult, a tápláléknak nem volt hatása a sziponimod szisztémás expozíciójára (C_{max} és AUC), ezért a sziponimod étkezésektől függetlenül is bevehető (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A sziponimod a test szöveteiben 124 literes, közepes mértékű átlagos eloszlási térfogattal oszlik el. Embereknél a plazmában található sziponimod-frakció 68%. A sziponimod könnyen átjut a vér-agy gáton. A sziponimod fehérjekötődése egészséges alanyoknál és májkárosodásban vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél $> 99,9\%$.

Biotranszformáció

A sziponimod nagymértékben metabolizálódik, elsősorban a citokróm P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%), és kisebb mértékben a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%) által.

A fő M3 és M17 metabolitok farmakológiai aktivitása embereknél várhatóan nem járul hozzá a klinikai hatáshoz és a sziponimod biztonságosságához.

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a sziponimod és annak fő szisztémás metabolitjai, az M3 és az M17 nem mutatnak semmilyen klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatási potenciált a napi egyszeri 2 mg-os terápiás dózis mellett egyetlen, vizsgált CYP-enzimmel és transzporterrel sem, és nem teszik szükségessé a klinikai vizsgálatot.

A CYP2C9 egy polimorf enzim, és a genotípus befolyásolja a két oxidatív metabolikus útvonal részleges közreműködését a teljes eliminációban. Az élettani alapú farmakokinetikai modellezés a CYP3A4 útvonalak eltérő, CYP2C9-genotípusfüggő gátlását és indukcióját jelzi. Csökkent CYP2C9 metabolikus aktivitás mellett a megfelelő genotípusoknál a CYP3A4 enzimek sziponimod-expozícióra gyakorolt, kifejezettebb hatása várható (lásd 4.5 pont).

Elimináció

A sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél a becslések szerint a látszólagos szisztémás clearance (CL/F) 3,11 l/óra. A sziponimod látszólagos átlagos eliminációs felezési ideje megközelítőleg 30 óra.

A sziponimod a szisztémás keringésből főként metabolizmus és az azt követő biliaris/faecalis excretio útján eliminálódik. Változatlan sziponimodot nem mutattak ki a vizeletben.

Linearitás

A többszöri, napi egyszeri 0,3 mg – 20 mg-os sziponimod dózisok után a sziponimod-koncentráció látszólag a dózissal arányos módon növekszik.

Napi egyszeri adagolás mellett a dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációk megközelítőleg 6 nap után kerülnek elérésre, és a dinamikus egyensúlyi állapotú szintek körülbelül 2–3-szor magasabbak, mint a kezdő dózis után. A dózisémeléses adagolási rendet arra használják, hogy 6 nap után elérésre kerüljön a klinikai terápiás dózis, ami 2 mg sziponimod, és 4 további adagolási nap szükséges a dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentráció eléréséhez.

Különleges csoportok vagy populációk jellemzői

CYP2C9-genotípus

A CYP2C9 genotípus befolyásolja a sziponimod látszólagos clearance-ét. Két populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a CYP2C9*1*1 és a *1*2 genotípusú betegek extenzív metabolizálóként, a *2*2 és a *1*3 genotípusú betegek intermedier metabolizálóként, és a *2*3 és a *3*3 genotípusú betegek gyenge metabolizálóként viselkednek. A CYP2C9*1*1 genotípusú betegekhez képest a CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 és a *3*3 genotípusú betegeknél sorrendben 20%-kal, 35-38%-kal, 45-48%-kal és 74%-kal kisebbek a látszólagos clearance-értékek. Ezért a sziponimod-expozíció sorrendben 25%-kal, 61%-kal, 91%-kal és 284%-kal magasabb a CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 és *3*3 genotípusú betegeknél, a *1*1 genotípusú betegekhez képest (lásd 4. táblázat) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A CYP2C9-nek további, kevésbé gyakrabban előforduló polimorfizmusai is léteznek. A sziponimod farmakokinetikáját nem tanulmányozták e tekintetben. Néhány polimorfizmus, például az *5, a *6, a *8 és a *11 az enzim működésének csökkenésével vagy megszűnésével társul. Becslések szerint a CYP2C9 *5, *6, *8 és *11 alléljainak összesített gyakorisága körülbelül 10% az afrikai felmenőkkel rendelkezőknél, 2% a spanyol-amerikai/hispán etnikumban, míg <0,4% a fehér bőrűeknél és az ázsiaiaknál.

4. táblázat A CYP2C9 genotípus sziponimod CL/F-re és szisztémás expozícióra gyakorolt hatása

CYP2C9-genotípus	Gyakoriság fehér bőrűeknél	Becsült CL/F(l/óra)	A CYP2C9*1*1 CL/F %-a	% expozíció-növekedés versus CYP2C9*1*1
Extenzív metabolizálók				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Intermediér metabolizálók				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Gyenge metabolizálók				
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

Idősek

Populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó eredmények arra utalnak, hogy idős (65 éves és idősebb) betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. Nem voltak be 61 évesnél idősebb betegeket a klinikai vizsgálatokba. A sziponimodot elővigyázatossággal kell alkalmazni időseknél (lásd 4.2 pont).

Nemi hovatartozás

Populációs farmakokinetikai eredmények alapján nem szükséges a nemi hovatartozás alapján módosítani az adagot.

Rassz/etnikai hovatartozás

Az egyszeri adag farmakokinetikai paraméterei között nem volt különbség a japán és a fehér bőrű egészséges vizsgálati alanyoknál, ami az etnikai szenzitivitás hiányát jelzi a sziponimod farmakokinetikai tulajdonságai esetén.

Vesekárosodás

Az enyhe, közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a sziponimod dózis módosítása nem szükséges. A sziponimod átlagos felezési ideje és C_{max} -a (teljes és nem kötött) hasonló volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél és az egészséges vizsgálati alanyoknál. A teljes és a nem kötött AUC-k csak kismértékben voltak magasabbak (23%–33%-kal), mint az egészséges vizsgálati alanyoknál. A végstádiumú vesebetegségnek vagy a haemodialysisnek a sziponimod farmakokinetikájára gyakorolt hatásait nem vizsgálták. A sziponimod magas plazmafehérje kötődése (> 99,9%) miatt a haemodialysis várhatóan nem változtatja meg a teljes és a nem kötött sziponimod-koncentrációkat, és ezeknek a megfontolásoknak az alapján dózismódosításra nem kell számítani.

Májkárosodás

A sziponimod nem alkalmazható súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont). Az enyhe vagy közepes májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a sziponimod dózisának a módosítása. Az egyszeri 0,25 mg-os vizsgált dózis esetén a nem kötött sziponimod farmakokinetikai AUC sorrendben 15%-kal és 50%-kal magasabb a közep és a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mint az egészséges vizsgálati alanyoknál. A sziponimod átlagos felezési ideje májkárosodásban változatlan volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban egereknél, patkányoknál és majmokban a sziponimod jelentősen befolyásolta a nyirokrendszert (lymphopenia, nyirokatrófia és csökkent antitestválasz), ami konzisztens az S1P1-receptorokon megvalósuló elsődleges farmakológiai profiljával (lásd 5.1 pont).

Az állatfajok közül dóziskorlátozó toxicitás volt a nephrotoxicitás az egereknél, a testtömeg-növekedés a patkányoknál, és a központi idegrendszeri és gastrointestinalis mellékhatások a majmokban. A toxicitás fő célszervei közé tartozott rágszalóknál a tüdő, a máj, a pajzsmirigy, a vese és az uterus/vagina. Majmokban az izmokra és a bőrre gyakorolt hatásokat is megfigyeltek. Ezek a toxikus hatások a sziponimod több mint 30-szor magasabb szisztémás szintjei mellett alakultak ki, mint amilyet az AUC szerinti humán expozíció napi 2 mg-os fenntartó dózis mellett létrehoz.

A sziponimodnak nem mutatkozott fototoxicus vagy gyógyszerfüggőségi potenciálja, és nem bizonyult genotoxikusnak *in vitro* és *in vivo*.

Karcinogenitás

A karcinogenitás vizsgálataiban a sziponimod lymphomát, haemangiómát és haemangiosarcomát indukált egereknél, míg hím patkányoknál follicularis adenomát és pajzsmirigy-carcinomát azonosítottak. Ezeket a daganateredményeket vagy egére specifikusnak tekintették, vagy a máj metabolikus alkalmazkodásának tulajdonították patkányoknál – amely különösen érzékeny faj –, az emberi jelentőség kétséges.

Fertilitás és reprodukció toxicitás

A legmagasabb vizsgált dózison a sziponimod nem befolyásolta a hím és a nőstény patkányok fertilitását, ami a napi 2 mg-os adag melletti humán szisztémás expozíció (AUC) alapján egy megközelítőleg 19-szeres biztonságossági határt jelent.

Ismert, hogy a sziponimod által érintett receptor (szfingozin 1-foszfátreceptor) az embryogenesis alatt részt vesz az érzékelésben.

Az embryofetalis fejlődés patkányokkal és nyulakkal végzett vizsgálataiban a sziponimod embriotoxikus hatásokat fejtett ki anyai toxicitás nélkül. Mindkét fajban emelkedett a prenatális mortalitás. Míg patkányoknál nagyobb számban figyeltek meg külsőleges, csontrendszeri és zsigeri fejlődési zavarokkal (pl. szájpadhasadék és nem megfelelő alakú kulcscsont, cardiomegalia és oedema) érintett embriókat, a nyulak embrióinál elsősorban csontrendszeri és zsigeri elváltozásokat tapasztaltak.

A prenatális és postnatalis fejlődés patkányokkal végzett vizsgálatában megnőtt az elhalt (halva született vagy a születés utáni 4. nap előtt holtan talált) és a fejlődési zavarral érintett ivadékok száma (urogenitalis fejlődési zavarral és/vagy csökkent anogenitalis távolsággal érintett hím ivadékok; mindkét nembeli ivadékoknál előfordult oedema, duzzadt, puha koponya, vagy a hátsó végtagok elhajlása).

Az embryofetalis (patkányok és nyulak) és pre-/postnatalis (patkányok) fejlődésre vonatkozó NOAEL-ekhez tartozó expozíciós szintek (AUC) elmaradtak a napi 2 mg-os dózissal elérhető humán szisztémás expozíciótól (AUC), következésképpen nincs biztonságossági határérték.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mayzent 0,25 mg filmtabletta

Tabletta mag

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Glicerín-dibehenát
Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid

Tabletta bevonat

Poli(vinil-alkohol)
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)
Talkum
Szójalecitin
Xantán gumi

Mayzent 1 mg filmtabletta

Tablettamag

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Glicerín dibehenát
Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid

Tabletta bevonat

Poli(vinil-alkohol)
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)
Talkum
Szójalecitin
Xantán gumi

Mayzent 2 mg filmtabletta

Tabletta mag

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Glicerín-dibehenát
Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid

Tabletta bevonat

Poli(vinil-alkohol)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)
Talkum
Szójalecitin
Xantán gumi

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Mayzent 0,25 mg filmtabletta

12 filmtablettát tartalmazó titrálócsomag, PA/alu/PVC/alu buborékcsomagolásban, papír tárcában.
84 vagy 120 filmtablettát tartalmazó kiszerelés, PA/alu/PVC/alu buborékcsomagolásban.

Mayzent 1 mg filmtabletta

28 vagy 98 filmtablettát tartalmazó kiszerelés, PA/alu/PVC/alu buborékcsomagolásban.

Mayzent 2 mg filmtabletta

14, 28 vagy 98 filmtablettát tartalmazó kiszerelés, PA/alu/PVC/alu buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Mayzent 0,25 mg filmtabletta

EU/1/19/1414/001

EU/1/19/1414/002

EU/1/19/1414/004

Mayzent 1 mg filmtabletta

EU/1/19/1414/007

EU/1/19/1414/008

Mayzent 2 mg filmtabletta

EU/1/19/1414/003

EU/1/19/1414/005

EU/1/19/1414/006

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2020. január 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Mayzent első forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal (National Competent Authority, NCA) az oktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs csatornát, a terjesztés módját vagy a program bármely egyéb aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy azokban a tagállamokban (Member State, MS), amelyekben a Mayzent forgalomba kerül, a Mayzent alkalmazását elrendelni szándékozó összes orvos kapjon frissített Orvosi Oktatócsomagot, amely a következőkből áll:

- Alkalmazási előírás;
- A Mayzent rendelése előtt ellenőrizendő orvosi ellenőrzőlista;
- Betegek/gondozók számára készült útmutató, amelyet minden betegnek meg kell kapnia;
- Terhességi emlékeztető kártya fogamzóképes nők számára.

Orvosi ellenőrzőlista:

Az orvosi ellenőrzőlista a következő kulcsfontosságú üzeneteket tartalmazza:

- Lehetséges hosszú távú biztonságossági következmények gyenge CYP2C9-metabolizálók esetében:
 - Végezzen a CYP2C9-re irányuló genotipizálást a kezelés megkezdése előtt a sziponimod fenntartó dózisának meghatározásához. A vizsgálathoz DNS-minta szükséges vérből vagy nyálból (szájnyálkahártya-kenetből). A vizsgálat a CYP2C9 két variáns alléljét azonosítja: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) és CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Mindkettő egyetlen nukleotidot érintő polimorfizmus. Ez a genotipizálás végrehajtható Sanger-szekvenálással vagy PCR-on alapuló próbával. További felvilágosításért, kérjük forduljon a helyi laboratóriumhoz.
 - Ne írjon fel sziponimodot CYP2C9*3*3-homozigóta betegeknek.
 - A fenntartó dózist módosítsa 1 mg-ra CYP2C9*2*3 vagy *1*3 genotípusú betegeknél.
- Bradyarrhythmia (beleértve a vezetési zavarokat) a kezelés megkezdése során:
 - A kezelést egy legalább 5 napig tartó titrálócsomaggal kezdje meg. A kezelést 0,25 mg-mal indítsa az 1. napon, majd a 6. napon a CYP2C9-metabolizáló státusz alapján felemelje 2 mg vagy 1 mg fenntartó dózusra.
 - Ha a kezelés első 6 napja során az egyik napon kimarad egy titrálóadag, újra kell kezdeni a kezelést egy új titrálócsomaggal.
 - Amennyiben a fenntartó dózis 4 vagy több egymást követő napi adagon át megszakad, újra kell kezdeni a kezelést egy új titrálócsomaggal.
 - Monitorozási követelmények a kezelés megkezdésekor:
A kezelés megkezdése előtt:
 - Vizsgálja meg az életfunkciókat és végezzen kiindulási EKG-t a sziponimod első adagja előtt sinus bradycardiában (szívfrekvencia [HR] <55 szívverés/perc), az anamnézisében szereplő első- vagy másodfokú [Mobitz I. típusú] AV blokkal érintett, vagy az anamnézisben szereplő myocardialis infarctussal vagy szívelégtelenséggel érintett (NYHA I. és II. stádiumú) betegeknél.
Az első adagot követő 6 órában:
 - A sziponimod első dózisa után 6 órán át tartsa megfigyelés alatt a sinus bradycardiában (szívfrekvencia <55 szívverés/perc) vagy az anamnézisében szereplő első- vagy másodfokú [Mobitz I. típusú] AV blokkal érintett, vagy az anamnézisben szereplő myocardialis infarctussal vagy szívelégtelenséggel érintett (NYHA I. és II. stádiumú) betegeket, nem alakulnak-e ki náluk a bradycardia jelei és tünetei és készítsen EKG-t a 6 órás monitorozási időszak végén.
 - Szükség esetén a sziponimod indukálta szívfrekvencia-csökkenés visszafordítható parenterálisan adott atropinnal vagy izoprenalinnal.

Meghosszabbított megfigyelés (az első adagot követő 6 órán túl):

- Amennyiben 6 óra elteltével a szívfrekvencia az első adag óta a legalacsonyabb, még legalább 2 órán keresztül, a szívfrekvencia emelkedéséig folytassa a monitorozást.
- Hosszabbítsa meg a monitorozást legalább egy éjszakán át egy egészségügyi intézményben és a leletek rendeződéséig azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés megkezdésekor/újrakezdésekor esedékes monitorozás során gyógyszeres beavatkozásra volt szükség. Az első adagot követő monitorozást a sziponimod második dózisa után is végezze el.
- Megfelelő kezelést kell kezdeni és a tünetek/leletek rendeződéséig folytatni kell a megfigyelést, amennyiben a következő eseményeket észlelik:
 - a. Újonnan megjelenő harmadfokú AV blokk bármikor
 - b. Ha az adagolást követően 6 órával az EKG-n a következő látható: Újonnan megjelenő másodfokú vagy magasabb fokú AV-blokk vagy legalább 500 msec-os QTc

Ha gyógyszeres kezelés szükséges, folytatni kell a monitorozást az éjszaka során, majd meg kell ismételni a 6 órás monitorozást a második adagot követően.

• A Mayzent ellenjavallott:

- Olyan a betegeknél, akiknek a kórelőzményében az előző 6 hónapban myocardialis infarctus, instabil angina pectoris, stroke/tranziens ischaemiás attack (TIA), dekompenzált szívelégtelenség (amely kórházi kezelést igényel) vagy New York Heart Association (NYHA) III./IV. stádiumú szívelégtelenség szerepel.
- Olyan betegeknél, akiknek az anamnézisben másodfokú Mobitz II típusú atrioventricularis (AV) blokk, harmadfokú AV blokk, sinoatrialis blokk vagy sick sinus szindróma szerepel, amennyiben nem hordanak szívritmusszabályozót.

• A Mayzent nem javasolt:

- Olyan betegeknél, akik az alábbi állapotokkal érintettek. Ezeknél a betegeknél csak akkor szabad fontolóra venni a sziponimod-kezelést, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat, a megfelelő monitorozás meghatározása érdekében pedig kardiológussal kell konzultálni. Javasolt a monitorozást legalább egy éjszakára kiterjeszteni.
 - Több mint 500 msec-os QTc-megnyúlás
 - Súlyos, nem kezelt alvási apnoe
 - Tünetekkel járó bradycardia a kórelőzményben
 - Recurrens syncope a kórelőzményben
 - Nem beállított hypertonia
 - Az Ia osztályba (pl. kinidin, prokainamid) vagy a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerek, kalciumcsatorna-gátlók (például verapamil, diltiazem) és egyéb, a szívfrekvenciát ismerten csökkentő gyógyszerekkel (pl. ivabradin vagy digoxin) végzett egyidejű kezelés

- Fertőzés, beleértve a varicella zoster reaktiválódását, egyéb vírusfertőzések reaktiválódását, a PML-t és egyéb ritka opportunista fertőzéseket:
 - Sziponimoddal kezelt betegeknél magasabb a fertőzések, köztük súlyos fertőzések kockázata.
 - A kezelés megkezdése előtt álljon rendelkezésre a közelmúltban (azaz 6 hónapon belül vagy az előző terápia abbahagyása után) készített teljes vérkép (complete blood count, CBC). A teljes vérkép ellenőrzése 3–4 hónappal a kezelés megkezdése után, azt követően pedig legalább évente, valamint fertőzés jelei esetén is javasolt. Ha az abszolút limfocitaszám igazoltan $<0,2 \times 10^9/l$, a dózist 1 mg-ra kell csökkenteni, ugyanis klinikai vizsgálatokban csökkentették a sziponimod dózisát azoknál a betegeknél, akiknek az abszolút limfocitaszáma $<0,2 \times 10^9/l$ volt. A már 1 mg sziponimodot kapó betegeknél igazoltan $0,2 \times 10^9/l$ alatti limfocitaszám esetén meg kell szakítani a sziponimod-kezelést addig, amíg a limfocitaszám el nem éri a $0,6 \times 10^9/l$ értéket; ekkor fontolóra lehet venni a sziponimod alkalmazásának ismételt megkezdését.
 - A sziponimod adásának megkezdése előtt végezzen a varicella zoster vírus (VZV) elleni antitestekre irányuló vizsgálatot azoknál a betegeknél, akiknél nem szerepel orvos által megerősített varicella a kórelőzményben, vagy hiányzik a VZV elleni, dokumentált teljes oltási sorozat. Negatív vizsgálati eredmény esetén vakcinálás javasolt és a sziponimod-kezelést 1 hónapig el kell halasztani, hogy a vakcinálás hatása teljesen kialakulhasson.
 - A sziponimod ellenjavallott immundeficiencia szindrómás betegeknél.
 - A sziponimod ellenjavallott olyan betegeknél, akiknek az anamnézisben progresszív multifocalis leukoencephalopathia vagy *Cryptococcus* okozta meningitis szerepel.
 - Ne kezdjen sziponimod-kezelést súlyos aktív fertőzésben szenvedő betegeknél, amíg a fertőzés el nem múlik.
 - Az additív immunrendszeri hatások kockázata miatt a daganatellenes, az immunmoduláló vagy az immunszuppresszív terápiákat (a kortikoszteroidokat is beleértve) kellő körültekintéssel kell egyidejűleg beadni.
 - A betegeket utasítani kell, hogy a sziponimod-kezelés alatt és azt követően legfeljebb egy hónapig azonnal jelentsék kezelőorvosuknak a fertőzésekre utaló jeleket és tüneteket.
 - A sziponimod-kezelés közben és után szorosan monitorozni kell a betegeket, nem alakulnak-e ki náluk fertőzésekre utaló jelek és tünetek.
 - Azonnali diagnosztikai kivizsgálást kell végezni azoknál a betegeknél, akiknél encephalitisnek, meningitisnek vagy meningoencephalitisnek megfigyelhető tünetek és jelek alakulnak ki; a sziponimod-kezelést ezek kizárásáig fel kell függeszteni, fertőzés diagnózisa esetén pedig megfelelő kezelést kell kezdeni.
 - A sziponimod-kezelés során előfordultak herpesvírus okozta fertőzések (köztük varicella zoster vírusok okozta meningitis vagy meningoencephalitis) esetei. Ezek bármikor bekövetkezhetnek a kezelés ideje alatt.
 - A sziponimod mellett *Cryptococcus* okozta meningitis (CM) eseteiről számoltak be.
 - A szfingozin-1-foszfát- (S1P) receptormodulátorok– beleértve a sziponimodot – és a sclerosis multiplex egyéb terápiái esetében progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML) eseteiről számoltak be. A kezelőorvosoknak fokozottan figyelniük kell a progresszív multifocalis leukoencephalopathiára utaló klinikai tünetekre vagy MR vizsgálati leletekre. PML gyanúja esetén a sziponimod-kezelést a PML kizárásáig fel kell függeszteni. Ha a PML megerősítésre kerül, a sziponimod-kezelést abba kell hagyni.

- Macula oedema:
 - A kezelés megkezdése előtt és a követő értékelések során szemészeti vizsgálatot kell végezni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében diabetes mellitus, uveitis vagy a háttérben lévő/egyidejűleg fennálló retinabetegség szerepel.
 - Javasolt a sziponimod-kezelés megkezdése után 3-4 hónappal szemészeti vizsgálatot végezni.
 - Hívja fel a beteg figyelmét arra, hogy jelentse a látászavarokat, bármikor is alakulnak ki a sziponimod-terápia alatt.
 - Ne kezdjen sziponimod-terápiát macula oedemás betegeknél mindaddig, amíg nem rendeződik ez az állapot.

- Reproduktív toxicitás:
 - A sziponimod ellenjavallott terhesség során és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatáson fogamzásgátlást. Hívja fel a nők figyelmét arra, hogy a magzatot veszélyeztető súlyos kockázat lehetősége áll fenn akkor, ha a sziponimodot terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg teherbe esik a készítmény szedése alatt.
 - Rendelkezésre kell állnia negatív terhesség-eredménynek a kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nőknél.
 - A fogamzóképes nőket fel kell világosítani a kezelés megkezdése előtt, valamint utána is rendszeresen a sziponimod magzatra gyakorolt súlyos kockázatáról, amihez segítséget nyújt a terhesség-specifikus beteglelkészítő kártya.
 - A fogamzóképes nőknek a kezelés során és a sziponimod-kezelés abbahagyását követően még legalább 10 napig hatáson fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.
 - A sziponimod alkalmazását legalább 10 nappal a tervezett teherbe esés előtt le kell állítani. A sziponimod terhesség tervezése miatti leállítás esetén gondolni kell a betegségaktivitás kiújulásának lehetőségére.
 - Nem várt terhesség esetén nyújtson tanácsadást a betegnek.
 - Amennyiben egy nő teherbe esik a sziponimod-kezelése során, abba kell hagyni a kezelést. Fel kell hívni a terhes nők figyelmét a magzatot veszélyeztető potenciális súlyos kockázatokra, valamint ultrahangvizsgálatokat kell végezni.
 - Amennyiben a kezelés során, vagy pedig a sziponimod-kezelés abbahagyása után 10 napon belül teherbe esik a beteg, kérjük, jelentse be ezt a Novartisnak a(z) [illessze be a helyi telefonszámot] telefonszámon vagy a(z) [illessze be az URL-t] honlapon, függetlenül attól, hogy tapasztalt-e nemkívánatos kimeneteleket.
 - A Novartis elindította a PRIM nevű (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring), a terhesség kimenetelére gyakorolt hatásait intenzíven monitorozó programját. Ez a regiszter a sziponimoddal közvetlenül a terhesség előtt, vagy a terhesség során érintkező betegek terhességeivel kapcsolatos információk, illetve a csecsemők a szülés utáni 12 hónap alatti kimeneteleinek megerősített követési mechanizmusain alapszik.

- További emlékeztetők:
 - Végezzen májfunkció-vizsgálatokat a sziponimod-kezelés megkezdése előtt. Amennyiben a betegnél a sziponimod-kezelés során májműködési zavarra utaló tünetek alakulnak ki, kérjen májenzimvizsgálatot. Hagyja abba a kezelést, ha jelentős májkárosodás igazolódik. A sziponimod ellenjavallt súlyos májkárosodás (Child–Pugh C stádium) esetén.
 - A sziponimod-kezelés során figyeljen oda a bőrdaganatokra. Vizsgálja meg a bőrt a kezelés megkezdése előtt, valamint azt követően – klinikai megítélés szerint – 6-12 havonta. A bőr gondos vizsgálatát hosszabb időtartamú kezelés esetén is folytatni kell. Ha gyanús elváltozásokat észlel, utalja be a beteget bőrgyógyászhoz. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy fényvédelem nélkül kerüljék a napsugárzást. Ezek a betegek nem kaphatnak egyidejűleg UV-B-sugárzással végzett fototerápiát vagy PUVA-fotokemoterápiát. A sziponimod ellenjavallt aktív malignus megbetegedések esetén.
 - Ha a beteg váratlan idegrendszeri vagy pszichiátriai tüneteket / jeleket vagy felgyorsult neurológiai romlást tapasztal, haladéktalanul teljes fizikai és neurológiai vizsgálatot kell kezdeményezni, és mérlegelni kell az MR-t.
 - Elővigyázatosság szükséges több társbetegséggel vagy előrehaladott betegséggel érintett/rokkant idős betegeknél (ugyanis magasabb lehet például a fertőzések, bradyarrhythmias események kockázata a kezelés megkezdése során).
 - A sziponimod abbahagyása esetén gondolni kell arra, hogy kiújulhat a magas betegségaktivitás.
 - A betegek kapják meg az Útmutató betegeknél/gondozóknak c. dokumentumot, a fogamzóképes nők pedig kapják meg a Terhességi emlékeztető kártyát.
 - Ismerje a Mayzent alkalmazási előírását.

Útmutató betegeknél/gondozóknak:

Az Útmutató betegeknél/gondozóknak a következő kulcsfontosságú üzeneteket tartalmazza:

- Mi a Mayzent és hogyan fejt ki a hatását.
- Mi a sclerosis multiplex.
- Felszólítás arra, hogy a beteg olvassa el figyelmesen a betegtájékoztatót a kezelés megkezdése előtt, és tartsa meg a betegtájékoztatót, ha a kezelés során ismét szüksége lenne rá.
- A mellékhatások jelentésének fontossága.
- A kezelés megkezdése előtt DNS-mintát vesznek vérből vagy nyálból (szájnyalvákahártya-kenettel) a CYP2C9-genotípus meghatározásához, ami a sziponimod megfelelő adagolásának megállapítását segíti. Bizonyos esetekben a beteg nem kaphat sziponimod-kezelést a CYP2C9-genotípusa miatt.
- A betegnek a sziponimod-kezelés megkezdése előtt 1 hónappal be kell adni a bárányhimlő elleni védőoltást, amennyiben a beteg nincs védve a vírus ellen.
- A sziponimod nem javasolt szívbetegknél vagy olyan betegeknél, akik a szívfrekvenciát ismertén csökkentő gyógyszereket szednek egyidejűleg. A beteg minden kezelőorvosának mondja el, hogy sziponimoddal kezelik.
- Bizonyos szívproblémákkal küzdő betegek esetében a sziponimod-kezelés megkezdése előtt EKG-ra lesz szükség. 6 órás klinikai megfigyelés (beleértve az EKG-monitorozást) szükséges a sziponimod 1. napi első adagját követően, amennyiben a betegnek szívproblémái vannak. Tájékoztató arról, hogy a monitorozás éjszakára való meghosszabbítása is szükséges lehet, ha a beteg tüneteket tapasztal az első 6 óra során.
- A beteg azonnal jelentse az alacsony szívfrekvenciára utaló tüneteket (például szédülés, vertigo, hányinger vagy szívdobogásérzés) a sziponimod első dózisa után és a titrálási időszak alatt.
- A kezelés megkezdése előtt a betegnek a közelmúltban végzett teljes vérkép vizsgálattal kell rendelkeznie. A teljes vérkép ellenőrzése 3–4 hónappal a kezelés megkezdése után, azt követően pedig legalább évente, valamint fertőzés jelei esetén is javasolt.

- A fertőzés jeleit és tüneteit – a következőket is beleértve – haladéktalanul be kell jelenteni a gyógyszer felíró orvosnak a sziponimod-kezelés ideje alatt és a kezelés után még egy hónapig:
 - Fejfájás, amelyet a nyak merevsége, fényérzékenység, láz, influenzaszerű tünetek, hányinger, kiütés, övsömör és/vagy zavartság vagy görcsrohamok kísérnek (ezek vagy gomba-, vagy vírusfertőzés okozta agyhártyagyulladás és/vagy agyvelőgyulladás tüneteinek lehetnek).
 - Tünetek, mint például gyengeség, látásváltozások vagy új/rosszabbodó sclerosis multiplex tünetek (progresszív multifokális leukoencephalopathia [PML] tüneteinek lehetnek).
- A látászavar bármilyen tünetét haladéktalanul jelentse a beteg a gyógyszer felíró orvosnak a sziponimod-kezelés ideje alatt és a kezelés után még egy hónapig.
- A beteg értesítse a kezelőorvost, ha kimaradt egy adag a kezelés első 6 napja során, illetve 4 vagy több egymást követő napon a sziponimod-kezelés megindítása után. Újra kell kezdeni a kezelést egy új titrálócsomaggal.
- A kezelés elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni, majd azt követően rendszeres időközönként a májműködést ellenőrizni kell, ha májműködési zavarra utaló tünetek jelentkeznek.
- A betegeknek minden váratlan idegrendszeri vagy pszichiátriai tünetről /jelről (mint például a súlyos fejfájás hirtelen fellépése, zavartság, rohamok és látásváltozások) vagy gyors neurológiai romlásról értesíteniük kell kezelőorvosukat.
- A sziponimod lehetséges teratogén hatása miatt fogamzóképes korban lévő nőknek:
 - A kezelés megkezdése előtt, majd azután rendszeres felvilágosítást kell kapniuk kezelőorvosuktól a sziponimod magzatra gyakorolt súlyos kockázatáról, valamint arról, hogy a kezelés ellenjavallt terhes nőknek és olyan fogamzóképes nőknek, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást. Ehhez segítséget nyújt a Terhességi emlékeztető kártya.
 - Negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük mielőtt elkezdik a sziponimod-kezelést, melyet rendszeres időközönként ismételni kell.
 - Hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a terhesség – és így a magzatot fenyegető lehetséges kockázat – elkerüléséért a kezelés során és a kezelés abbahagyása után legalább 10 napig.
 - Jelenteniük kell bármilyen (tervezett, vagy nem tervezett) a kezelés során és a kezelés abbahagyása után legalább 10 napon belül bekövetkezett terhességet a felíró orvosnak.
- A betegeket tájékoztatni kell a bőr rosszindulatú daganatos betegségeinek kockázatáról és arról, hogy bőrvizsgálatot kell végezni a kezelés kezdetén, majd azt követően rendszeres időközönként a sziponimod kezelés alatt. Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy fényvédelem nélkül kerüljék a napfénynek kitétséget. Ezenfelül a betegek nem kaphatnak egyidejűleg UV-B-sugárzással végzett fototerápiát vagy PUVA-fotokemoterápiát. A beteg azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha göbök (például gyöngyházfényű göbök), foltok vagy nyílt, hetek alatt sem gyógyuló sebek alakulnak ki a bőrén. A bőrrák tünete lehet például a bőr szövetének rendellenes növekedése vagy elváltozása (például szokatlan anyajegyek), amelynek idővel megváltozik a színe, alakja vagy nagysága.
- A Mayzent-kezelés abbahagyása után a beteg azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a betegsége tünete súlyosbodnak (pl. gyengeség vagy a látást érintő változások), illetve ha bármilyen új tüneteket észlel.
- A sziponimodot felíró orvos elérhetőségei.

Terhességi emlékeztető kártya fogamzóképes nőknek:

A terhesség-specifikus betegemlékeztető kártyának az alábbi fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- A sziponimod ellenjavallt terhes nőknek és olyan fogamzóképes nőknek, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.
- A kezelőorvosok a kezelés megkezdése előtt, valamint utána is rendszeres felvilágosítást nyújtanak a sziponimod teratogén kockázatáról és az ennek minimalizálásához szükséges intézkedésekről.
- A betegeket orvosuk tájékoztatni fogja a hatékony fogamzásgátlás szükségességéről a kezelés alatt, valamint a kezelés megszakítását követően 10 napon keresztül.
- A kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni, és az orvosnak meg kell erősítenie a negatív eredményt. A tesztet alkalmas időközönként meg kell ismételni.
- A betegeknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a sziponimod-kezelés alatt.
- A nőbetegeknek a kezelés során nem szabad teherbe esniük. Ha egy nő terhes lesz vagy teherbe kíván esni, a sziponimod-kezelést meg kell szakítani. A sziponimod-kezelés megszakítását követően legalább 10 napig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni.
- A kezelőorvosok terhesség esetén tanácsadást nyújtanak, valamint értékelik az esetleges terhességek kimenetelét.
- A betegeknek haladéktalanul tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat, ha a sziponimod-kezelés leállítása után sclerosis multiplex betegségük rosszabbodik.
- A terhességek során sziponimod-expozícióban részesülő nőket arra kell biztatni, hogy csatlakozzanak a terhesség kimenetelét monitorozó terhességi expozíciós programhoz (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM).
- Amennyiben a kezelés során, vagy pedig a sziponimod-kezelés abbahagyása után 10 napon belül teherbe esik a beteg, ezt haladéktalanul be kell jelenteni a kezelőorvosnak vagy a Novartisnak az [illessze be a helyi telefonszámot] telefonszámon vagy az [illessze be az URL-t] honlapon, függetlenül attól, hogy tapasztalt-e nemkívánatos kimeneteleket.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mayzent 0,25 mg filmtabletta
sziponimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,25 mg sziponimodot tartalmaz tablettánként (fumársav formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Titrálócsomag
12 filmtabletta
84 filmtabletta
120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1414/001	12 filmtablettát tartalmazó titrálócsomag
EU/1/19/1414/002	120 filmtabletta
EU/1/19/1414/004	84 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Mayzent 0,25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN BELSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ PAPÍR TÁRCA (titrálócsomag, ami 12 darab, 0,25 mg-os filmtablettát tartalmaz)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mayzent 0,25 mg filmtabletta
sziponimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,25 mg sziponimodot tartalmaz filmtablettánként (fumársav formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Titrálócsomag
12 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettákat minden nap ugyanabban az időpontban vegye be!

Kezdés

1. nap
2. nap
3. nap
4. nap
5. nap

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1414/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborékcsoomagolás (84 vagy 120 darab, 0,25 mg-os filmtablettát tartalmazó csomagolások)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mayzent 0,25 mg filmtabletta
sziponimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mayzent 1 mg filmtabletta
sziponimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg sziponimodot tartalmaz filmtablettánként (fumársav formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

28 filmtabletta
98 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Mayzent 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mayzent 1 mg filmtabletta
sziponimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.
H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mayzent 2 mg filmtabletta
sziponimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg sziponimodot tartalmaz filmtablettánként (fumársav formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 filmtabletta
28 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1414/003	28 filmtabletta
EU/1/19/1414/005	14 filmtabletta
EU/1/19/1414/006	98 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Mayzent 2 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mayzent 2 mg filmtabletta
sziponimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.
H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Mayzent 0,25 mg filmtabletta
Mayzent 1 mg filmtabletta
Mayzent 2 mg filmtabletta
sziponimod

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén („Mellékhatások bejelentése”) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Mayzent és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Mayzent szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Mayzent-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Mayzent-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Mayzent és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Mayzent?

A Mayzent sziponimod hatóanyagot tartalmaz. A sziponimod a szfingozin 1-foszfát (S1P)-receptor-modulátoroknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Mayzent?

A Mayzent-et szekunder progresszív szklerózis multiplex (SPMS) kezelésére alkalmazzák aktív betegséggel érintett felnőtteknél. SPMS esetén akkor beszélünk aktív betegségről, ha változatlanul előfordulnak visszaesések (relapszusok) vagy ha MR-vizsgálattal (mágneses rezonancia képalkotással) gyulladásra utaló jelek láthatók.

Hogyan hat a Mayzent?

A Mayzent segít megvédeni a központi idegrendszert a szervezet saját immunrendszere általi támadásoktól. Ezt úgy éri el, hogy:

- hatására bizonyos fehérvérsejtek (az úgynevezett limfociták) kevésbé képesek szabadon mozogni a szervezeten belül, és
- megakadályozza, hogy ezek a sejtek elérjék az agyat és a gerincvelőt.

Ez csökkenti a szekunder progresszív szklerózis multiplex okozta idegkárosodást, és ennek következtében a Mayzent segít lelassítani a betegségaktivitás hatásait (mint például a mozgáskorlátozottság romlása, az agyi léziók súlyosbodása és a visszaesések).

2. Tudnivalók a Mayzent szedése előtt

Ne szedje a Mayzent-et

- Ha allergiás a sziponimodra, a földimogyoróra, a szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha immunhiányos szindrómája van.
- Ha valaha progresszív multifokális leukoencefalopátiája volt.
- Ha aktív rákos megbetegedése van.
- Ha súlyos májproblémái vannak.
- Ha az előző 6 hónapban szívrohama, instabil anginája, agyvérzése vagy bizonyos típusú szívelégtelensége volt.
- Ha a szabálytalan vagy rendellenes szívverés (szívritmuszavar) valamely típusával érintett és nem visel szívritmus-szabályozót.
- Ha a vérvizsgálatok azt mutatják, hogy az Ön szervezete nem tudja megfelelően lebontani ezt a gyógyszert, akkor Önnek nem szabad szednie azt (lásd alább: „A kezelés előtti és alatti vérvizsgálatok”).
- Ha Ön terhes vagy teherbe tudna esni és nem alkalmaz hatásos fogamzásgátlást.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Mayzent szedése **előtt** beszéljen kezelőorvosával:

- ha fertőzése van, vagy ha az Ön immunrendszere nem működik megfelelően (például egy olyan betegség vagy gyógyszer miatt, ami elnyomja az immunrendszert, lásd még „Egyéb gyógyszerek és a Mayzent” részt).
- ha soha nem volt bárányhimlője és nem kapott védőoltást az ellen. Magasabb lehet a szövődmények kockázata, ha Önnél bárányhimlő alakul ki a Mayzent-kezelés alatt. Előfordulhat, hogy a kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa be akarja Önt oltani bárányhimlő ellen.
- ha azt tervezi, hogy valamilyen védőoltást kap. Kezelőorvosa tanácsot fog adni Önnek ezzel kapcsolatban (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Mayzent” részt).
- ha látászavara van vagy volt valaha (különösen a makula ödémának nevezett betegség), vagy szemfertőzése vagy gyulladása van (üvegtest-gyulladás, uveitisz). Előfordulhat, hogy kezelőorvosa szemészeti vizsgálatra fogja küldeni Önt a kezelés elkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen. A Mayzent a sárgafolt (más néven makula, ami a szemnek azon területe, ami lehetővé teszi, hogy formákat, színeket és részleteket lásson) ödémáját okozhatja, ami makula ödéma néven ismert. A makula ödéma kialakulásának nagyobb az esélye, ha már volt korábban ilyen Önnél, vagy ha valaha üvegtest-gyulladása volt (a szem gyulladása).
- ha cukorbeteg. A makula ödéma (lásd fent) kialakulásának az esélye magasabb a cukorbetegéknél.
- ha valaha az alábbi betegségek bármelyikében szenvedett (még akkor is, ha kezelést kap rájuk): súlyos szívbetegség, szabálytalan vagy kóros szívverés (szívritmuszavar), szélütés vagy egyéb, érrendszeri betegség az agyban, lassú szívverés, ájulás, szívritmuszavar (kóros EKG-eredmények jelzik).
- ha súlyos légzésproblémái vannak alvás közben (alvási apnoe).
- ha magas vérnyomása van, amely gyógyszerekkel nem tartható karban. Rendszeresen ellenőrizni kell majd a vérnyomását.
- ha valaha májbetegsége volt. Előfordulhat, hogy a Mayzent felírása előtt kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztet, hogy ellenőrizze az Ön májműködését.
- ha Ön teherbe eshet, ugyanis a terhességben alkalmazott sziponimod károsíthatja a magzatot. A kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa elmondja a kockázatokat és megkéri, hogy végezzen terhességi tesztet annak ellenőrzésére, hogy nem terhes-e. A kezelés során és a kezelés abbahagyása után legfeljebb 10 napig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia (lásd: „Terhesség, szoptatás és termékenység”).

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, akkor a Mayzent szedése **előtt** mondja el kezelőorvosának.

A Mayzent szedése közben figyeljen a következőkre

Ha Önnél az alábbiak bármelyike kialakul a Mayzent szedése során, **azonnal szóljon kezelőorvosának**, mert az súlyos állapot lehet:

- ha fertőzése van. A Mayzent csökkenti a vérben lévő fehérvérsejtek számát. A fehérvérsejtek küzdenek a fertőzések ellen, ezért könnyebben kaphat fertőzéseket, miközben szedi a Mayzent-et (és még akár 3–4 hétig a szedése befejezése után is), melyek súlyosak, akár életveszélyesek is lehetnek.
- ha úgy gondolja, hogy a szklerózis multiplexe súlyosbodik, vagy ha bármilyen új vagy szokatlan tünetet észlel. Progresszív multifokális leukoencefalopátiának (PML) nevezett, ritka agyi fertőzés a szekunder progresszív szklerózis multiplexhez hasonló tüneteket tud okozni. Ez előfordulhat az olyan gyógyszereket szedő betegeknél, mint például a Mayzent, és a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszereknél is.
- ha lázas, influenzaszerű tüneteket érez vagy tarkókööttséggel járó fejfájása, fényérzékenysége, hányingere van vagy zavart. Ezek vírus- vagy gombás fertőzés okozta agyhártyagyulladás és/vagy agyvelőgyulladás tünetei lehetnek (például *Cryptococcus* okozta agyhártyagyulladás).
- ha megváltozik a látása, például ha a látóterének a közepe elhomályosodik, vagy árnyékok vannak benne, ha sötét folt alakul ki a látótere közepén, vagy ha problémája adódik a színek vagy a finom részletek látásával. Ezek a makula ödéma tünetei lehetnek. Előfordulhat, hogy a korai stádiumban semmilyen tünetét nem észleli a makula ödémának, és az részben ugyanolyan látási tüneteket is okozhat, mint egy szklerózis multiplexes roham (látóideg-gyulladás). Előfordulhat, hogy kezelőorvosa szemészeti vizsgálatot végeztet 3–4 hónappal a kezelés elkezdése után, és esetleg később is. Ha a makula ödéma igazolódik, akkor kezelőorvosa a Mayzent-kezelés leállítását javasolhatja.
- ha olyan tünetei vannak, mint például a hirtelen kialakuló, erős fejfájás, zavartság, görcsroham és a látás megváltozása. Ezek a poszterior visszafordítható enkefalopátia szindrómának (PRES) nevezett betegség tünetei lehetnek.
- ha olyan tünetei vannak, mint például a tisztázatlan eredetű hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, a bőr vagy a szemfehérje besárgulása vagy a sötét vizelet. Ezek májbetegség okozta tünetek lehetnek.
- ha göbök (például gyöngyházfényű göbök), foltok vagy nyílt, hetek alatt sem gyógyuló sebek alakulnak ki a bőrén.

Lassú szívverés (bradikardia) és szívritmuszavar

A kezelés első napjai alatt a Mayzent a szívverés lelassulását okozhatja (bradikardia). Előfordulhat, hogy nem érez semmit, illetve szédülést vagy fáradtságot érezhet. A kezelés kezdetén szívverése szabálytalanná válhat. Ha valami arra utal, hogy Önnél magasabb annak a kockázata, hogy ezek a hatások kialakuljanak, akkor kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a kezelés elkezdésekor alaposabban ellenőrzi az Ön állapotát, beutalja először egy kardiológushoz vagy azt választja, hogy nem rendel Önnel Mayzent-kezelést.

A kezelés előtti és alatti vizsgálatok

Az, hogy ez a gyógyszer milyen gyorsan bomlik le (metabolizálódik) a szervezetben, minden betegnél más és más, ezért a különböző embereknek eltérő adagokra van szükségük. A kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa egy vér- vagy nyálvizsgálatot fog végeztetni, ami meghatározza, melyik adagolás a legjobb az Ön számára. Ritkán a vizsgálat eredménye azt mutathatja, hogy Önnek nem szabad Mayzent-et szednie.

- **Vérkép**

A Mayzent-kezelés elvárt hatása az, hogy csökkenti a fehérvérsejtek számát a vérben. Ez rendszerint 3-4 héttel a kezelés abbahagyása után visszatér a normálisra. Ha bármilyen vérvizsgálatot kell végezni Önnél, szóljon kezelőorvosának, hogy Mayzent-et szed. Ha ezt elmulasztja, előfordulhat, hogy kezelőorvosa nem tudja értelmezni a vizsgálat eredményét, valamint lehetséges, hogy bizonyos fajta vérvizsgálatok esetén kezelőorvosának a szokásosnál több vért kell vennie.

A Mayzent-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrzi, hogy elegendő-e a fehérvérsejtek száma az Ön vérében és előfordulhat, hogy ezt az ellenőrzést rendszeresen meg kell ismételni. Ha nincs elegendő fehérvérsejtje, előfordulhat, hogy kezelőorvosának le kell állítania a Mayzent adását, vagy csökkentenie kell az adagját.

A kezelés elkezdése előtt vérvizsgálatot fognak végezni azért is, hogy ellenőrizzék az Ön májműködését.

Bőrrák

A Mayzent-tel kezelt szklerózis multiplexes betegeknél beszámoltak bőrdaganatok kialakulásáról. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha göbök (például gyöngyházfényű göbök), foltok vagy nyílt, hetek alatt sem gyógyuló sebek alakulnak ki a bőrén. A bőrrák tünete lehet például a bőr szövetének rendellenes növekedése vagy elváltozása (például szokatlan anyajegyek), amelynek idővel megváltozik a színe, alakja vagy nagysága. A Mayzent szedésének megkezdése előtt bőrvizsgálatot kell végezni, amellyel ellenőrzik, nincsenek-e göbök a bőrén, továbbá a kezelőorvosa rendszeresen meg fogja vizsgálni az Ön bőrét, amíg Mayzent-kezelést kap. Ha bőrprobléma alakul ki Önnél, kezelőorvosa bőrgyógyászhoz utalhatja be Önt. Elképzelhető, hogy a bőrgyógyász az Önnel folytatott tanácskozás után arra a döntésre jut, hogy rendszeresen vissza kell térnie hozzá.

Napfénynek kitettség és a napfényvel szembeni védelem

A Mayzent gyengíti az immunrendszert. Ez növelheti Önnél a bőrrák kialakulásának kockázatát. Az alábbi módszerekkel védenie kell magát a napfénytől és az ibolyántúli (UV) sugárzástól:

- viseljen megfelelő védőruházatot,
- az UV-védelem érdekében alkalmazzon rendszeresen magas fényvédő faktorú naptejet.

A szklerózis multiplex súlyosbodása a Mayzent-kezelés abbahagyása után

Ne hagyja abba a Mayzent alkalmazását, illetve ne változtassa meg az adagját anélkül, hogy előbb megbeszélne ezt kezelőorvosával.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának, ha úgy gondolja, hogy a Mayzent-kezelés abbahagyása óta rosszabbodik az állapota (lásd: „Ha idő előtt abbahagyja a Mayzent szedését”, 3. pont).

Idős (65 éves vagy annál idősebb) betegek

A Mayzent idős betegeknél történő alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre tapasztalatok. Szóljon kezelőorvosának, ha bármilyen aggálya van.

Gyermekek és serdülők

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, mert azt ebben a korcsoportban még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Mayzent

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Mindenképpen mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszerek vagy kezelések bármelyikét szedi vagy kapja:

- szívritmuszavarra alkalmazott gyógyszerek, mint például az amiodaron, prokainamid, kinidin vagy szotalol. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy nem írja fel Önnek a Mayzent-et, mert az felerősítheti a szívritmuszavarra kifejtett hatást.
- a szívverést lassító gyógyszerek, mint például a diltiazem vagy a verapamil (amelyek a kalciumcsatorna-blokkolóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartoznak), a digoxin vagy az ivabradin. Kezelőorvosa szívgyógyász szakorvoshoz utalhatja Önt, mert előfordulhat, hogy a kezelés első napjaiban a Mayzent lassíthatja a szívverését is, emiatt pedig változtatni kell a gyógyszerein. Ha Ön egy béta-blokkolót szed, például atenololt vagy propranololt, kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy átmenetileg állítsa le a béta-blokkoló kezelést, amíg a beszedett adag el nem éri a Mayzent teljes napi adagját.
- olyan gyógyszerek, amelyek befolyásolják az immunrendszert, mint például a kemoterápia, az immunszuppresszánsok vagy a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek. Az immunrendszerre gyakorolt fokozott hatás elkerülése érdekében kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy hagyja abba ezek szedését.
- védőoltások. Ha Önnek védőoltást kell kapnia, előbb beszéljen kezelőorvosával. A Mayzent-kezelés alatt, és legfeljebb még 4 hétig a kezelés leállítását követően Önnek nem szabad beadni bizonyos típusú védőoltásokat (úgynevezett élő, attenuált kórokozókat tartalmazó vakcinák), mivel ezek olyan fertőzést okozhatnak, amelynek épp a megelőzésére lennének hivatottak (lásd 2. pont).
- flukonazol és bizonyos egyéb gyógyszerek bizonyos betegeknél növelhetik a Mayzent vérszintjét, ezért ezeket nem ajánlott a Mayzent-tel kombinációban szedni. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt erről.
- karbamazepin és bizonyos egyéb gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a Mayzent vérszintjét, és ezért megakadályozhatják, hogy az megfelelően hasson. Kezelőorvosa tanácsot ad majd Önnek ezzel kapcsolatban.
- modafinil és bizonyos egyéb gyógyszerek, amelyek bizonyos betegeknél csökkenthetik a Mayzent vérszintjét, és ezért megakadályozhatják, hogy az megfelelően hasson. Kezelőorvosa tanácsot ad majd Önnek ezzel kapcsolatban, ha ez érvényes Önre.
- ultraibolya sugárzással végzett fototerápia vagy PUVA fotokemoterápia. A Mayzent-kezelés közbeni UV-terápia növelheti a bőrrák kialakulásának kockázatát.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önénél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, bármilyen gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ne alkalmazzon Mayzent-et terhesség során, ha teherbe próbál esni, vagy ha Ön olyan nő, aki teherbe tudna esni és nem alkalmaz hatásos fogamzásgátlást. Amennyiben a Mayzent-et terhességben alkalmazzák, fennáll a magzat károsodásának kockázata. Amennyiben Ön olyan nő, aki teherbe tudna esni, kezelőorvosa elmondja Önnek ezt a kockázatot, mielőtt elkezdi a Mayzent-kezelést, valamint arra fogja kérni Önt, hogy végezzen terhességi tesztet, hogy biztos legyen benne, hogy Ön nem terhes. Önnek a Mayzent szedésének ideje alatt és a szedésének a befejezése után még legalább 10 napig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a terhesség elkerülése érdekében. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy milyen megbízható fogamzásgátló módszereket alkalmazzon.

Ha a Mayzent szedése alatt mégis teherbe esik, azonnal szóljon kezelőorvosának! Kezelőorvosa el fogja rendelni a kezelés leállítását (lásd: „Ha idő előtt abbahagyja a Mayzent szedését”, 3. pont). Különleges szülés előtti megfigyelést végeznek.

A Mayzent szedése alatt nem szabad szoptatnia. A Mayzent bekerülhet az anyatejbe, és fennáll a gyermekénél okozott súlyos mellékhatások kockázata.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Kezelőorvosa el fogja mondani, hogy a betegsége lehetővé teszi-e, hogy biztonságosan vezessen gépjárművet, és kezeljen gépeket. A Mayzent várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, amikor már be van állítva a kezeléshez szükséges adag. A kezelés elkezdésekor alkalmanként szédülést érezhet, ezért a Mayzent-kezelés első napján ne vezessen illetve ne kezeljen gépeket.

A Mayzent laktózt és szójalecitint tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ne alkalmazza a gyógyszert, amennyiben földimogyoró- vagy szójaallergiája van.

3. Hogyan kell szedni a Mayzent-et?

A Mayzent-kezelést egy olyan orvos fogja ellenőrizni, aki jártas a szklerózis multiplex kezelésében.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Mennyi Mayzent-et kell szednie?

A kezelés megkezdése

Önnek egy titrálócsomagot fognak adni, amellyel az adagját 5 nap alatt fokozatosan emelik. Kövesse a csomagoláson lévő utasításokat (lásd még a „Titrálócsomag” táblázatot).

A titráló fázis célja, hogy a kezelés kezdetekor csökkentse a szívére gyakorolt mellékhatások kockázatát. Kezelőorvosa alaposan ellenőrizheti Önt a kezelés megkezdésekor, ha Önt veszélyezteti az, hogy a szívverése lassabbá vagy szabálytalanná válik.

Titrálócsomag

Nap	Dózis	A szedendő 0,25 mg-os Mayzent tabletták száma
1. nap	0,25 mg	1 tablettá
2. nap	0,25 mg	1 tablettá
3. nap	0,5 mg	2 tablettá
4. nap	0,75 mg	3 tablettá
5. nap	1,25 mg	5 tablettá

A 6. nap Önt át fogják állítani a rendszeres terápiás adagra.

A kezelés első 6 napjában reggel ajánlott bevenni a tablettákat étellel vagy étel nélkül.

Terápiás adag

Az ajánlott adag naponta egyszer 2 mg (egy darab 2 mg-os Mayzent tablettá), étellel együtt vagy anélkül.

Kezelőorvosa arra utasíthatja Önt, hogy naponta egyszer csak 1 mg-ot szedjen (egy darab Mayzent 1 mg tablettá vagy négy darab Mayzent 0,25 mg tablettá), ha a kezelés elkezdése előtt elvégzett vérvizsgálat azt mutatta, hogy az Ön szervezete lassan bontja le a Mayzent-et (lásd az „A kezelés előtti és alatti vizsgálatok” részt). Ha ez érvényes Önre, vegye figyelembe, hogy ennek ellenére a fentiekben feltüntetettek szerint biztonságosan bevehet öt 0,25 mg-os tablettát az adag beállításának időszakában.

A Mayzent szájon át történő alkalmazásra való. A tablettát vízzel vegye be.

Ha az előírtnál több Mayzent-et vett be

Ha Ön túl sok Mayzent tablettát vett be, vagy ha tévedésből Ön az első tablettáját a terápiás adagot tartalmazó csomagolásból és nem a titrálócsomagból vette be, azonnal hívja fel kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy megfigyelés alatt tartja Önt.

Ha elfelejtette bevenni a Mayzent-et

Ha a kezelés első 6 napja alatt egy nap elfelejtette bevenni az adagját, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt bevenné a következő adagot. Kezelőorvosának új titrálócsomagot kell majd felírnia. A kezelést az 1. nappal kell újra elkezdenie.

Ha kimarad egy adag, miközben a szokásos terápiás dózist kapja (a 7. naptól kezdve), vegye be azt, amint eszébe jut. Ha már majdnem itt az ideje a következő adagnak, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot, és a gyógyszer szedését folytassa a szokásos adagolás szerint. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha 4 vagy több, egymást követő nap elfelejtette bevenni a Mayzent-et, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt bevenné a következő adagot. Kezelőorvosának új titrálócsomagot kell majd felírnia, és Önnek az 1. naptól kell kezdenie a kezelést.

Ha idő előtt abbahagyja a Mayzent szedését

Ne hagyja abba a Mayzent szedését és ne változtasson az adagon anélkül, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

A Mayzent szedését követően az akár még 10 napig is a szervezetében marad. A fehérvérsejt-(limfocita)-száma alacsony maradhat még akár 3–4 hétig a Mayzent szedésének leállítását követően. Emiatt az ebben a Betegtájékoztatóban leírt mellékhatások is megjelenhetnek ezalatt az időszak alatt (lásd a „Lehetséges mellékhatások” részt a 4. pontban).

Ha Önnek több mint 4 nap kihagyás után kell újra kezdenie a Mayzent szedését, kezelőorvosa egy új titrálócsomagot fog felírni, és újra az 1. naptól kell ismét elkezdenie a kezelést.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha úgy gondolja, hogy a szklerózis multiplexe súlyosbodik, miután abbahagyta a Mayzent-kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- Bőrkiütés, kicsi, folyadékkal telt hólyagokkal, amelyek a kivörösödött bőrön jelennek meg (egy *Herpes zoster*nek nevezett vírusfertőzés tünete, ami súlyos lehet)
- A bőrrák egy típusa, az úgynevezett bazálsejtes karcinóma (angol eredetű rövidítéssel: BCC), amely gyakran jelentkezik gyöngyházfényű göb formájában, noha más elváltozásként is jelentkezhet.
- Fertőzések (alacsony limfocitaszám) miatt kialakuló láz, torokfájás és/vagy szájüregi fekélyek
- Epilepsziás görcsrohamok
- Látászavarok, mint például egy árnyék vagy vakfolt a látótér közepén, homályos látás, problémák a színek vagy a finom részletek látásával (a makula ödéma tünete, ami a szemfenéken lévő ideghártya makuláris területének vizényője)
- Szívritmuszavar (pitvar-kamrai blokk)
- Lassú szívverés (bradikardia)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- A bőrrák egy típusa, az úgynevezett laphámsejtes karcinóma, amely tömör, piros színű csomó, pörkös seb vagy már meglévő hegen kialakuló új seb formájában jelentkezhet

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- A progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) nevű agyi fertőzés. A PML tünetei – mint például gyengeség vagy látásváltozások, memóriazavar, gondolkodási zavarok vagy járási nehézségek – hasonlóak lehetnek a szklerózis multiplexéhez.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- *Cryptococcus* fertőzések (egy gombák okozta fertőzés) vagy vírusfertőzések (melyeket *Herpes* vagy *Varicella zoster* vírusok okoznak), beleértve az agyhártyagyulladást és/vagy agyvelőgyulladást is, melynek tünetei a nyak merevségével, fényérzékenységgel, hányingerrel és/vagy zavartsággal járó fejfájás.

Ha ezek bármelyike jelentkezik Önnél, **azonnal szóljon kezelőorvosának!**

További, lehetséges mellékhatások

A további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyos formában jelentkezik, **mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.**

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- fejfájás
- magas vérnyomás (hipertónia), időnként olyan tünetekkel kísérve, mint például a fejfájás és a szédülés
- emelkedett májenzimszinteket mutató vérvizsgálati eredmények

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- új bőrfoltok
- szédülés
- a test önkéntelen remegése (tremor)
- hasmenés
- hányinger
- a kezek vagy a lábak fájdalma
- a kezek, a bokák, a lábszárak vagy a lábak feldagadása (perifériás ödéma)
- gyengeség (aszténia)
- funkciócsökkenést mutató légzésfunkciós vizsgálati eredmények

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Mayzent-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon/buborékcsomagolás fólián feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a csomagoláson sérülést vagy a megbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Mayzent?

- A készítmény hatóanyaga a sziponimod.

Mayzent 0,25 mg filmtabletta

- 0,25 mg sziponimodot tartalmaz tablettánként (sziponimod-fumársav formájában).
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: laktóz-monohidrát (lásd „A Mayzent laktózt és szójalecitint tartalmaz” részt a 2. pontban) mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, glicerin-dibehenát, vízmentes kolloid, szilícium-dioxid.
Tabletta bevonat: poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), talkum, szójalecitin (lásd „A Mayzent laktózt és szójalecitint tartalmaz” részt a 2. pontban), xantán gumi.

Mayzent 1 mg filmtabletta

- 1 mg sziponimodot tartalmaz tablettánként (sziponimod-fumársav formájában).
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: laktóz-monohidrát (lásd „A Mayzent laktózt és szójalecitint tartalmaz” részt a 2. pontban), mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, glicerin-dibehenát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid.
Tabletta bevonat: poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), talkum, szójalecitin (lásd „A Mayzent laktózt és szójalecitint tartalmaz” részt a 2. pontban), xantán gumi.

Mayzent 2 mg filmtabletta

- 2 mg sziponimodot tartalmaz tablettánként (sziponimod-fumársav formájában).
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: laktóz-monohidrát (lásd „A Mayzent laktózt és szójalecitint tartalmaz” részt a 2. pontban) mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, glicerin-dibehenát, vízmentes kolloid, szilícium-dioxid.
Tabletta bevonat: poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), talkum, szójalecitin (lásd „A Mayzent laktózt és szójalecitint tartalmaz” részt a 2. pontban), xantán gumi.

Milyen a Mayzent külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Mayzent 0,25 mg filmtabletta halványvörös, kerek filmbevonatú tabletták, egyik oldalán vállalati logóval, és „T” jelöléssel a másik oldalon.

A Mayzent 1 mg filmtabletta lilásfehér, kerek filmbevonatú tabletták, egyik oldalán vállalati logóval, és „L” jelöléssel a másik oldalon.

A Mayzent 2 mg filmtabletta halványsárga, kerek filmbevonatú tabletták, egyik oldalán vállalati logóval, és „II” jelöléssel a másik oldalon.

A Mayzent 0,25 mg filmtabletta az alábbi kiszerezésekben kapható:

- Papír tárcában lévő titrálócsomag, ami 12 tablettát tartalmaz, és
- 84 vagy 120 tablettát tartalmazó kiszerezések.

A Mayzent 1 mg filmtabletta 28 vagy 98 tablettát tartalmazó kiszerelésekben kapható.

A Mayzent 2 mg filmtabletta 14, 28 vagy 98 tablettát tartalmazó kiszerelésekben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.