

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur
Mayzent 1 mg filmuhúðaðar töflur
Mayzent 2 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur siponimod fúmarsýru sem jafngildir 0,25 mg af siponimodi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 59,1 mg laktósa (sem einhýdrat) og 0,092 mg sojalesítín.

Mayzent 1 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur siponimod fúmarsýru sem jafngildir 1 mg af siponimodi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 58,3 mg laktósa (sem einhýdrat) og 0,092 mg sojalesítín.

Mayzent 2 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur siponimod fúmarsýru sem jafngildir 2 mg af siponimodi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 57,3 mg laktósa (sem einhýdrat) og 0,092 mg sojalesítín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósrauð, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum, u.þ.b. 6,1 mm í þvermál með fyrirtækismerki á annarri hliðinni og „T“ á hinn hliðinni.

Mayzent 1 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósfjólublá, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum, u.þ.b. 6,1 mm í þvermál með fyrirtækismerki á annarri hliðinni og „L“ á hinn hliðinni.

Mayzent 2 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósgul, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum, u.þ.b. 6,1 mm í þvermál með fyrirtækismerki á annarri hliðinni og „II“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Mayzent er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með seinni síversnun MS-sjúkdóms (secondary progressive multiple sclerosis (SPMS)) með virkan sjúkdóm sem sést með köstum eða myndgreiningu á bólguvirkni (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með MS-sjúkdóm á að hefja meðferð með siponimodi og hafa eftirlit með henni.

Áður en meðferð er hafin á að gera arfgerðargreiningu fyrir CYP2C9 hjá sjúklingum til þess að ákvarða umbrotavirkni CYP2C9 (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Hjá sjúklingum með arfgerð CYP2C9*3*3 á ekki að nota siponimod (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skammtar

Upphaf meðferðar

Meðferð á að hefja með skammtastillingarpakkningu sem dugar í 5 daga. Meðferð er hafin með 0,25 mg einu sinni á dag á dögum 1 og 2, fylgt eftir með 0,5 mg einu sinni á dag á degi 3, 0,75 mg á degi 4 og 1,25 mg á degi 5 til þess að ná ávísuðum viðhaldsskammti siponimods sem hefst á degi 6 (sjá töflu 1).

Fyrstu 6 daga upphafsmeðferðar á að taka ráðlagðan skammt einu sinni á dag, að morgni með mat eða án.

Tafla 1 Skammtaaukning til þess að ná viðhaldsskammti

Skammtaaukning	Skammtar	Skömmun	Skammtur
Dagur 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	SKAMMTAAUKNING
Dagur 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Dagur 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Dagur 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Dagur 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Dagur 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	VIÐHALDSMEÐFERÐ
¹ Hjá sjúklingum með CYP2C9*2*3 eða *1*3 arfgerð er ráðlagður viðhaldsskammtur 1 mg einu sinni á dag (1 x 1 mg eða 4 x 0,25 mg) (sjá hér að ofan og kafla 4.4 og 5.2). Útsetning til viðbótar um 0,25 mg á degi 5 ógnar ekki öryggi sjúklings.			

Viðhaldsmeðferð

Hjá sjúklingum með arfgerð CYP2C9*2*3 eða *1*3 er ráðlagður viðhaldsskammtur 1 mg (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ráðlagður viðhaldsskammtur siponimods hjá sjúklingum með allar aðrar CYP2C9 arfgerðir er 2 mg.

Mayzent er tekið einu sinni á dag.

Skammtur sem gleymist meðan á upphafsmeðferð stendur

Ef skammtur gleymist einn dag fyrstu 6 dagana þegar skammtar eru auknir verður að hefja meðferð aftur með nýrri skammtastillingarpakkningu.

Ef skammtur gleymist eftir dag 6

Ef skammtur gleymist á að taka næsta ávísaðan skammt á áætluðum tíma, ekki á að tvöfalda næsta skammt.

Viðhaldsmeðferð hafin á ný eftir að hlé hefur verið gert á meðferð

Ef hlé hefur verið gert á viðhaldsmeðferð 4 daga í röð eða lengur þarf að byrja töku siponimods aftur með nýrri skammtastillingarpakkningu.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Siponimod hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Klínísku rannsóknirnar tóku til sjúklinga upp að 61 árs aldri. Siponimod skal nota með varúð hjá öldruðum vegna ófullnægjandi upplýsinga um öryggi og verkun (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Samkvæmt klínískum lyfjafræðirannsóknum þarf ekki að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Siponimod skal ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3). Þó að ekki þurfi að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi, skal gæta varúðar þegar meðferð er hafin hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun siponimods hjá börnum og unglingum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku. Siponimod er tekið með eða án matar.

Filmuhúðuðu töflurnar á að gleypa heilar með vatni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða fyrir jarðhnetum, soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ónæmisbrestur.
- Saga um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) eða heilahimnubólgu af völdum cryptococca.
- Virkir illkynja sjúkdómar.
- Verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).
- Sjúklingar sem á síðustu 6 mánuðum hafa fengið hjartadrep, hvíkula hjartaöng, slag/skammvinnt blóðþurrðarkast, versnandi hjartabilun (sem krefst innlagnar á sjúkrahús) eða hjartabilun af flokki III/IV samkvæmt NYHA (New York Heart Association) (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með sögu um gáttasleglarof af annarri gráðu Mobitz gerð II, gáttasleglarof af þriðju gráðu, leiðslurof í gáttum (sino-atrial heart block) eða heilkenni sjúks sínushnútar (sick-sinus syndrome), ef þeir eru ekki með gangráð (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar sem eru arfhreinir m.t.t. CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) arfgerðar (með léleg umbrot).
- Á meðgöngu og hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sýkingar

Hætta á sýkingum

Meginlyfhrif siponimods eru skammtaháð fækkun útlægra eítílfrumna í 20-30% af upphaflegu gildi. Þetta er vegna afturkræfrar upptöku eítílfrumna í eítílvef (sjá kafla 5.1).

Áhrif siponimods á ónæmiskerfið geta aukið hættu á sýkingum (sjá kafla 4.8).

Áður en meðferð er hafin á nýleg heildartalning blóðkorna (þ.e. gerð innan síðastliðinna 6 mánaða eða eftir að fyrri meðferð er hætt) að liggja fyrir. Einnig er mælt með eftirliti með heildarfjölda blóðkorna 3 til 4 mánuðum eftir að meðferð er hafin og a.m.k. árlega eftir það og ef einkenni sýkingar koma fram. Ef staðfestur heildarfjöldi eitilfrumna er $<0,2 \times 10^9/l$ á að minnka skammt í 1 mg vegna þess að í klínískum rannsóknum var skammtur siponimods minnkaður hjá sjúklingum með heildarfjölda eitilfrumna $<0,2 \times 10^9/l$. Ef staðfestur heildarfjöldi eitilfrumna er $<0,2 \times 10^9/l$ hjá sjúklingi sem þegar fær siponimod 1 mg skal gera hlé á meðferð með siponimodi þar til gildinu $0,6 \times 10^9/l$ er náð, þá má íhuga meðferð með siponimodi á ný.

Hjá sjúklingum sem hafa alvarlega virka sýkingu skal fresta því að hefja meðferð þar til sýkingin er horfin. Þar sem afgangsfylfhrif geta verið viðvarandi í allt að 3 til 4 vikur eftir að meðferð er hætt og þá getur áfram dregið úr fjölda eitilfruma útlægt, á að hafa áframhaldandi eftirlit m.t.t. sýkinga allt þetta tímabil (sjá kaflann hér á eftir „Meðferð með siponimodi stöðvuð“).

Sjúklingum á að gefa fyrirmæli um að greina læknum tafarlaust frá einkennum sýkinga. Beita skal öruggum greiningaraðferðum og áhrifaríkri meðferð hjá sjúklingum sem fá einkenni sýkingar meðan á meðferð stendur. Íhuga á stöðvun meðferðar með siponimodi ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu.

Greint hefur verið frá tilvikum heilahimnubólgu af völdum cryptococca (cryptococcal meningitis) við notkun siponimods. Sjúklinga með einkenni og teikn sem samræmast heilahimnubólgu af völdum cryptococca á að meta tafarlaust. Meðferð með siponimodi á að stöðva þar til heilahimnubólga af völdum cryptococca hefur verið útilokuð. Ef heilahimnubólga af völdum cryptococca greinist á að hefja viðeigandi meðferð.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)

Greint hefur verið frá tilvikum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) við notkun siponimods (sjá kafla 4.8). Læknar eiga að vera vakandi fyrir klínískum einkennum eða niðurstöðum segulómunar sem geta bent til PML. Ef grunur er um PML á að stöðva meðferð með siponimodi þar til PML hefur verið útilokuð. Ef PML er staðfest á að hætta meðferð með siponimodi.

Greint hefur verið frá IRIS (ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reconstitution inflammatory syndrome)) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með sphingosin 1-fosfat (S1P) viðtakamótara þ.m.t. siponimod og fengu PML og hættu meðferð í kjölfarið. IRIS lýsir sér sem klínísk versnun á ástandi sjúklings sem getur verið hröð og getur leitt til alvarlegra fylgikvilla á taugar eða dauðfalls og tengist oft einkennandi breytingum við segulómun. Tíminn þar til IRIS kom fram hjá sjúklingum með PML var yfirleitt frá nokkrum vikum til mánaða eftir að meðferð með S1P viðtakamótara var hætt. Fylgjast á með sjúklingi með tilliti til IRIS og grípa til viðeigandi meðferðar vegna tengdrar bólgu.

Herpes veirusýkingar

Tilvik herpes veirusýkinga (þ.m.t. tilvik heilahimnubólgu eða heilahimnu- og heilabólgu af völdum varicella zoster veiru [VZV]) hafa komið fyrir við notkun siponimods einhvern tímann á meðferðartímanum. Ef heilahimnubólga eða heilahimnu- og heilabólga af völdum herpesveiru kemur fram skal hætta meðferð með siponimodi og hefja viðeigandi meðferð við viðkomandi sýkingu. Sjúklinga sem eru ekki með staðfesta sögu um hlaupabólu frá lækni eða eru án staðfestingar á fullri bólusetningu gegn VZV á að prófa fyrir mótefnum gegn VZV áður en byrjað er að nota siponimod (sjá kaflann hér á eftir „Bólusetning“).

Bólusetning

Full bólusetning með hlaupabólubóluefni er ráðlögð hjá sjúklingum sem ekki eru með mótefni áður en meðferð með siponimodi er hafin. Eftir bólusetninguna skal fresta byrjun meðferðar um 1 mánuð til þess að bólusetningin nái fullri verkun (sjá kafla 4.8).

Forðast á notkun lifandi veiklaðra bóluefna meðan á notkun siponimods stendur og í 4 vikur eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.5).

Aðrar gerðir bóluefna geta haft minni áhrif ef þau eru gefin meðan á meðferð með siponimodi stendur (sjá kafla 4.5). Ráðlagt er að hætta meðferð 1 viku fyrir ráðgerða bólusetningu og í 4 vikur eftir. Ef meðferð með siponimodi er stöðvuð fyrir bólusetningu skal hafa í huga að sjúkdómurinn getur hugsanlega orðið virkur aftur (sjá kaflann „Meðferð með siponimodi stöðvuð“ hér fyrir neðan).

Æxlishe mjandi, ónæmistemprandi eða ónæmisbælandi meðferð samhliða

Gæta á varúðar við samhliða æxlishe mjandi, ónæmistemprandi eða ónæmisbælandi meðferð (þ.m.t. barksterar) vegna hættu á viðbótaráhrifum á ónæmiskerfið vegna slíkrar meðferðar (sjá kafla 4.5).

Sjónudepilsbjúgur

Oftar var greint frá sjónudepilsbjúg með eða án áhrifa á sjón við notkun siponimods (1,8%) en lyfleysu (0,2%) í III. stigs klínísku rannsókninni (sjá kafla 4.8). Flest tilvikin komu fram fyrstu 3-4 mánuði meðferðar. Því er mælt með augnskoðun 3-4 mánuðum eftir að meðferð hefst. Þar sem sjónudepilsbjúgur hefur einnig komið fram við langtímameðferð eiga sjúklingar að greina frá sjóntruflunum hvenær sem er meðan á meðferð með siponimodi stendur og mat á augnbotnum þ.m.t. sjónudepli er ráðlagt.

Ekki skal hefja meðferð með siponimodi hjá sjúklingum með sjónudepilsbjúg fyrr en hann hefur gengið til baka.

Siponimod á að nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um sykursýki, æðahjúpsbólgu eða undirliggjandi/samhliða sjúkdóm í sjónu vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á sjónudepilsbjúg (sjá kafla 4.8). Mælt er með augnskoðun hjá þessum sjúklingum áður en meðferð er hafin og reglulega meðan á meðferð með siponimodi stendur m.t.t. sjónudepilsbjúgs.

Áframhaldandi meðferð með siponimodi hjá sjúklingum með sjónudepilsbjúg hefur ekki verið metin. Mælt er með því að meðferð með siponimodi sé hætt ef sjúklingur fær sjónudepilsbjúg. Ákvörðun um hvort hefja skuli meðferð með siponimodi að nýju eftir að sjónudepilsbjúgur hefur gengið til baka skal taka með tilliti til væntanlegs ávinnings og hugsanlegrar áhættu fyrir hvern og einn sjúkling.

Hægtakttruflun

Siponimod hægir tímabundið á hjartslætti við upphaf meðferðar og getur einnig valdið seinkun á leiðni milli gátta og slegla (sjá kafla 4.8 og 5.1). Því á að fylgja áætlun um skammtaaukningu við upphaf meðferðar til þess að ná viðhaldsskammti á degi 6 (sjá kafla 4.2).

Eftir fyrsta skammtinn byrjar að hægja á hjartslætti innan einnar klst. og lækkunin á degi 1 nær hámarki eftir u.þ.b. 3 til 4 klst. Við áframhaldandi skammtaaukningu hægir enn frekar á hjartslætti næstu daga þar sem hámarkslækkun frá degi 1 (upphafsgildi) er náð á degi 5 til 6. Mesta lækkun eftir skammt á meðalhjartsláttartíðni á klst. kom fram á degi 1, þar sem púls minnkaði að meðaltali um 5 til 6 slög á mínútu. Lækkun eftir skammta dagana á eftir er ekki eins greinileg. Við áframhaldandi skammta eykst hjartsláttartíðni aftur eftir dag 6 og nær sama gildi og lyfleysa innan 10 daga frá því meðferð hófst.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum er hjartsláttartíðni undir 40 slögum á mínútu. Seinkun á leiðni milli gátta og slegla hefur í flestum tilvikum verið staðfest sem fyrstu gráðu gáttasleglarof (lenging á PR bili á hjartalínuriti). Í klínískum rannsóknum kom 2. gráðu gáttasleglarof fram, yfirleitt Mobitz gerð I (Wenckebach), hjá innan við 1,7% sjúklinga við upphaf meðferðar.

Flest tilvik hægtakttruflunar eða leiðni milli gátta og slegla voru einkennalaus, tímabundin eða gengu til baka innan 24 klst. og ekki var nauðsynlegt að hætta meðferð vegna þeirra. Ef einkenni koma fram eftir að skammtur er tekinn (sundl, brjóstverkur annar en hjartaverkur og höfuðverkur) skal veita viðeigandi meðferð eftir því sem þörf er á og halda áfram að hafa eftirlit með sjúklingnum þar til einkennin hafa horfið. Ef þörf er á, er hægt að umsnúa áhrifum siponimods á hjartsláttartíðni með því að gefa inndælingu með atropini eða isoprenalini.

Ráðleggingar um upphaf meðferðar hjá sjúklingum með ákveðna hjartasjúkdóma

Til öryggis á að fylgjast með sjúklingum með eftirfarandi hjartasjúkdóma í 6 klst. eftir fyrsta siponimod skammtinn m.t.t. teikna og einkenna hægsláttar (sjá einnig kafla 4.3):

- sínus hægsláttur (hjartsláttartíðni <55 slög á mínútu)
- saga um fyrstu eða annarrar gráðu [Mobitz gerð I] gáttasleglarof
- saga um hjartadrep
- saga um hjartabilun (sjúklingar með hjartabilun af flokki I og II samkvæmt NYHA).

Hjá þessum sjúklingum er ráðlagt að taka hjartalínurit fyrir skömmun og í lok athugunartímabilsins. Við hægtakttruflun eða einkenni sem tengjast leiðniröskunum eftir skammt eða ef hjartalínurit sýnir nýtt annarrar gráðu eða hærra gáttasleglarof eða QTc ≥ 500 msek. 6 klst. eftir skammt, á að hefja viðeigandi aðgerðir og halda eftirliti áfram þar til einkenni/óeðlilegar niðurstöður hafa gengið til baka. Ef þörf er á lyfjameðferð skal halda áfram að fylgjast með sjúklingi yfir nótt og endurtaka 6 klst. eftirlit eftir annan skammtinn.

Vegna hættu á alvarlegum hjartsláttartruflunum eða verulegum hægslætti **á ekki að nota** siponimod hjá sjúklingum með:

- sögu um hægslátt með einkennum eða endurtekin yfirlið
- blóðþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á eða
- verulegan ómeðhöndlaðan kæfisvefn.

Hjá þessum sjúklingum á eingöngu að íhuga notkun siponimods ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta og leita á ráða hjá hjartalækni áður en meðferð er hafin til þess að ákvarða viðeigandi eftirlit.

Ítarleg QT rannsókn sýndi engin marktæk bein áhrif á QT-lengingu og að siponimod tengist ekki sláttargleypjandi áhrifum sem tengjast QT-lengingu. Upphaf meðferðar getur dregið úr hjartsláttartíðni og leitt til óbeinnar lengingar QT bils meðan á skammtaaukningu stendur. Siponimod var ekki rannsakað hjá sjúklingum með marktæka QT-lengingu (QTc > 500 msek.) eða sem fengu lyf sem lengja QT bil. Ef meðferð með siponimodi er íhuguð hjá sjúklingum sem eru með marktæka QT-lengingu fyrir eða sem hafa þegar fengið lyf sem lengja QT bil sem þekkt er að hafi sláttargleypjandi áhrif á að leita ráða hjá hjartalækni áður en meðferð er hafin til þess að ákvarða viðeigandi eftirlit við upphaf meðferðar.

Siponimod hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með hjartsláttaróreglu sem þarfnast meðferðar með lyfjum við hjartsláttaróreglu af flokki Ia (t.d. kínidín, procainamid) eða flokki III (t.d. amiodaron, sotalol). Lyf við hjartsláttaróreglu af flokki Ia og flokki III hafa tengst tilvikum margbreytilegs sleglahraðtakts (torsades de pointes) hjá sjúklingum með hægslátt. Þar sem upphaf meðferðar dregur úr hjartsláttartíðni á ekki að nota siponimod samhliða þessum lyfjum við upphaf meðferðar.

Reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með kalsíumgangalokum sem hægja á hjartslætti (t.d. verapamil eða diltiazem) eða öðrum lyfjum sem geta hægt á hjartslætti (t.d. ivabradín eða digoxín) þar sem þessi lyf voru ekki rannsökuð hjá sjúklingum sem fengu siponimod í klínískum rannsóknum. Notkun samhliða þessum lyfjum meðan á upphafsmeðferð stendur getur tengst verulegum hægslætti og leiðslurofi. Vegna hugsanlegra viðbótaráhrifa á hjartsláttartíðni á yfirleitt ekki að hefja meðferð með siponimodi hjá sjúklingum sem fá meðferð með þessum lyfjum samhliða (sjá kafla 4.5). Einungis skal íhuga meðferð með siponimodi hjá slíkum sjúklingum ef væntur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Ef samhliðameðferð með einhverju ofangreindra lyfja er íhuguð meðan á upphafsmeðferð með siponimodi stendur á að leita álits hjá hjartalækni varðandi það að skipta yfir í lyf sem hægir ekki á hjartslætti eða fyrir viðeigandi eftirlit með upphafsmeðferð.

Hægtakttruflun er greinilegri þegar siponimodi er bætt við meðferð með betablokkum. Hjá sjúklingum sem fá stöðugan skammt betablokka á að hafa hvíldarpúls í huga áður en meðferð er hafin. Ef hvíldarpúls er >50 slög á mínútu meðan á langtímameðferð með betablokkum stendur má hefja notkun siponimods. Ef hvíldarpúls er ≤50 slög á mínútu á að gera hlé á meðferð betablokka þangað til hvíldarpúls er >50 slög á mínútu. Síðan má hefja meðferð með siponimodi og meðferð með betablokka má hefja á ný eftir að skammtur siponimods hefur verið aukinn til þess að ná viðhaldsskammti (sjá kafla 4.5).

Lifrarstarfsemi

Nýlegar mælingar (þ.e. gerðar innan síðastliðinna 6 mánaða) á transamínasagildum og bilirúbíni skulu liggja fyrir áður en meðferð með siponimodi hefst.

Í klínísku III. stigs rannsókninni voru gildi alanín-amínótransferasa (ALAT) eða aspartat-amínótransferasa (ASAT) þreföld eðlileg efri mörk hjá 5,6% sjúklinga sem fengu siponimod 2 mg samanborið við 1,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum var meðferð hætt ef hækkun var meira en 3-föld og sjúklingurinn sýndi einkenni sem tengjast lifrarstarfsemi eða ef hækkunin var meiri en 5-föld. Í klínísku III. stigs rannsókninni var meðferð hætt hjá 1% sjúklinga út af einu af þessum skilyrðum.

Hjá sjúklingum sem fá einkenni sem benda til truflunar á lifrarstarfsemi skal mæla lifrarendím og hætta á meðferð með siponimodi ef verulegar lifrarskemmdir eru staðfestar. Ákvörðun um hvort hefja skuli meðferð að nýju byggist á því hvort önnur ástæða greinist fyrir lifrarskemmdunum og mati á ávinningi þess að hefja meðferð að nýju fyrir sjúklinginn annars vegar og hættu á endurteknum truflunum á lifrarstarfsemi hins vegar.

Þó að engar upplýsingar liggi fyrir um að sjúklingar sem hafa fengið lifrarsjúkdóma séu í aukinni hættu á að fá hækkuð gildi á niðurstöðum blóðrannsókna á lifrarstarfsemi þegar þeir eru á meðferð með siponimodi, skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem hafa sögu um alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Æxli í húð

Greint hefur verið frá grunnfrumukrabbameini og öðrum æxlum í húð, þ.m.t. flöguþekjukrabbamein og illkynja sortuæxli hjá sjúklingum á meðferð með siponimodi, sérstaklega hjá sjúklingum þegar meðferð varir lengi (sjá kafla 4.8).

Ráðlagt er að rannsaka húð hjá öllum sjúklingum þegar meðferð hefst og síðan á 6 til 12 mánaða fresti að teknu tilliti til klíníks mats. Viðhalda skal vandlegri rannsókn á húð sjúklinga þegar meðferð varir lengi. Ráðleggja skal sjúklingnum að greina læknum tafarlaust frá því ef grunsamleg sár koma í ljós. Vara á sjúklinga sem fá meðferð með siponimodi við því að vera í sólarljósi án varnar. Þessir sjúklingar eiga ekki að fá samhliða ljósameðferð með UV-B geislum eða PUVA-geislameðferð.

Ófyrirsjáanleg tauga- og/eða geðræn einkenni/teikn

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis (PRES) við notkun annars S1P viðtakamótara. Í þróunaráætlun siponimods hefur ekki verið greint frá slíku tilviki. Ef sjúklingur á meðferð með siponimodi fær hins vegar einhver ófyrirsjáanleg tauga- eða geðræn einkenni/teikn (t.d. vitræn skerðing, atferlisbreytingar, heilatengd sjónskerðing eða einhver önnur taugaeinkenni/teikn í heila eða teikn eða einkenni sem benda til aukins innankúpuþrýstings) eða hraða taugategnda hrörnun á strax að tímasetja fulla líkams- og taugaskoðun og íhuga segulómun.

Fyrri meðferð með ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyfjum

Þegar skipt er úr annarri sjúkdómstemprandi meðferð verður að hafa helmingunartíma og verkunarhátt hinnar meðferðarinnar í huga til þess að forðast viðbótaráhrif á ónæmiskerfið og jafnframt til að lágmarka hættu á endurvirkjun sjúkdómsins. Mælt er með heildar eítílfurmnatalningu áður en meðferð með siponimodi er hafin til að tryggja að ónæmisáhrif fyrri meðferðar (þ.e. frumufæð) hafi gengið til baka.

Vegna eiginleika alemtuzumabs og lengdar ónæmisbælandi áhrifa sem lýst er í lyfjaupplýsingum þess er ekki ráðlagt að hefja meðferð með siponimodi eftir meðferð með alemtuzumabi.

Yfirleitt má hefja meðferð með siponimodi strax eftir að meðferð með beta interferoni eða glatiramer acetati hefur verið hætt.

Áhrif á blóðþrýsting

Sjúklingar með háþrýsting sem ekki hafði tekist að lækka með lyfjum voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum og gæta á sérstakrar varúðar ef sjúklingar með vanmeðhöndlaðan háþrýsting fá meðferð með siponimodi.

Oftar var greint frá háþrýstingi hjá sjúklingum sem fengu siponimod (12,6%) en þeim sem fengu lyfleysu (9,0%) í klínísku III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með seinni síversnun MS-sjúkdóms. Meðferð með siponimodi varð til þess að aukning varð á slagbils- og þanbilsþrýstingi fljótlega eftir að meðferð hófst sem náði hámarki eftir u.þ.b. 6 mánaða meðferð (slagbil 3 mmHg, þanbil 1,2 mmHg) og hélst stöðug eftir það. Áhrifin voru viðvarandi við áframhaldandi meðferð.

Fylgjast á reglulega með blóðþrýstingi meðan á meðferð með siponimodi stendur.

Arfgerð CYP2C9

Áður en meðferð með siponimodi hefst á að gera arfgerðargreiningu hjá sjúklingnum m.t.t. CYP2C9 til þess að ákvarða umbrotavirkni CYP2C9 (sjá kafla 4.2). Sjúklingar sem eru arfhreindir m.t.t. CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3 arfgerð: u.þ.b. 0,3 til 0,4% af þýði) eiga ekki að fá meðferð með siponimodi. Notkun siponimods hjá þessum sjúklingum verður til þess að plasmagildi siponimods er verulega aukið. Ráðlagður viðhaldsskammtur er 1 mg á dag hjá sjúklingum með CYP2C9*2*3 arfgerð (1,4-1,7% af þýði) og hjá sjúklingum með *1*3 arfgerð (9-12% af þýði) til þess að koma í veg fyrir aukna útsetningu fyrir siponimodi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Konur sem geta orðið þungaðar

Vegna hættu fyrir föstur á ekki að nota siponimod á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn. Áður en meðferð hefst á að upplýsa konur sem geta orðið þungaðar um hættu fyrir föstur, að þær verði að vera með neikvætt þungunarpróf og verði að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 10 daga eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Meðferð með siponimodi stöðvuð

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá verulegri versnun sjúkdóms þ.m.t. afturkasti þegar notkun annars SIP viðtakamótara hefur verið hætt. Hafa þarf í huga hugsanlega sjúkdómsversnun þegar meðferð með siponimodi hefur verið hætt. Fylgjast á með sjúklingum m.t.t. einkenna sem skipta máli við hugsanlega alvarlega sjúkdómsversnun eða að sjúkdómurinn verði aftur mjög virkur eftir að meðferð með siponimodi er hætt og hefja þá viðeigandi meðferð eftir þörfum.

Þegar meðferð með siponimodi hefur verið hætt er siponimod áfram í blóði í allt að 10 daga. Ef önnur meðferð er hafin á því tímabili hefur það útsetningu samhliða útsetningu fyrir siponimodi í för með sér.

Þegar meðferð með siponimodi er hætt vegna PML er ráðlagt að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til ónæmisendurvirkjunarheilkennis (PML-IRIS) (sjá „Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga“ hér á undan).

Hjá miklum meirihluta (90%) sjúklinga með seinni síversnun MS-sjúkdóms verður fjöldi eítílfrumna aftur eðlilegur innan 10 daga eftir að meðferð hefur verið hætt. Afgangs lyfhrif t.d. fækkun eítílfrumna útlægt getur þó haldist í allt að 3-4 vikur eftir síðasta skammt. Notkun ónæmisbælandi lyfja á þessu tímabili getur valdið viðbótaráhrifum á ónæmiskerfið og því á að gæta varúðar í 3 til 4 vikur eftir síðasta skammt.

Truflun við blóðrannsóknir

Þar sem siponimod dregur úr fjölda eítílfrumna í blóði með endurdreifingu í starfslíffæri ónæmiskerfis er ekki hægt að notast við eítílfrumnatalningu í útæðablóði til þess að meta undirhópa eítílfrumna í blóði hjá sjúklingum á meðferð með siponimodi. Rannsóknir sem fela í sér notkun einkjarnafrumna í blóðrás þurfa meira blóðmagn vegna fækkunar eítílfrumna í blóði.

Hjálparefni

Töflurnar innihalda sojalesítín. Sjúklingar sem hafa ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja skulu ekki nota siponimod (sjá kafla 4.3).

Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Æxlishefjandi, ónæmistemprandi eða ónæmisbælandi meðferðir

Siponimod hefur ekki verið rannsakað í samsettri meðferð með æxlishefjandi, ónæmistemprandi eða ónæmisbælandi lyfjum. Gæta á varúðar við samhliða gjöf vegna hættu á viðbótar ónæmisbælandi áhrifum við slíka meðferð og í vikunum eftir að gjöf einhvers þessara lyfja hefur verið hætt (sjá kafla 4.4).

Vegna eiginleika alemtuzumabs og lengdar ónæmisbælandi áhrifa sem lýst er í lyfjaupplýsingum þess er ekki ráðlagt að hefja meðferð með siponimodi eftir meðferð með alemtuzumabi nema einstaklingsbundinn ávinningur meðferðar vegi ótvírætt þyngra en áhætta (sjá kafla 4.4).

Lyf við hjartsláttaróreglu, lyf sem lengja QT-bil, lyf sem geta dregið úr hjartsláttartíðni

Við upphaf meðferðar á ekki að nota siponimod hjá sjúklingum sem fá einnig lyf við hjartsláttaróreglu af flokki Ia (t.d. kínidín, procainamid) eða flokki III (t.d. amiodaron, sotalol), lyf sem lengja QT-bil sem vitað er að hafi sláttargleypjandi áhrif, kalsíumgangaloka sem draga úr hjartsláttartíðni (t.d. verapamil eða diltiazem) eða önnur lyf sem geta dregið úr hjartsláttartíðni (t.d. ivabradin eða digoxin) vegna hugsanlegra viðbótaráhrifa á hjartsláttartíðni (sjá kafla 4.4). Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um samhliðanotkun lyfjanna með siponimodi. Samhliðanotkun með þessum lyfjum við upphaf meðferðar getur tengst alvarlegum hægsletti og leiðslurofi. Vegna hugsanlegra viðbótaráhrifa á hjartsláttartíðni skal almennt ekki hefja meðferð með siponimodi hjá sjúklingum sem þegar fá meðferð með þessum lyfjum (sjá kafla 4.4). Ef meðferð með siponimodi er íhuguð á að leita álits hjá hjartalækni varðandi það að skipta yfir í lyf sem dregur ekki úr hjartsláttartíðni eða fyrir viðeigandi eftirlit með upphafsmeðferð.

Betablokkar

Gæta á varúðar þegar meðferð með siponimodi er hafin hjá sjúklingum sem fá betablokka vegna viðbótaráhrifa m.t.t. lækkunar hjartsláttartíðni (sjá kafla 4.4). Meðferð með betablokka má hefja hjá sjúklingum sem fá stöðugan skammt af siponimodi.

Neikvæð áhrif á hjartsláttartíðni við gjöf siponimods og propranolols samhliða voru metin í sérstakri rannsókn á lyfhrifum/öryggi. Þegar propranololi var bætt við siponimod við jafnvægi lyfjahvarfa/lyfhrifa hafði það ógreinilegri neikvæð áhrif á hjartsláttartíðni (minni en viðbótaráhrif) en þegar siponimodi var bætt við propranolol við jafnvægi lyfjahvarfa/lyfhrifa (viðbótar áhrif á hjartslátt).

Bólusetning

Notkun lifandi veiklaðra bóluefna getur haft hættu á sýkingum í för með sér og því á að forðast notkun þeirra meðan á meðferð með siponimodi stendur og í 4 vikur eftir að henni hefur verið hætt (sjá kafla 4.4).

Meðan á meðferð með siponimodi stendur og í allt að 4 vikur eftir að henni lýkur er ekki víst að bólusetningar hafi fulla virkni. Ekki er talið að áhrif bólusetningar séu skert ef hlé er gert á meðferð með siponimodi 1 viku fyrir bólusetninguna þar til 4 vikur eftir bólusetninguna. Í sérstakri I. stigs rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sýndi samhliðameðferð siponimods með influensubóluefni eða styttra meðferðarhlé (frá 10 dögum fyrir til 14 dögum eftir bólusetningu) lakara svörunarhlutfall (um það bil 15% til 30% lægra) samanborið við lyfleysu, en virkni PPV 23 bólusetningar var aftur á móti ekki skert við samhliðameðferð með siponimodi (sjá kafla 4.4).

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf siponimods

Cýtókróm P450 (CYP2C9) er aðal umbrotaensímið fyrir siponimod, stendur fyrir 79,5% af umbrotum hjá þeim sem eru með mikil umbrot og með CYP2C9*1*1 arfgerðina. Afgangs brotthvarf siponimods er skrifað á ýmis önnur cýtókróm, sem hvert fyrir sig ber ábyrgð á minniháttar hluta brotthvarfs.

CYP2C9 hemlar

Samhliða notkun siponimods og lyfja sem valda meðalöflugri eða öflugri CYP2C9 hömlun er ekki ráðlögð þar sem búist er við klínískt mikilvægri 2- eða 4-faldri aukningu á útsetningu fyrir siponimodi, tilgreint í sömu röð.

Gjöf fluconazols 200 mg á dag (meðalöflugur hemill á bæði CYP2C9/CYP3A4) við jafnvægi samhliða stökum siponimod 4 mg skammti hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum með arfgerð CYP2C9*1*1 leiddi til 2-faldrar aukningar á svæðinu undir þéttiferli (AUC) siponimods. Við mat á milliverkunum með notkun lífeðlisfræðilegs lyfjahvarfalíkans er gert ráð fyrir að hámarki 2,2-faldri aukningu á AUC hjá öllum gerðum meðalöflugra CYP2C9 hemla háð CYP2C9 arfgerð.

CYP2C9 og CYP3A4 virkjar

Siponimod má gefa samhliða flestum gerðum CYP2C9 og CYP3A4 virkja. En vegna minnkaðrar útsetningar fyrir siponimodi sem gert er ráð fyrir á að íhuga hvort meðferðin eigi við og hugsanlega kosti samsettrar meðferðar með siponimodi:

- með tvíþættum öflugum CYP3A4/meðalöflugum CYP2C9 virkjum (t.d. rifampicin, carbamazepin) hjá öllum sjúklingum, óháð arfgerð. Samhliða gjöf 2 mg af siponimodi og 600 mg af rifampicini dró úr $AUC_{\text{tau,ss}}$ fyrir siponimod um 57% og úr $C_{\text{max,ss}}$ fyrir siponimod um 45% hjá einstaklingum með CYP2C9*1*1.
- með meðalöflugum CYP3A4 virkjum (t.d. efavirenz, modafinil) hjá sjúklingum með arfgerð CYP2C9*1*3 eða *2*3. Gert er ráð fyrir að mest áberandi minnkun á útsetningu fyrir siponimodi um 35% ($AUC_{\text{tau,ss}}$) og 39% ($C_{\text{max,ss}}$) verði eftir samhliða notkun 1 mg af siponimodi daglega og 600 mg af efavirenz daglega hjá sjúklingum með CYP2C9*1*3 arfgerð samanborið við þá sem eru með CYP2C9*1*1 arfgerð og fá ráðlagða skammtinn 2 mg af siponimodi án samhliða lyfjameðferðar. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir þar sem siponimod er notað samhliða meðalöflugum CYP3A4 virkjum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Gjöf samhliða siponimodi hafði ekki áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf og lyfhrif samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem innihalda ethinylestradiol og levonorgestrel. Því var verkun þeirra getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem rannsökuð voru viðhaldið meðan á meðferð með siponimodi stóð.

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihalda önnur progestagen, hins vegar er ekki gert ráð fyrir að siponimod hafi áhrif á verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir hjá konum

Konur sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn eiga ekki að nota siponimod (sjá kafla 4.3). Áður en meðferð er hafin hjá konum sem geta orðið þungaðar verður því að liggja fyrir neikvætt þungunarpróf og veita skal ráðgjöf varðandi alvarlega hættu fyrir fósttrið. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með siponimodi stendur og í a.m.k. tíu daga eftir síðasta skammt af siponimodi (sjá kafla 4.4).

Sértækar aðgerðir eru einnig tilgreindar í upplýsingapakka fyrir lækna. Framkvæma verður þessar aðgerðir áður en siponimodi er ávísað handa konum og meðan á meðferð stendur.

Þegar meðferð með siponimodi er stöðvuð vegna áforma um þungun þarf að hafa í huga hugsanlega endurkomu sjúkdómsvirkni (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun siponimods á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturveikun á fósturvísu og fóstur af völdum siponimods hjá rottum og kaninum og vansköpun hjá rottum þ.m.t. dauða fósturvísis-fósturs og afmyndun beinagrindar eða líffæra við útsetningu sem er sambærileg við útsetningu hjá mönnum með 2 mg dagsskammti (sjá kafla 5.3). Auk þess sýndi klínísk reynsla af öðrum sphingosin-1-fosfat viðtakamótara 2-falt meiri hættu á verulegri meðfæddri vansköpun þegar hann var gefinn á meðgöngu samanborið við tíðni sem komið hefur fram hjá almennu þýði.

Þar af leiðandi er meðganga frábending fyrir notkun siponimods (sjá kafla 4.3). Notkun siponimods skal stöðva að minnsta kosti 10 dögum áður en þungun er fyrirhuguð (sjá kafla 4.4). Ef kona verður þunguð meðan á meðferð stendur skal hætta notkun siponimods. Veita á læknisfræðilega ráðgjöf um hættu á skaðlegum áhrifum á fóstur í tengslum við meðferð og framkvæma ómskoðun.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort siponimod eða aðalumbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Siponimod og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk hjá rottum. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota siponimod.

Frjósemi

Áhrif siponimods á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Siponimod hefur hvorki áhrif á karlkynsæxlunarfæri hjá rottum eða öpum né frjósemi hjá rottum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Siponimod hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl getur hins vegar einstöku sinnum komið fram þegar meðferð með siponimodi er hafin. Þess vegna eiga sjúklingar hvorki að aka né nota vélar á fyrsta degi meðferðar með siponimodi (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Upplýsingar um öryggi siponimods byggjast á upplýsingum úr meginhluta klínísku rannsóknarinnar. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í meginhluta rannsóknar A2304 voru höfuðverkur (15%) og háþrýstingur (12,6%). Öryggistengdar upplýsingar úr framhaldshluta langtímarannsóknarinnar A2304 voru í samræmi við það sem kom fram í meginhlutanum.

Tafla með aukaverkunum

Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar samkvæmt tíðni þar sem algengasta aukaverkunin er talin upp fyrst. Að auki er viðeigandi tíðniflokkun fyrir hverja aukaverkun byggð á eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2 Tafla með aukaverkunum

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar	Ristill
Mjög sjaldgæfar	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)
Tíðni ekki þekkt	Heilahimnubólga af völdum cryptococca (cryptococcal meningitis)
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	
Algengar	Sortufrumublettir Grunnfrumukrabbamein
Sjaldgæfar	Flöguþekjukrabbamein Illkynja sortuæxli
Blóð og eitlar	
Algengar	Eitilfrumnafæð
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (IRIS)
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Sundl Flog Skjálfti
Augu	
Algengar	Sjónudepilsbjúgur
Hjarta	
Algengar	Hægsláttur Gáttasleglarof (fyrstu og annarrar gráðu)
Æðar	
Mjög algengar	Háþrýstingur
Meltingarfæri	
Algengar	Ógleði Niðurgangur
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar	Verkur í útlimum

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Bjúgur í útlimum Þróttleysi
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	Aukin gildi lifrarprófa
Algengar	Lækkuð gildi prófa fyrir lungnastarfsemi

Lýsing á völdum aukaverkunar

Sýkingar

Í III. stigs klínísku rannsókninni á sjúklingum með seinni síversnun MS-sjúkdóms var heildartíðni sýkinga svipuð hjá sjúklingum sem fengu siponimod og þeim sem fengu lyfleysu (49,0% miðað við 49,1%). Hins vegar var greint frá aukinni tíðni ristils við notkun siponimods (2,5%) miðað við lyfleysu (0,7%).

Greint var frá tilvikum heilahimnubólgu eða heilahimnu- og heilabólgu af völdum varicella zoster veiru hvenær sem er á meðferðartímanum með siponimodi. Einnig hefur verið greint frá tilvikum heilahimnabólgu af völdum cryptococca við meðferð með siponimodi (sjá kafla 4.4).

Sjónudepilsbjúgur

Oftar var greint frá sjónudepilsbjúg hjá sjúklingum sem fengu siponimod (1,8%) en þeim sem fengu lyfleysu (0,2%). Þótt flest tilvikin hafi orðið á fyrstu 3 til 4 mánuðum meðferðar með siponimodi var einnig greint frá tilvikum hjá sjúklingum sem fengu siponimod lengur en í 6 mánuði (sjá kafla 4.4). Hjá nokkrum sjúklingum kom þokusýn eða minnkuð sjónskerpa fram en aðrir voru án einkenna og greindir við hefðbundna augnskoðun. Sjónudepilsbjúgur lagaðist yfirleitt eða hvarf af sjálfu sér eftir að meðferð var hætt. Hætta á endurkomu ef meðferð með lyfinu er hafin að nýju hefur ekki verið metin.

Hægtakttruflun

Siponimod hægir tímabundið á hjartslætti við upphaf meðferðar og getur einnig valdið seinkun á leiðni milli gátta og slegla (sjá kafla 4.4). Greint var frá hægslætti hjá 6,2% sjúklinga sem fengu meðferð með siponimodi miðað við 3,1% sem fengu lyfleysu, og gáttasleglarofi hjá 1,7% sjúklinga sem fengu siponimod miðað við 0,7% sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Hámarkslækkun hjartsláttartíðni sást á fyrstu 6 klst. eftir skammt.

Tímabundin, skammtaháð lækkun á hjartsláttartíðni kom fram í upphafsfasa skömmtunar og stöðugleika var náð við skammta sem voru ≥ 5 mg. Hægtakttruflun (gáttasleglarof og gúlsstöðvun) kom oftast fram meðan á meðferð með siponimodi stóð miðað við lyfleysu.

Yfirleitt kom gáttasleglarof og gúlsstöðvun fram við hærri skammt en 2 mg meðferðarskammt þar sem tíðnin var greinilega hærri þegar ekki var verið að smáauka skammta miðað við það þegar skammtar voru auknir smátt og smátt.

Hægt er umsnúa áhrifum siponimods á hjartsláttartíðni með því að gefa atropin eða isoprenalin.

Rannsóknir á lifrarstarfsemi

Greint hefur verið frá hækkun lifrarendíma (aðallega ALAT hækkun) hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm á meðferð með siponimodi. Í III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með seinni síversnun MS-sjúkdóms var hækkun lifrarendíma algengari hjá sjúklingum sem fengu siponimod (11,3%) en þeim sem fengu lyfleysu (3,1%), aðallega vegna hækkunar lifrartransamínasa (ALAT/ASAT) og gamma glutamyltransferasa (GGT). Yfirleitt varð hækkunin innan fyrstu 6 mánaða meðferðar. Gildi ALAT varð aftur eðlilegt u.þ.b. 1 mánuði eftir að meðferð með siponimodi var hætt (sjá kafla 4.4).

Blóðþrýstingur

Oftar var greint frá háþrýstingi hjá sjúklingum sem fengu siponimod (12,6%) en þeim sem fengu lyfleysu (9,0%) í klínísku III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með seinni síversnun MS-sjúkdóms. Meðferð með siponimodi varð til þess að aukning var á slagbils- og þanbilsþrýstingi fljótlega eftir að meðferð hófst sem náði hámarki eftir u.þ.b. 6 mánaða meðferð (slagbil 3 mmHg, þanbil 1,2 mmHg) og hélst stöðug eftir það. Áhrifin voru viðvarandi við áframhaldandi meðferð.

Flog

Greint hefur verið frá flogum hjá 1,7% sjúklinga sem fengu siponimod miðað við 0,4% sem fengu lyfleysu í klínísku III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með seinni síversnun MS-sjúkdóms.

Áhrif á öndunarferi

Smávægileg lækkun á gildi FEV₁ (fráblástur á 1 sekúndu) og kolmónoxíðflutningsgetu lungna kom fram við meðferð með siponimodi. Eftir 3 og 6 mánaða meðferð í klínísku III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með seinni síversnun MS-sjúkdóms var meðalbreyting frá upphafsgildi á FEV₁ hjá siponimod hópnum -0,1 lítrar við hvorn tímapunkt en engin breyting varð hjá lyfleysuhópnum. Þessi niðurstaða var lítillega hærrí (um það bil 0,15 lítra meðalbreyting frá upphafsgildi á FEV₁) hjá sjúklingum með öndunarfærakvilla svo sem langvinna lungnateppu eða astma sem fengu meðferð með siponimodi. Við langtímameðferð varð þessi lækkun ekki að klínískt marktækri aukaverkun og tengist ekki auknum tilkynningum um hósta eða mæði (sjá kafla 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Hjá heilbrigðum einstaklingum hefur stakur hámarksskammtur sem þoldist verið ákvarðaður sem 25 mg byggt á hægslætti með einkennum sem kom fram eftir staka 75 mg skammta. Nokkrir einstaklingar fengu fyrir slysi skammta sem voru allt að 200 mg daglega í 3 til 4 daga og fengu einkennalaus væga eða meðalvæga tímabundna hækkun lifrarprófa.

Hjá einum sjúklingi (með sögu um þunglyndi) sem tók 84 mg siponimod varð lítilsháttar hækkun á lifrartransamínösum.

Ef ofskömmtn verður við fyrstu útsetningu fyrir siponimodi eða verður meðan á skammtaaukningu siponimods stendur er mikilvægt að fylgjast með teiknum og einkennum hægsláttar sem getur falið í sér eftirlit yfir nótt. Nauðsynlegt er að fylgjast reglulega með púlstíðni og blóðþrýstingi sem og hjartalínuriti (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ekkert sérstakt mótefni gegn siponimodi er fyrir hendi. Hvorki himnuskilun né plasmaskipti stuðla að því að siponimod verði fjarlægð úr líkamanum svo nokkru nemi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, lyf með mótandi áhrif á S1P-viðtaka, ATC-flokkur: L04AE03.

Verkunarháttur

Siponimod er sphingosin-1-fosfat (S1P) viðtakamótari. Siponimod binst valkvætt tveimur af fimm G-prótein-tengdum viðtökum (GPCR) fyrir S1P, nánar tiltekið S1P1 og S1P5. Með því að hafa mótverkandi áhrif á S1P1 viðtaka á eitilfrumum hamlar siponimod útgöngu úr eitlum. Þetta dregur úr endurhringrás T frumna inn í miðtaugakerfið og takmarkar miðlæga bólgu.

Lyfhrif

Fækkun eitilfrumna í útæðablóði

Siponimod veldur skammtaháðri fækkun eitilfrumna í útæðablóði innan 6 klst. frá fyrsta skammti vegna afturkræfrar einangrunar eitilfrumna í eitilvef.

Við áframhaldandi daglega lyfjagjöf heldur fækkun eitilfrumna áfram og nær lágmarksmiðgildi (90% CI) eitilfrumnafjölda sem er u.þ.b. 0,560 (0,271-1,08) frumur/nl hjá dæmigerðum CYP2C9*1*1 eða *1*2 sjúklingi með seinni síversnun MS-sjúkdóms sem ekki er japanskur en það samsvarar 20-30% af upphafsgildi. Lágu gildi eitilfrumna er viðhaldið með daglegri lyfjagjöf.

Hjá miklum meirihluta (90%) sjúklinga með seinni síversnun MS-sjúkdóms verður gildi eitilfrumna aftur eðlilegt innan 10 daga eftir lok meðferðar. Þegar meðferð með siponimodi hefur verið hætt geta afgangsráhrif á fækkun eitilfrumna í útæðablóði verið viðvarandi í allt að 3-4 vikur eftir síðasta skammt.

Hjartsláttartíðni og -taktur

Siponimod dregur tímabundið úr hjartsláttartíðni og leiðni á milli gátta og slegla við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4 og 4.8) sem verkunarlega tengist virkjun GIRK (G-protein-coupled inwardly rectifying potassium) gangna fyrir tilstilli S1P1 viðtakaörvunar sem leiðir til ofurskautunar frumu eða minnkaðrar hæfni frumu til að bregðast við áreiti. Vegna mótverkunar þess á S1P1 viðtaka gerir upphafsskammtaaukning siponimods GIRK göng smám saman ónæm þar til viðhaldsskammti er náð.

Hugsanleg lenging QT bils

Áhrif meðferðarskammta (2 mg) siponimods og skammta sem eru hærri en meðferðarskammtar (10 mg) á endurskautun hjarta voru könnuð í ítarlegri QT rannsókn. Niðurstöðurnar bentu ekki til mögulegra sláttarglepjandi áhrifa í tengslum við QT lengingu með siponimodi. Siponimod eykur meðaltalsgildi QTcF sem er aðlagð miðað við upphafsgildi og leiðrétt m.t.t. lyfleysu (ΔQTcF) um meira en 5 msek. þar sem meðalhámarksáhrif eru 7,8 msek. (2 mg) og 7,2 msek. (10 mg) 3 klst. eftir skammt. Efri mörk einhliða 95% CI fyrir ΔQTcF við alla tímamarkta var viðvarandi undir 10 msek. Flokkunargreining sýndi að engin meðferðartengd QTc gildi voru yfir 480 msek., engin aukning á QTc var yfir 60 msek, miðað við upphafsgildi og hvorki leiðrétt né óleiðrétt QT/QTc gildi voru yfir 500 msek.

Lungnastarfsemi

Meðferð með siponimodi með stökum eða endurteknum skömmtum í 28 daga tengist ekki klínískt marktækri aukningu á loftmótstöðu mælt sem FEV₁ (fráblástur á 1 sekúndu) og FEF (fráblástursflæði) við útöndun 25 til 75% af hámarksfráblæstri (FEF_{25-75%}). Lítilsháttar tilhneiging til minnkaðs FEV₁ kom fram eftir staka skammta sem voru ekki meðferðarskammtar (>10 mg). Endurteknir skammtar af siponimodi tengdust vægum eða í meðallagi miklum breytingum á FEV₁ og FEF_{25-75%} sem var hvorki skammta- né dagtímaháð og tengdist engum klínískum teiknum um aukna mótstöðu í loftvegum.

Verkun og öryggi

Verkun siponimods var rannsökuð í III. stigs rannsókn þar sem sem lagt var mat á 2 mg skammt einu sinni á dag hjá sjúklingum með seinni síversnun MS-sjúkdóms.

Rannsókn A2304 (EXPAND) hjá sjúklingum með seinni síversnun MS-sjúkdóms

Meginhluti rannsóknar A2304 var slembuð III. stigs, tvíblind, tilvika- og eftirfylgnirannsókn með samánburði við lyfleysu hjá sjúklingum með seinni síversnun MS-sjúkdóms sem voru með staðfesta versnun sl. 2 ár án kasta eða óháð köstum, án kasta í 3 mánuði fyrir þátttöku í rannsókninni og með EDSS (Expanded Disability Status Scale) skor 3,0 til 6,5 við upphaf rannsóknarinnar. Miðgildi upphafsgildis EDSS skors var 6,0. Sjúklar eldri en 61 árs voru ekki með í rannsókninni. Varðandi sjúkdómsvirkni þá geta einkenni bólguvirkni við seinni síversnun MS-sjúkdóms verið tengd bakslagi eða myndgreiningu (t.d. T1 skemmdir sem hlaða upp Gd eða virkar [nýjar eða stækkandi] T2 skemmdir).

Sjúklingum var slembiraðað 2:1 og fengu annaðhvort siponimod 2 mg einu sinni á dag eða lyfleysu. Klínískt mat var gert við skimun, á 3 mánaða fresti og við köst. Mat með segulómun var gert við skimun og á 12 mánaða fresti.

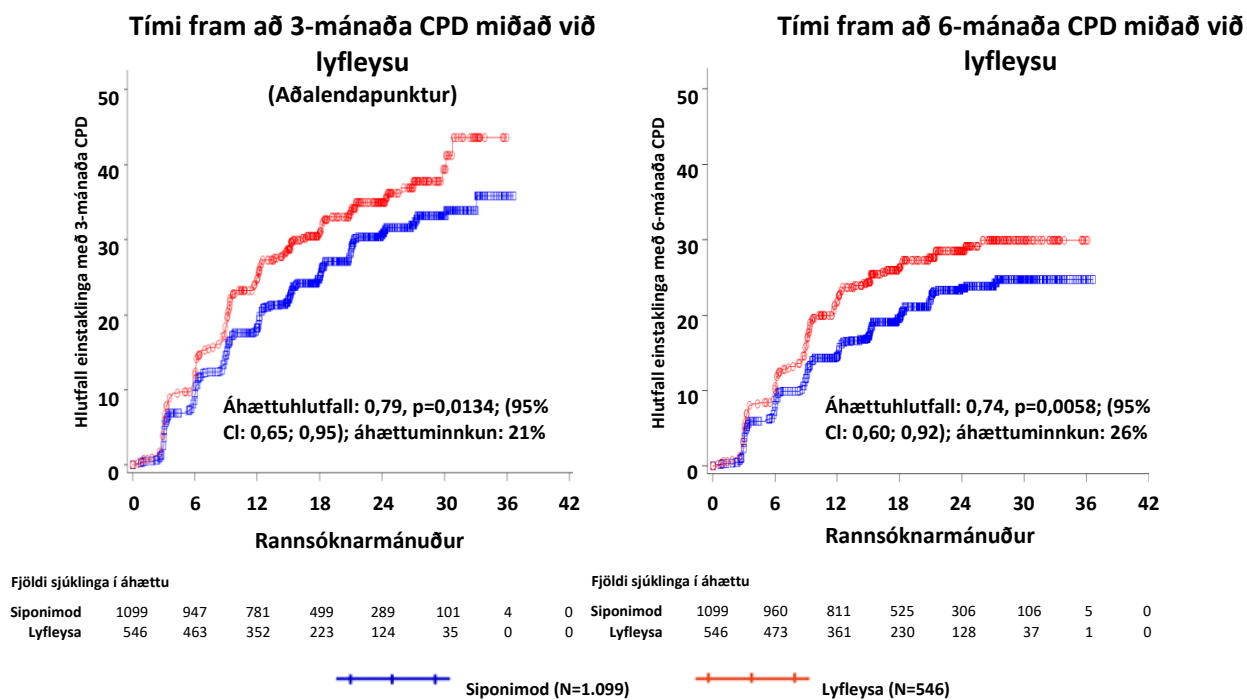
Aðalendapunktur rannsóknarinnar var tíminn fram að 3-mánaða staðfestum framgangi fötlunar (CDP, confirmed disability progression) ákvarðaður sem minnst 1-stigs aukning frá upphafsgildi EDSS skors (0,5 stigs aukning hjá sjúklingum með upphafsgildi EDSS 5,5 eða meira) sem var viðvarandi í 3 mánuði. Lykilaukaendapunktur var tíminn fram að 3-mánaða staðfestri a.m.k. 20% versnun miðað við upphafsgildi á mati á gönguhæfni samkvæmt T25W (timed 25-foot walk test) og breyting frá upphafsumfangi T2 skemmda. Aðrir aukaendapunktur voru m.a. tíminn fram að 6-mánaða staðfestum framgangi fötlunar, hlutfall rúmmálsbreytingar í heila og mæling á virkni bólgusjúkdóms (árleg tíðni kasta, skemmdir samkvæmt segulómun). Breyting á hugrænni færni (cognitive processing speed) á SDMT skala (Symbol Digit Modality Test) var könnunarendapunktur.

Lengd rannsóknarinnar var breytileg hjá sjúklingum (miðgildi rannsóknartíma var 21 mánuður, frá 1 degi til 37 mánaða).

Rannsóknin tók til 1.651 slembivalins sjúklings sem fékk siponimod 2 mg (N=1.105) eða lyfleysu (N=546); 82% sjúklinganna sem fengu siponimod og 78% þeirra sem fengu lyfleysu luku rannsókninni. Miðgildi aldurs var 49 ár, miðgildi sjúkdómslengdar var 16 ár og miðgildi upphafsgildis EDSS skors var 6,0. 64% sjúklinganna hafði ekki fengið kast í 2 ár fyrir þátttöku í rannsókninni og 76% voru ekki með skemmdir með gadolinium (Gd) upphleðslu við upphaflega segulómun. 78% sjúklinganna hafði áður fengið meðferð við MS-sjúkdómi.

3-mánaða og 6-mánaða staðfestur framgangur fötlunar hjá þeim sem fengu siponimod var marktækt seinkaður, þar sem áhættuminnkun fyrir 3-mánaða staðfestan framgang fötlunar var um 21% miðað við lyfleysu (áhættuhlutfall [HR] 0,79; p=0,0134) og áhættuminnkun fyrir 6-mánaða staðfestan framgang fötlunar var um 26% miðað við lyfleysu (HR 0,74; p=0,0058).

Mynd 1 Sjúklingar með 3- og 6-mánaða staðfestan framgang fötlunar (CDP) samkvæmt EDSS-Kaplan-Meier gröfum (heildargreining, rannsókn A2304)



Tafla 3 Klínískar niðurstöður og niðurstöður úr segulómun í rannsókn A2304

Endapunktur	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1.099)	Lyfleysa (n=546)
Klínískir endapunktur		
Aðalverkunarendapunktur: Hlutfall sjúklinga með 3-mánaða staðfestan framgang fötlunar (aðalendapunktur)	26,3%	31,7%
Áhættuminnkun ¹	21% (p=0,0134)	
Hlutfall sjúklinga með 3-mánaða staðfesta 20% aukningu á tíma í gönguprófi T25W (25-foot walk test)	39,7%	41,4%
Áhættuminnkun ¹	6% (p=0,4398)	
Hlutfall sjúklinga með 6-mánaða staðfestan framgang fötlunar	19,9%	25,5%
Áhættuminnkun ¹	26% [(p=0,0058)] ⁶	
Árleg tíðni kasta	0,071	0,152
Minnkun á tíðni ²	55% [(p<0,0001)] ⁶	
Endapunktur samkvæmt segulómun		
Breyting frá upphafsgildi á umfangi T2 skemmda (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Mismunur breytinga á umfangi T2 skemmda	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
Hlutfall breyting á rúmmáli í heila miðað við upphafsgildi (95% CI) ³	-0,497%	-0,649%
Mismunur á hlutfallslegri rúmmálsbreytingu í heila	0,152% [(p=0,0002)] ⁶	
Meðaltal heildarfjölda T1 skemmda sem hlaða upp Gd (95% CI) ⁴	0,081	0,596
Minnkun á tíðni	86% [(p<0,0001)] ⁶	
Hlutfall sjúklinga með 4 stiga versnun á SDMT (Symbol Digit Modality Test) ⁵	16,0%	20,9%
Áhættuminnkun ¹	25% [(p=0,0163)] ⁶	
¹ Samkvæmt Cox líkani fyrir tíma fram að versnun		
² Samkvæmt líkani fyrir endurtekin tilvik		
³ Meðaltal í mánuði 12 og mánuði 24		
⁴ Fram að mánuði 24		
⁵ Staðfest eftir 6 mánuði		
⁶ [Tilgreint (nominal) p-gildi fyrir endapunkta sem ekki voru teknir með í stigskipta prófinu (hierarchical testing) og ekki aðlagð fyrir margfeldi]		
⁷ Ekki staðfestandi p-gildi; stigskipta prófinu hætt áður en endapunktur var náð		

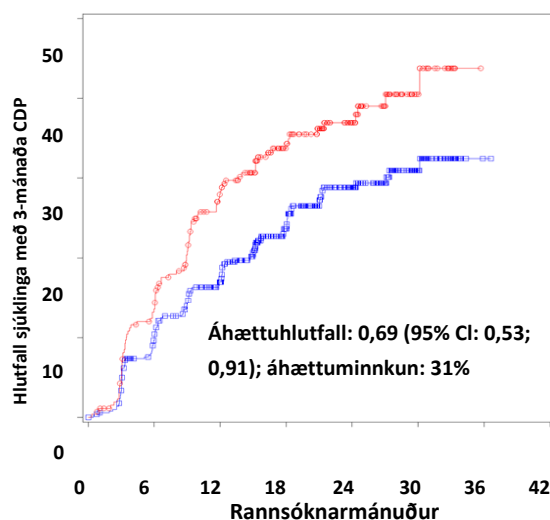
Niðurstöður úr rannsókninni sýndu mismunandi en samkvæma áhættuminnkun í tíma fram að 3- og 6-mánaða staðfestum framgangi fötlunar með siponimodi miðað við lyfleysu hjá undirhópum sem eru skilgreindir samkvæmt kyni, aldri, köstum fyrir rannsókn, upphafssjúkdómsvirkni samkvæmt segulómun, lengd sjúkdóms og fötlun við upphaf.

Hjá undirhópi sjúklinga (n=779) með virkan sjúkdóm (skilgreint sem sjúklingar sem hafa fengið kast innan 2 ára áður en rannsóknin hófst og/eða voru með T1 skemmd sem hleður upp Gd í upphafi) voru eiginleikar í upphafi svipaðir hjá öllu heildarþýðinu. Miðgildi aldurs var 47 ár, miðgildi sjúkdómslengdar var 15 ár og miðgildi upphafsgildis EDSS skors var 6,0.

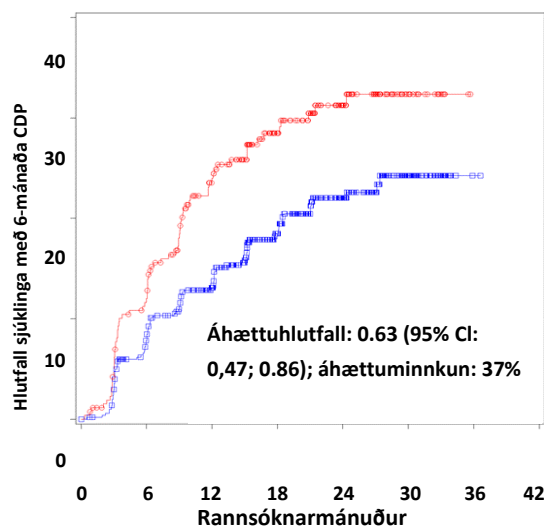
Tími fram að upphafi 3-mánaða og 6-mánaða staðfests framgangs fötlunar hjá sjúklingum með virkan sjúkdóm sem fengu siponimod var marktækt seinkaður, um 31% miðað við lyfleysu (áhættuhlutfall [HR] 0,69; 95% CI: 0,53; 0,91) fyrir 3-mánaða staðfestan framgang fötlunar og um 37% miðað við lyfleysu (áhættuhlutfall [HR] 0,63; 95% CI: 0,47; 0,86) fyrir 6-mánaða staðfestan framgang fötlunar. Árleg tíðni kasta (staðfest köst) minnkaði um 46% (hlutfall árlegrar tíðni kasta [ARR] 0,54; 95% CI: 0,39; 0,77) miðað við lyfleysu. Hlutfallsleg minnkun á heildarfjölda T1 skemmda sem hlaða upp Gd á 24 mánuðum var 85% (tíðnihlutfall 0,155; 95% CI: 0,104; 0,231) miðað við lyfleysu. Mismunur breytinga á umfangi T2 skemmda og hlutfallslegri rúmmálsbreytingu heila (meðaltal yfir mánuði 12 og 24) miðað við lyfleysu var -1.163 mm³ (95% CI: -1.484; -843 mm³) og 0,141% (95% CI: 0,020; 0,261%), tilgreint í sömu röð.

Mynd 2 Sjúklingar með 3- og 6-mánaða staðfestan framgang fötlunar (CDP) samkvæmt EDSS-Kaplan-Meier gröfum – Undirhópur með seinni síversnun MS-sjúkdóms og virkan sjúkdóm (heildargreining, rannsókn A2304)

Tími fram að 3-mánaða CDP miðað við lyfleysu
(Aðalendapunktur)



Tími fram að 6-mánaða CDP miðað við lyfleysu



Fjöldi sjúklinga í áhættu

Siponimod	516	439	376	245	149	48	1	0
Lyfleysa	263	221	164	112	68	19	0	0

Fjöldi sjúklinga í áhættu

Siponimod	516	447	391	258	156	51	1	0
Lyfleysa	263	225	171	115	68	20	0	0



Siponimod (N=516)



Lyfleysa (N=263)

Hjá undirhópi sjúklinga (n=827) sem ekki voru með teikn og einkenni sjúkdómsvirkni (skilgreint sem sjúklingar sem ekki hafa fengið kast í 2 ár fyrir rannsóknina og eru ekki með T1 skemmdir með Gd upphleðslu í upphafi), voru áhrifin á 3-mánaða og 6-mánaða staðfestan framgang fötlunar lítil (áhættuminnkunin var 7% og 13%, tilgreint í sömu röð).

Í eftiragreiningu rannsóknar A2304 (EXPAND) kom fram að siponimod seinkaði versnun samkvæmt EDSS $\geq 7,0$ (viðvarandi fram að lok rannsóknar, þ.e. tími fram að hjólastól) sem leiddi til áhættuminnkunar sem var 38% (áhættuhlutfall [HR] samkvæmt Cox líkani 0,62; 95% CI: 0,41; 0,92). Mat samkvæmt Kaplan-Meier á hlutfalli sjúklinga með versnun samkvæmt EDSS $\geq 7,0$ í mánuði 24 var 6,97% hjá siponimod hópnum og 8,72% hjá lyfleysu hópnum. Í undirhópi sjúklinga með seinni síversnun MS-sjúkdóms sem var virkur, var áhættuminnkunin 51% (áhættuhlutfall [HR] 0,49; 95% CI: 0,27; 0,90) og mat samkvæmt Kaplan-Meier í mánuði 24 var 6,51% hjá siponimod hópnum og 8,69% hjá lyfleysu hópnum. Þar sem þessar niðurstöður eru byggðar á könnun á að túlka þær með varúð.

Meginhluta rannsóknar A2304 var fylgt eftir með stakarma, opnum framhaldshluta. Markmið framhaldshlutans var í eðli sínu til könnunar og ætlaður til að meta langtíma verkun og öryggi siponimods við meðferð í allt að 7 ár til viðbótar. Af heildarfjölda sjúklinga sem var slembiraðað hófu 68% (n=1.120) þátttöku og 29% (n=485) luku framhaldshluta rannsóknar A2304. Mat samkvæmt Kaplan-Meier á hlutfalli sjúklinga með 6-mánaða staðfestan framgang fötlunar í mánuði 108 var 64,7% hjá þeim sem fengu samfellda meðferð með siponimodi og 68,4% hjá þeim sjúklingum sem skiptu af lyfleysu yfir á siponimod eftir meginhlutann. Hjá sjúklingum með seinni síversnun MS-sjúkdóms sem var virkur var mat samkvæmt Kaplan-Meier á hlutfalli sjúklinga með 6-mánaða staðfestan framgang fötlunar í mánuði 108 62,9% hjá þeim sem fengu samfellda meðferð með siponimodi og 68,1% hjá þeim sjúklingum sem skiptu af lyfleysu yfir á siponimod eftir meginhlutann.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á siponimodi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á MS-sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Tíminn (T_{max}) sem það tekur að ná hámarksplasmabéttni (C_{max}) eftir endurtekna skammta af siponimodi til inntöku er u.þ.b. 4 klst. (á bilinu: 2 til 12 klst.). Frásög siponimods er mikið ($\geq 70\%$ samkvæmt magni geislavirks efnis sem skilst út með þvagi og magni umbrotsefna í hægðum framreiknað að óendanlegu). Nýting siponimods eftir inntöku er u.þ.b. 84%. Við gjöf siponimod 2 mg til inntöku einu sinni á dag í 10 daga var meðalgildi C_{max} 30,4 ng/ml og meðalgildi AUC_{tau} 558 klst.*ng/ml á degi 10. Jafnvægi var náð eftir u.þ.b. 6 daga eftir gjöf endurtekinna skammta af siponimodi einu sinni á dag.

Þrátt fyrir seinkun á T_{max} í 8 klukkustundir eftir stakan skammt, hafði fæða engin áhrif á altæka útsetningu fyrir siponimodi (C_{max} og AUC), því má taka siponimod án tillits til máltíða (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Siponimod dreifist um líkamsvefi og meðalgildi dreifingarrúmmáls er 124 lítrar. 68% af siponimodi greinist í plasma hjá mönnum. Siponimod fer greiðlega yfir blóð-heilaþröskuld. Próteinbinding siponimods er $>99,9\%$ hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Umbrot

Siponimod umbrotnar mikið, aðallega fyrir tilstilli fjölbrigða CYP2C9 (79,5% hjá CYP2C9*1*1 sem eru með mikil umbrot) og heildarframlag þess til brotthvarfs siponimods er háð arfgerð þess og ensímvirkni. Afgangs brotthvarf siponimods er skrifað á ýmis önnur cýtókróm, þar með talið CYP3A4 (6,4%), sem eru talin hafa minniháttar áhrif þvert yfir allar CYP2C9 arfgerðir.

Ekki er gert ráð fyrir að lyfjafræðileg virkni aðalumbrotsefnanna M3 og M17 eigi þátt í verkun og öryggi siponimods hjá mönnum.

In vitro rannsóknir benda ekki til lyfjamilliverkana siponimods og aðalumbrotsefna þess í blóði M3 og M17 sem skipta máli klínískt við þau CYP ensím og flutningsprótein sem rannsókuð voru við 2 mg meðferðarskammta einu sinni á dag, og útheimtir ekki klínískar athuganir.

Brotthvarf

Altæk úthreinsun (CL/F) sem er 3,11 l/klst. var metin hjá MS-sjúklingum. Helmingunartími brotthvarfs siponimods er u.þ.b. 30 klst.

Brotthvarf siponimods úr blóðrás er aðallega vegna umbrota og útskilnaðar með galli/hægðum í kjölfarið. Óbreytt siponimod greindist ekki í þvagi.

Milliverkanir lyfja

Áhrif meðalöfluga CYP2C9 hemla á útsetningu fyrir siponimodi voru skoðuð og talin vera allt að 2-föld fyrir AUC og 1,6-föld fyrir C_{max} þvert yfir allar CYP2C9 arfgerðir við viðhaldsskammta. Spár um milliverkanir milli lyfja fyrir öfluga CYP2C9 hemla leiddu til u.þ.b. 4-faldrar aukningar á útsetningu samanborið við CYP2C9*1*1. Samhliða notkun meðalöfluga eða öfluga CYP2C9 hemla er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun claritromycins (öflugur CYP3A4 hemill) 500 mg daglega við jafnvægi og staks 0,25 mg skammts af siponimodi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum með CYP2C9*1*3 arfgerð leiddi til 1,09-faldrar aukningar á AUC fyrir siponimod sem hafði ekki klínísku þýðingu.

Línulegt samband

Þéttni siponimods eykst í réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf endurtekinna siponimod skammta á bilinu 0,3 mg til 20 mg sem gefnir eru einu sinni á dag.

Plasmabéttni við jafnvægi er náð eftir u.þ.b. 6 daga eftir lyfjagjöf einu sinni á dag og gildi við jafnvægi er u.þ.b. 2 til 3-falt stærra en eftir upphafsskammtinn. Skammtaaukningin er til þess að ná meðferðarskammti sem er 2 mg siponimod eftir 6 daga og skömmun í 4 daga til viðbótar er nauðsynleg til þess að ná jafnvægi í plasma.

Eiginleikar hjá sérstökum sjúklingahópum eða sérstöku þýði

Arfgerð CYP2C9

Arfgerð CYP2C9 hefur áhrif á CL/F fyrir siponimod. Tvær greiningar á lyfjahvörfum benda til þess að einstaklingar sem eru með CYP2C9*1*1 og *1*2 séu með mikil umbrot, þeir sem eru með *2*2 og *1*3 séu með meðalmikil umbrot og þeir sem eru með *2*3 og *3*3 með léleg umbrot. Miðað við einstaklinga með CYP2C9*1*1 eru þeir sem eru með arfgerð CYP2C9*2*2 með 20% minna CL/F gildi, þeir sem eru með *1*3 með 35-38% minna, þeir sem eru með *2*3 með 45-48% minna og þeir sem eru með *3*3 með 74% minna CL/F gildi. Útsetning fyrir siponimodi er því u.þ.b. 25%, 61%, 91% og 284% meiri hjá þeim sem eru með CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 og *3*3 miðað við þá sem eru með *1*1 (sjá töflu 4) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Önnur fátíðari fjölbreytni CYP2C9 kemur fyrir. Lyfjahvörf siponimods hafa ekki verið metin hjá slíkum einstaklingum. Sum fjölbreytni eins og *5, *6, *8 og *11 tengjast minnkun eða missi á ensímavirkni. Áætlað er að samanlögð tíðni CYP2C9 *5, *6, *8 og *11 samsæta sé um það bil 10% í þýði af afrískum kynstofni, 2% í þýði af rómansk-amerískum kynstofni og <0,4% í þýði af hvítum og asískum kynstofni.

Tafla 4 Áhrif CYP2C9 arfgerða á CL/F fyrir siponimod og altæka útsetningu

CYP2C9 arfgerð	Tíðni hjá hvítum kynstofni	Áætlað CL/F (l/klst.)	% af CYP2C9*1*1 CL/F	Aukning á útsetningu miðað við CYP2C9*1*1 í %
Þeir sem eru með mikil umbrot				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Þeir sem eru með meðalmikil umbrot				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Þeir sem eru með lítil umbrot				
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

Aldraðir

Niðurstöður úr greiningu á lyfjahvörfum benda til þess að ekki þurfi að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (65 ára og eldri). Engir sjúklingar eldri en 61 árs tóku þátt í klíniskum rannsóknum. Nota skal siponimod með varúð hjá öldruðum (sjá kafla 4.2).

Kyn

Niðurstöður þýðisrannsókna á lyfjahvörfum benda til þess að ekki sé þörf á skammtaaðlögun sem byggð er á kyni.

Kynþáttur/uppruni

Enginn munur var á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum Japönnum og heilbrigðum hvítum einstaklingum sem bendir til að uppruni skipti ekki máli m.t.t. lyfjahvarfa siponimods.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf aðlaga skammta siponimods hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Meðalgildi helmingunartíma siponimods og C_{max} (heildar og óbundið) var sambærilegt hjá þeim sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. AUC fyrir heildar og óbundið siponimod var eingöngu lítið eitt aukið (um 23 til 33%) miðað við hjá heilbrigðum einstaklingum. Áhrif nýrnasjúkdóms á lokastigi og áhrif blóðskilunar á lyfjahvörf siponimods hafa ekki verið rannsökuð. Vegna mikillar próteinbindingar (>99,9%) siponimods er ekki gert ráð fyrir að blóðskilun breyti þéttni siponimods hvorki bundins né óbundins og ekki er gert ráð fyrir að breyta þurfi skömmtum byggt á þessari athugun.

Skert lifrastarfsemi

Siponimod skal ekki nota handa sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Ekki þarf að aðlaga skammta siponimods hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi. AUC fyrir óbundið siponimod er 15% hærra hjá þeim sem eru með meðalskerta lifrastarfsemi og 50% hærra hjá þeim sem eru með verulega skerta lifrastarfsemi miðað við heilbrigða einstaklinga samkvæmt rannsókn á 0,25 mg stökum skammti. Meðalgildi helmingunartíma siponimods var óbreytt við skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturvekun eftir endurtekna skammta á músum, rottum og öpum hafði siponimod veruleg áhrif á eitilkerfið (eitilfrumnafeð, eitilfrumnarýrnun og minni mótefnasvörun), sem er í samræmi við aðal lyfjafræðilega verkun þess á S1P1 viðtaka (sjá kafla 5.1).

Skammtatakmakandi eiturverkun hjá dýrategundum var eiturverkun á nýru hjá mús, áhrif á þýngdarframvindu hjá rottum og aukaverkanir á miðtaugakerfi og meltingarfæri hjá öpum. Helstu marklíffæri m.t.t. eiturverkana hjá nagdýrum voru lungu, lifur, skjaldkirtill, nýru og leg/fæðingarvegur. Hjá öpum sáust til viðbótar áhrif á vöðva og húð. Þessar eiturverkanir urðu við gildi sem voru meira en 30-föld altæk útsetning fyrir siponimodi miðað við útsetningu hjá mönnum, á grundvelli AUC, við viðhaldsskammt sem nemur 2 mg á dag.

Siponimod sýndi engin ljóseiturhrif eða möguleika á að verða háður því og það hafði ekki eituráhrif á erfðaeftirbærni *in vitro* og *in vivo*.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum framkallaði siponimod eitlaæxli, blóðæðaæxli (haemangioma) og æðasarkmei (haemangiosarcoma) í mús, en eggþúsæxli og þekjuvefskrabbamein í skjaldkirtli kom fram í karlrottum. Þessar niðurstöður um æxli voru annaðhvort talðar vera sértækar fyrir mýs eða rekjanlegar til aðlögunar lifrarumbrota í sérstaklega næmum rottutegundum og vafasamt er að þær skipti máli fyrir menn.

Eiturverkun á frjósemi og æxlun

Siponimod hafði engin áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum við stærstu skammta sem prófaðir voru sem samsvarar u.þ.b. 19-föld öryggismörkum byggt á altækri útsetningu hjá mönnum (AUC) við dagsskammt sem er 2 mg.

Vitað er að viðtakinn sem siponimod hefur áhrif á (sphingosin-1-fosfat viðtaki) tekur þátt í æðamyndun hjá fósturvísu.

Í rannsóknum á þroska fósturvísa-fóstra sem gerðar voru í rottum og kaninum framkallaði siponimod eiturverkun á fósturvísa en ekki eiturverkun hjá móðurdýrinu. Hjá báðum tegundum var aukið tíðni fangláts. Hjá rottum komu fram fleiri fóstur með vansköpun útvortis, á beinagrind og innnyflum (t.d. klofinn gómur og vansköpun viðbeina, hjartastækkun og bjúgur) en hjá kanínufóstrum komu aðallega fram frávik í beinagrind og innnyflum.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu sem gerð var á rottum var aukning í fjölda dauðra afkvæma (dauð við got eða fundust dauð fyrir 4. dag eftir got) og vanskapaðra (karlafkvæmi með vansköpuð þvagræri og/eða minna bil á milli kynfæra og bakrafur; afkvæmi af báðum kynjum með bjúg, þrútna mjúka höfuðkúpu eða sveigða afturlími).

Útsetning (AUC) við mörk þar sem engar aukaverkanir koma fram (NOAEL, No-observed-adverse-effect level) á þroska fósturvísa-fóstra (rottur og kanínur) og á þroska fyrir og eftir got (rottur) var minni en altæk útsetning (AUC) hjá mönnum við 2 mg skammt á dag og þar af leiðandi eru engin öryggismörk.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Crospovidon
Glycerol dibehenat
Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð

Polyvinylalkóhól
Títandíoxíð (E171)
Rautt járnóxíð (E172)
Svart járnóxíð (E172)
Talkúm
Sojalesítín
Xanhangúmmí

Mayzent 1 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Crospovidon
Glycerol dibehenat
Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð

Polyvinylalkóhól
Títandíoxíð (E171)
Rautt járnóxíð (E172)
Svart járnóxíð (E172)
Talkúm
Sojalesítín
Xanhangúmmí

Mayzent 2 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Crospovidon
Glycerol dibehenat
Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð

Polyvinylalkóhól
Títandíoxíð (E171)
Gult járnóxíð (E172)
Rautt járnóxíð (E172)
Talkúm
Sojalesítín
Xanhangúmmí

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

Skammtastillingarpakkning með 12 filmuhúðuðum töflum í PA/ál/PVC/álþynnu í vasa.
Pakkningar með 84 eða 120 filmuhúðuðum töflum í PA/ál/PVC/álþynnum.

Mayzent 1 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkningar með 28 eða 98 filmuhúðuðum töflum í PA/ál/PVC/álþynnum.

Mayzent 2 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkningar með 14, 28 eða 98 filmuhúðuðum töflum í PA/ál/PVC/álþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

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

Mayzent 1 mg filmuhúðaðar töflur

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

Mayzent 2 mg filmuhúðaðar töflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. janúar 2020

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Mayzent í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við heilbrigðisyfirvöld í hverju landi fyrir sig um innihald og gerð fræðsluáætlunar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafi skal tryggja, að í hverju aðildarlandi fyrir sig þar sem Mayzent er markaðssett, fái allir lækna sem munu ávísa Mayzent uppfærðan upplýsingapakka fyrir lækna, sem inniheldur eftirtalið:

- Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC);
- Gátlista fyrir lækna til að hafa í huga áður en Mayzent er ávísað;
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila sem allir sjúklingar eiga að fá;
- Áminningarkort gegn þungun fyrir konur sem geta orðið þungaðar.

Gátlisti fyrir lækna:

Gátlistinn fyrir lækna skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Hugsanlegar langtímaafleiðingar varðandi öryggi hjá þeim sem eru með léleg CYP2C9 umbrot:
 - Áður en meðferð er hafin á að gera arfgerðargreiningu fyrir CYP2C9 til þess að ákvarða viðhaldsskammt siponimods. Fyrir prófið þarf DNA sýni sem er fengið með blóði eða munnvatni (munnholsstroki). Prófið greinir tvö afbrigði samsæta fyrir CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) og CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Bæði eru einbasa erfðabreytileikar. Þessa arfgerðargreiningu má gera með Sanger raðgreiningaraðferð eða með greiningaraðferð sem byggð er á PCR. Varðandi frekari skýringar er vísað á rannsóknarstofur á hverjum stað fyrir sig.
 - Ekki ávísa siponimod handa sjúklingum sem eru arfhreinir m.t.t. CYP2C9*3*3.
 - Aðlaga skal viðhaldsskammtinn í 1 mg hjá sjúklingum með CYP2C9*2*3 eða *1*3 arfgerðir.
- Hægtakttruflun (leiðnifrávik meðtalin) við upphaf meðferðar:
 - Hefja skal meðferð með skammtastillingarpakkningu sem endist í 5 daga. Meðferð er hafin með 0,25 mg á degi 1, skammtur stækkaður í viðhaldsskammt sem er 2 mg eða 1 mg á degi 6 á grundvelli umbrotavirkni CYP2C9.
 - Ef stillingarskammtur gleymist einn dag af fyrstu 6 dögum meðferðar skal hefja meðferð að nýju með nýrri skammtastillingarpakkningu.
 - Ef gert er hlé á viðhaldsskammti þannig að 4 eða fleiri dagskömmtum í röð er sleppt skal hefja meðferðina að nýju með nýrri skammtastillingarpakkningu.
 - Kröfur um eftirlit við upphaf meðferðar:
 - *Áður en fyrsti skammtur er gefinn:*
 - Mæla skal lífsmörk og taka upphafshjartalínurit áður en fyrsti skammtur siponimods er gefinn sjúklingum með sínus hægslátt (hjartsláttartíðni <55 slög á mínútu), sögu um fyrstu eða annarrar gráðu [Mobitz gerð I] gáttasleglarof eða sögu um hjartadrep eða hjartabilun (sjúklingar með hjartabilun af flokki I og II samkvæmt NYHA).
 - *Þar til 6 klukkustundum eftir fyrsta skammt:*
 - Hafa skal eftirlit með sjúklingum með sínus hægslátt (hjartsláttartíðni <55 slög á mínútu), sögu um fyrstu eða annarrar gráðu [Mobitz gerð I] gáttasleglarof eða sögu um hjartadrep eða hjartabilun (sjúklingar með hjartabilun af flokki I og II samkvæmt NYHA) í 6 klukkustundir eftir fyrsta skammtinn af siponimodi m.t.t. teikna eða einkenna um hægslátt og taka hjartalínurit við lok 6 klukkustunda eftirlitstímabilsins.
 - Ef þörf er á, er hægt að umsnúa áhrifum siponimods á hjartsláttartíðni með því að gefa inndælingu með atropini eða isoprenalini.

Framlengt eftirlit (>6 klukkustundir eftir fyrsta skammt):

- Ef hjartsláttartíðni 6 klukkustundum eftir að skammtur er tekinn inn er sú lægsta sem komið hefur fram eftir að fyrsti skammtur var tekinn inn skal framlengja eftirlit með hjartsláttartíðni um að minnsta kosti 2 klst. og þar til hjartsláttartíðni eykst á ný.
- Framlengja skal eftirlit með hjartsláttartíðni þannig að það sé að minnsta kosti yfir nótt á sjúkrahósti og þar til einkenni hafa gengið til baka hjá sjúklingum sem þurfa lyfjagjöf vegna hægs hjartsláttar meðan á eftirliti stendur við upphaf meðferðar/þegar meðferð er hafin aftur. Haga skal eftirliti á sama hátt og eftir fyrsta skammt, eftir gjöf næsta skammts af siponimodi.
- Hefja skal viðeigandi meðferð og halda eftirliti áfram þar til einkenni/óeðlilegar niðurstöður hafa gengið til baka ef eftirfarandi tilvik koma fram:
 - a. Nýtt tilvik þriðju gráðu gáttasleglarofs sem kemur fram á einhverjum tímapunkti
 - b. Ef hjartalínuritið sýnir við 6 klukkustunda tímamörkin: Nýtt tilvik gáttasleglarofs af annarri gráðu eða hærri eða QTc bil ≥ 500 millisekúndur
Ef þörf er á lyfjameðferð skal halda eftirliti áfram yfir nótt og endurtaka skal 6 klukkustunda eftirlitið eftir næsta skammt.
- Ekki má nota Mayzent hjá:
 - sjúklingum sem á síðastliðnum 6 mánuðum hafa fengið hjartadrep, hvíkula hjartaöng, slag/skammvinnt blóðþurrðarkast, versnandi hjartabilun (sem krefst innlagnar á sjúkrahús) eða hjartabilun af flokki III/IV (samkvæmt NYHA).
 - sjúklingum með sögu um annarrar gráðu gáttasleglarof af Mobitz gerð II, þriðju gráðu gáttasleglarof, leiðslurof í gáttum (sino-atrial heart block) eða heilkenni sjúks sínushnútar (sick sinus syndrome), ef þeir eru ekki með gangráð.
- Mayzent er ekki ráðlagt hjá:
 - sjúklingum með neðangreinda kvilla. Eingöngu skal íhuga siponimod meðferð hjá þessum sjúklingum ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta og leita skal til sérfræðings í hjartasjúkdómum til að ákveða viðeigandi eftirlit. Framlengt eftirlit yfir nótt er að minnsta kosti ráðlagt.
 - Lenging QTc bils >500 millisekúndur
 - Verulegur ómeðhöndlaður kæfisvefn
 - Saga um hægslátt með einkennum
 - Saga um endurtekin yfirlið
 - Háþrýstingur sem ekki hefur náðst stjórn á
 - Samhliða meðferð með lyfjum við hjartsláttaróreglu af flokki Ia (t.d. quinidin eða procainamid) eða flokki III, kalsíumgangalokum (eins og verapamil, diltiazem) og öðrum lyfjum (t.d. ivabradin eða digoxin) sem þekkt er að dragi úr hjartsláttartíðni
- Sýkingar, þ.m.t. endurvirkjun hlaupabólu-ristilsveiru (varicella zoster), endurvirkjun annarra veirusýkinga, ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML) og aðrar mjög sjaldgæfar tækifærissýkingar:
 - Aukin hættu er á sýkingum, þar með talið alvarlegum sýkingum, hjá sjúklingum sem fá meðferð með siponimodi.
 - Áður en meðferð er hafin skal liggja fyrir nýleg heildartalning á blóðkornum (þ.e. innan 6 mánaða eða eftir að fyrri meðferð er hætt). Einnig er ráðlagt að meta heildarfjölda blóðkorna 3 til 4 mánuðum eftir að meðferð er hafin og a.m.k. árlega eftir það og ef einkenni sýkingar koma fram. Ef staðfestur heildarfjöldi eítílfrumna er $<0,2 \times 10^9/l$ á að minnka skammt í 1 mg vegna þess að í klínískum rannsóknum var skammtur siponimods minnkaður hjá sjúklingum með heildarfjölda eítílfrumna $<0,2 \times 10^9/l$. Ef staðfestur heildarfjöldi eítílfrumna er $<0,2 \times 10^9/l$ hjá sjúklingi sem þegar fær siponimod 1 mg skal gera hlé á meðferð með siponimodi þar til gildinu $0,6 \times 10^9/l$ er náð, þá má íhuga meðferð með siponimodi á ný.

- Áður en byrjað er að gefa siponimod skal prófa fyrir mótefnum gegn hlaupabóluristilveiru (varicella zoster virus [VZV]) hjá sjúklingum sem ekki eru með staðfesta sögu um hlaupabólur frá lækni eða eru án staðfestingar á fullri bólusetningu gegn VZV. Ef prófið er neikvætt er bólusetning ráðlögð og fresta skal meðferð með siponimodi um 1 mánuð til þess að leyfa bólusetningunni að ná fullri verkun.
- Siponimod má ekki nota hjá sjúklingum með ónæmisbrest.
- Siponimod má ekki nota hjá sjúklingum með sögu um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) eða heilahimnubólgu af völdum cryptococca.
- Ekki skal hefja meðferð með siponimodi hjá sjúklingum með alvarlega virka sýkingu fyrir en sýkingin hefur batnað.
- Sýna skal varúð þegar gefin er samhliðameðferð með æxlishefjandi, ónæmistemprandi eða ónæmisbælandi meðferð (barksterar meðtaldir) vegna hættu á viðbótaráhrifum á ónæmiskerfið.
- Ráðleggja skal sjúklingum að greina þeim sem ávísaði lyfinu strax frá teiknum og einkennum sýkingar meðan á meðferð með siponimodi stendur og í allt að einn mánuð eftir að meðferð lýkur.
- Hafa skal náði eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkinga meðan á meðferð með siponimodi stendur og eftir að meðferð lýkur:
 - Tafarlaus sjúkdómsgreining skal fara fram á sjúklingum með einkennum og teiknum sem samræmast heilabólgu, heilahimnubólgu eða heilahimnu- og heilabólgu, gera hlé á meðferð með siponimodi þar til sýking hefur verið útilokuð og hefja viðeigandi meðferð við sýkingu ef hún greinist.
 - Herpes veirusýkingar (þ.m.t. heilahimnubólga eða heilahimnu- og heilabólga af völdum varicella zoster veiru) hafa komið fyrir við notkun siponimods hvenær sem er á meðferðartímanum.
 - Greint hefur verið frá heilahimnubólgu af völdum cryptococca (cryptococcal meningitis) (CM) við notkun siponimods.
 - Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) við notkun S1P viðtakamótara, þ.m.t. siponimods, og annarra meðferða við MS-sjúkdómi. Læknar eiga að vera á varðbergi gagnvart klínískum einkennum eða niðurstöðum segulómunar sem benda til PML. Ef grunur er um PML á að stöðva meðferð með siponimodi þar til búið er að útiloka PML. Ef PML er staðfest á að hætta meðferð með siponimodi.
 - Greint hefur verið frá IRIS (ónæmisendurvirkjunarheilkenni) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með S1P viðtakamótara m.a. siponimodi sem fengu PML og hættu síðan meðferðinni. Tíminn þar til IRIS kom fyrst fram hjá sjúklingum með PML var yfirleitt frá vikum upp í mánuði eftir að meðferð með S1P viðtakamótara var hætt. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til IRIS og grípa til viðeigandi meðferðar í tengslum við bólgu.
- Sjónudepilsbjúgur:
 - Gera skal augnskoðun áður en meðferð hefst og mat með eftirfylgni meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með sögu um sykursýki, æðahjúpsbólgu eða undirliggjandi/samhliða sjúkdóm í sjónu.
 - Mælt er með augnskoðun 3-4 mánuðum eftir að siponimod meðferð hefst.
 - Segja skal sjúklingum að tilkynna um sjóntruflanir allan tímann sem meðferð með siponimodi stendur.
 - Ekki skal hefja siponimod meðferð hjá sjúklingum með sjónudepilsbjúg fyrir en hann hefur gengið til baka.
- Eiturverkun á æxlun:
 - Ekki má nota siponimod á meðgöngu og hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn. Upplýsa skal konur um hugsanlega alvarlega hættu fyrir fósttrið ef siponimod er notað á meðgöngu eða ef sjúklingurinn verður barnshafandi meðan lyfið er tekið.

- Neikvætt þungunarpróf þarf að liggja fyrir áður en meðferð er hafin hjá konum sem geta orðið þungaðar og það þarf að endurtaka með viðeigandi millibili.
- Konur sem geta orðið þungaðar verða að fá ráðgjöf áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það um alvarlega hættu af völdum siponimods fyrir fósttrið. Þetta skal gert með notkun sérstaks áminningarkorts gegn þungun.
- Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með siponimodi stendur og að minnsta kosti í 10 daga eftir að meðferð er hætt.
- Stöðva skal notkun siponimods að minnsta kosti 10 dögum áður en þungun er fyrirhuguð. Þegar meðferð með siponimodi er stöðvuð vegna fyrirhugaðrar þungunar skal hafa í huga að sjúkdómsvirkni getur komið til baka.
- Veita skal sjúklingnum ráðgjöf vegna óvæntrar þungunar.
- Ef kona verður þunguð meðan á siponimod meðferð stendur skal hætta meðferð. Þunguðum konum skal veita ráðgjöf um hugsanlega alvarlega hættu fyrir fósttrið og framkvæma skal ómskoðanir.
- Vinsamlega tilkynnið Novartis í síma [fyllið út símanúmer í hverju landi fyrir sig] eða á vefsíðu [fyllið út vefsíðu] ef þungun verður meðan á meðferð með siponimodi stendur eða innan 10 daga eftir að henni lýkur, óháð frávikum sem kynnu að koma fram.
- Novartis hefur sett á laggirnar áætlunina „PRegnancy outcomes Intensive Monitoring (PRIM)“ sem er skrá sem byggist á öflugum eftirliti til að safna upplýsingum um þunganir hjá sjúklingum sem útsettir voru fyrir siponimodi stuttu fyrir þungun eða meðan á þungun stóð og um niðurstöður hjá ungbörnum í 12 mánuði eftir fæðingu.
- Aðrir minnispointar:
 - Framkvæma skal prófanir á lifrarstarfsemi áður en meðferð með siponimodi er hafin. Ef sjúklingar fá einkenni sem benda til truflunar á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með siponimod stendur skal mæla lifrarendím. Hætta skal meðferð með siponimodi ef verulegar lifrarskemmdir eru staðfestar. Frábending er frá notkun siponimods hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).
 - Vera skal vakandi fyrir illkynja sjúkdómum í húð á meðan meðferð með siponimodi stendur. Skoða skal húð áður en meðferð er hafin og síðan á 6 til 12 mánaða fresti að teknu tilliti til klíníks mats. Viðhalda skal vandlegri rannsókn á húð sjúklinga þegar meðferð varir lengi. Vísa skal sjúklingnum til húðsjúkdómalæknis ef grunsamleg sár koma í ljós. Vara skal sjúklinga við útsetningu fyrir sólarljósi án varnar. Þessir sjúklingar eiga ekki að fá samhliða ljósameðferð með UV-B geislum eða PUVA-geislameðferð. Ekki má nota siponimod hjá sjúklingum með virka illkynja sjúkdóma.
 - Ef sjúklingur fær einhverf ófyrirsjáanleg tauga- eða geðræn einkenni/teikn eða hraða taugatengda hrörnun á strax að tímasetja fulla líkams- og taugaskoðun og íhuga segulómun.
 - Gæta skal varúðar hjá öldruðum sjúklingum með marga samhliða sjúkdóma eða langt gengna sjúkdóma/fötlun (vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á t.d. sýkingum, tilvikum hægtaaktruflunar við upphaf meðferðarinnar).
 - Ef meðferð með siponimodi er hætt skal hafa í huga að sjúkdómurinn getur hugsanlega orðið mjög virkur aftur.
 - Afhenda skal sjúklingum Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila og konum sem geta orðið þungaðar Áminningarkort gegn þungun.
 - Þekkja skal ávísunarupplýsingar fyrir Mayzent.

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila:

Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila eiga að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar um Mayzent og hvernig það verkar.
- Upplýsingar um MS-sjúkdóm.
- Sjúklingar eiga að lesa fylgiseðilinn vandlega áður en meðferð er hafin og geyma fylgiseðilinn ef þeir skyldu þurfa að finna upplýsingar í honum aftur á meðan meðferðinni stendur.
- Mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir.

- Áður en meðferðin er hafin er tekið DNA-sýni með blóði eða munnvatni (munnholsstrok) til þess að ákvarða arfgerð CYP2C9 til að hjálpa við að ákveða viðeigandi skammt af siponimodi. Í ákveðnum tilvikum getur sjúklingurinn ekki fengið siponimod meðferð vegna ákveðinnar CYP2C9 arfgerðar.
- Sjúklingar þurfa að fá bólusetningu gegn hlaupabólu 1 mánuði áður en siponimod meðferð hefst, ef sjúklingurinn er ekki varinn fyrir veirunni.
- Siponimod er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með hjartasjúkdóma eða sem samhliða taka lyf sem þekkt er að dragi úr hjartsláttartíðni. Sjúklingar skulu segja öllum þeim læknum sem þeir leita til að þeir séu á siponimod meðferð.
- Fyrir sjúklinga með ákveðna hjartakvilla þarf að taka hjartalínurit áður en meðferð með siponimod er hafin. Nauðsyn þess, ef sjúklingur er með hjartakvilla, að vera í eftirliti (þar með talið hjartalínurit) í 6 klukkustundir á sjúkrastofnun eftir fyrsta skammtinn af siponimodi á degi 1. Upplýsingar um að eftirlitið getur þurft að framlengja yfir nótt ef sjúklingur finnur fyrir einkennum á fyrstu 6 klukkustundunum.
- Sjúklingar eiga að tilkynna tafarlaust um einkenni sem gefa til kynna hægan hjartslátt (svo sem sundl, svimi, ógleði eða hjartsláttarónot) eftir fyrsta skammtinn af siponimodi og á tímabilinu þegar verið er að stilla skammtinn.
- Áður en meðferð er hafin þarf nýleg heildartalning blóðkorna að liggja fyrir. Einnig er ráðlagt að meta heildarfjölda blóðkorna 3 til 4 mánuðum eftir að meðferð er hafin og a.m.k. árlega eftir það og ef einkenni sýkingar koma fram.
- Teikn og einkenni sýkinga meðan á meðferð með siponimod stendur og í allt að einn mánuð eftir að meðferð lýkur þarf að tilkynna læknum sem ávísar lyfinu tafarlaust, þ.m.t. eftirfarandi:
 - Höfuðverkur ásamt stífleika í hnacka, ljósfælni, hiti, flensulík einkennum, ógleði, útbrot, ristill og/eða ringlun eða flog (geta verið einkenni heilahimnubólgu og/eða heilabólgu af völdum sveppa- eða veirusýkingar).
 - Ef þú telur að MS-sjúkdómurinn fari versnandi eða ef þú tekur eftir einhverjum nýtilkomnum einkennum meðan á meðferð með Mayzent stendur og eftir að henni lýkur, t.d. skapbreytingum eða breyttri hegðun, nýtilkomnu eða auknu máttleysi á annarri hlið líkamans, breytingum á sjón, rugli, minnisleysi eða tal- og samskiptaörðugleikum. Þetta geta verið einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) eða bólguviðbragða (þekkt sem ónæmisendurvirkjunarheilkenni eða IRIS) sem getur komið fram hjá sjúklingum með PML þegar Mayzent hverfur úr líkamanum eftir að meðferð með því er hætt.
- Sjúklingar eiga að greina læknum tafarlaust frá öllum einkennum um skerta sjón meðan á siponimod meðferð stendur og í allt að einn mánuð eftir að meðferðinni er lokið.
- Sjúklingar eiga að hafa samband við lækinn ef skammtur gleymist á fyrstu 6 dögum meðferðar eða í 4 eða fleiri daga samfelld eftir að siponimod meðferð er hafin. Meðferð þarf að hefja að nýju með nýrri skammtastillingarpakkningu.
- Framkvæma skal prófanir á lifrarstarfsemi áður en meðferð er hafin og endurtaka ef fram koma einkenni sem benda til skertrar lifrarstarfsemi.
- Sjúklingar eiga að greina læknum frá öllum ófyrirsjáanlegum tauga- eða geðrænum einkennum/teiknum (svo sem skyndilegum verulegum höfuðverk, ringlun, krömpum og sjóntruflunum) eða hraðri taugatengdri hrörnun.
- Vegna hugsanlegrar hættu á vansköpun sem tengist siponimodi skulu konur sem geta orðið þungaðar:
 - vera upplýstar af læknum áður en meðferð hefst og með reglulegu millibili eftir það um alvarlega hættu sem fylgir siponimodi fyrir fóstur og um frábendingar hjá þunguðum konum og konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn. Þetta skal gert með notkun áminningarkorts gegn þungun.
 - sýna fram á neikvætt þungunarpróf áður en meðferð með siponimodi hefst. Endurtaka skal þetta með viðeigandi millibili.
 - nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 10 daga eftir að meðferð er stöðvuð til að forðast þungun vegna hugsanlegrar hættu fyrir ófætt barnið.
 - greina læknum sem ávísar lyfinu strax frá því ef þungun á sér stað (fyrirhuguð eða óvænt) meðan á meðferðinni stendur og í allt að 10 daga eftir að meðferð með siponimodi er hætt.

- Upplýsa skal sjúklinga um hættu á illkynja sjúkdómum í húð og þörfina á húðskoðun við upphaf meðferðar og þar eftir með reglulegu millibili meðan á meðferð með siponimodi stendur. Vara skal sjúklinga við útsetningu fyrir sólarljósi án varna. Einnig eiga sjúklingar ekki að fá samhliða ljósameðferð með UV-B geislum eða PUVA-geislameðferð. Sjúklingar skulu tafarlaust hafa samband við lækinn ef þeir taka eftir einhverjum hnúðum á húðinni (t.d. glansandi, perlulaga hnúðum), blettum eða opnum sár sem gróa ekki innan nokkurra vikna. Einkenni húðkrabbameins geta m.a. verið óeðlilegur vöxtur eða breytingar í húðvef (t.d. óvenjulegir fæðingarblettir) með breytingum á lit, lögun eða stærð með tímanum.
- Eftir að meðferð með Mayzent er hætt, eiga sjúklingar að láta lækinn tafarlaust vita ef einkenni sjúkdómsins fara versnandi (t.d. slappleiki eða breytingar á sjón) eða ef nýrra einkenna verður vart.
- Upplýsingar um hvernig á að ná sambandi við lækinn sem ávísar lyfinu.

Áminningarkort gegn þungun fyrir konur sem geta orðið þungaðar:

Minnisspjaldið varðandi þungun skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Frábending er fyrir notkun siponimods á meðgöngu og hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn.
- Sjúklingar skulu upplýsa lækinn tafarlaust ef þá grunar að þeir séu þungaðir. Læknar munu veita ráðgjöf áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það varðandi hugsanlega hættu á vansköpun sem tengist siponimodi og nauðsynlegar aðgerðir til að draga úr áhættunni.
- Læknirinn upplýsir sjúklinga um þörf á öruggri getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 10 dag eftir að meðferð er hætt.
- Taka verður þungunarpróf og neikvæðar niðurstöður skulu staðfestar af lækni áður en meðferðin er hafin. Þetta þarf að endurtaka með viðeigandi millibili.
- Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með siponimodi stendur.
- Meðan á meðferðinni stendur mega konur ekki verða þungaðar. Verði kona þunguð eða vilji verða þunguð verður að hætta meðferð með siponimodi. Nota skal örugga getnaðarvörn í að minnsta kosti 10 daga eftir að meðferð með siponimodi er hætt.
- Læknar veita ráðgjöf eigi þungun sér stað og meta niðurstöður sérhverrar þungunar.
- Sjúklingar skulu upplýsa lækinn tafarlaust ef MS-sjúkdómurinn versnar eftir að meðferð með siponimodi er hætt.
- Hvatt er til þess að konur sem voru útsettar fyrir siponimodi á meðgöngu séu skráðar í „PRegnancy outcomes Intensive Monitoring (PRIM)“ sem er skrá yfir notkun á meðgöngu sem fylgist með niðurstöðum þungana.
- Ef þungun verður meðan á meðferð stendur eða innan 10 daga frá því að siponimod meðferð var hætt skal tilkynna það tafarlaust læknum eða til Novartis í síma [fyllið út símanúmer í hverju landi fyrir sig] eða á vefsíðu [fyllið út vefsíðu], óháð frávikum sem kynnu að koma fram.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur
siponimod

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 0,25 mg siponimod (sem fúmarsýru).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa og sojalesítín. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Skammtastillingarpakkning
12 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1414/001	Skammtastillingarpakkning með 12 filmhúðuðum töflum
EU/1/19/1414/002	120 filmhúðaðar töflur
EU/1/19/1414/004	84 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Mayzent 0,25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

VASI SEM INNIHELDUR ÞYNNU (Skammtastillingarpakkning með 12 filmuhúðuðum 0,25 mg töflum)

1. HEITI LYFS

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur
siponimod

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 0,25 mg siponimod (sem fúmarsýru).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa og sojalesítín. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Skammtastillingarpakkning
12 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Takið töflurnar á sama tíma dag hvern.

Upphaf

Dagur 1

Dagur 2

Dagur 3

Dagur 4

Dagur 5

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1414/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR (pakkningar með 84 og 120 filmuhúðuðum töflum sem eru 0,25 mg)

1. HEITI LYFS

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur
siponimod

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Mayzent 1 mg filmuhúðaðar töflur
siponimod

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 1 mg siponimod (sem fúmarsýru).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa og sojalesítín. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

28 filmhúðaðar töflur
14 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Mayzent 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Mayzent 1 mg filmuhúðaðar töflur
siponimod

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su
Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Mayzent 2 mg filmuhúðaðar töflur
siponimod

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2 mg siponimod (sem fúmarsýru).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa og sojalesítín. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

28 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Mayzent 2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Mayzent 2 mg filmuhúðaðar töflur
siponimod

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su
Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

Mayzent 1 mg filmuhúðaðar töflur

Mayzent 2 mg filmuhúðaðar töflur

siponimod

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Mayzent og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Mayzent
3. Hvernig nota á Mayzent
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Mayzent
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Mayzent og við hverju það er notað

Upplýsingar um Mayzent

Mayzent inniheldur virka efnið siponimod. Siponimod tilheyrir flokki lyfja sem kallast sphingosin-1-fosfat (S1P) viðtakamótarar.

Við hverju Mayzent er notað

Mayzent er notað til meðferðar hjá fullorðnum með seinni síversnun MS-sjúkdóms með virkan sjúkdóm. Virkur sjúkdómur hjá þeim sem eru með seinni síversnun MS-sjúkdóms er þegar köst eru enn til staðar eða þegar segulómun hefur sýnt einkenni bólgu.

Hvernig Mayzent verkar

Mayzent stuðlar að því að vernda miðtaugakerfið fyrir árás ónæmiskerfisins. Það gerir það með því að:

- draga úr getu ákveðinna hvítra blóðfrumna (kallaðar eitelfrumur) til að ferðast auðveldlega um líkamann og
- koma í veg fyrir að þessar frumur nái til heila og mænu.

Þetta dregur úr taugaskemmdum af völdum seinni síversnunar MS-sjúkdóms og þannig stuðlar Mayzent að því að hægja á virkni sjúkdómsins (t.d. framgangi fötlunar, skemmdum í heila og köstum).

2. Áður en byrjað er að nota Mayzent

Ekki má nota Mayzent

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir siponimodi, jarðhnetum, soja eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ónæmisbrest.
- ef þú hefur verið með ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) eða heilahimnubólgu af völdum cryptococca.
- ef þú ert með virkt krabbamein.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

- ef þú hefur fengið hjartaáfall, hvikula hjartaöng, slag eða ákveðna tegund hjartabilunar síðastliðna 6 mánuði.
- ef þú ert með ákveðna tegund af óreglulegum eða óeðlilegum hjartslætti (hjartsláttaróreglu) og þú ert ekki með gangráð.
- ef blóðpróf sýna að líkaminn getur ekki brotið lyfið nægilega vel niður átt þú ekki að nota það (sjá kaflann „Blóðpróf fyrir meðferð og meðan á henni stendur“ hér neðar).
- ef þú ert þunguð eða gætir orðið þunguð og notar ekki örugga getnaðarvörn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum **áður** en Mayzent er notað:

- ef þú ert með sýkingu eða ef ónæmiskerfið vinnur ekki sem skyldi (t.d. vegna sjúkdóms eða lyfja sem bæla ónæmiskerfið, sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Mayzent“).
- ef þú hefur aldrei fengið hlaupabólu og hefur ekki verið bólusettt/ur gegn henni. Þá getur þú verið í aukinni hættu á fylgikvillum ef þú færð hlaupabólu meðan á meðferð með Mayzent stendur. Læknirinn vill hugsanlega bólusetja þig gegn hlaupabólu áður en meðferðin er hafin.
- ef einhver bólusetning er fyrirhuguð. Læknirinn veitir þér ráðleggingar varðandi þetta (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Mayzent“).
- ef þú hefur einhvern tímann verið með eða ert með erfiðleika tengda sjón (sérstaklega ástand sem kallað er sjónudepilsbjúgur) eða sýkingu eða bólgu í auga (æðahjúpsbólga). Læknirinn gæti óskað eftir því að þú farir í augnskoðun áður en meðferðin hefst og reglulega meðan á henni stendur. Mayzent getur valdið þrota í sjónudepli (svæðið í auganu sem gerir þér kleift að sjá form, liti og smáatriði) þekkt sem sjónudepilsbjúgur. Líkur á sjónudepilsbjúg eru meiri ef þú hefur verið með hann áður eða ef þú hefur verið með æðahjúpsbólgu (bólga í auganu).
- ef þú ert með sykursýki. Auknar líkur eru á sjónudepilsbjúg (sjá hér að ofan) hjá sjúklingum með sykursýki.
- ef þú hefur einhvern tímann verið með einhvern eftirfarandi sjúkdóma/kvilla (jafnvel þótt þú hafir fengið meðferð við þeim): alvarlegur hjartasjúkdómur, óreglulegur eða óeðlilegur hjartsláttur (hjartsláttartruflanir), slag eða annar sjúkdómur sem tengist heilaæðum, hægur hjartsláttur, yfirlið, truflun á hjartslætti (óeðlilegar niðurstöður hjartalínurits gefa það til kynna).
- ef þú ert með verulega öndunarerfiðleika í svefni (kæfisvefn).
- ef þú ert með háan blóðþrýsting sem ekki er hægt að hafa stjórn á með lyfjum. Fylgjast þarf reglulega með blóðþrýstingi hjá þér.
- ef þú hefur einhvern tímann verið með lifrarkvilla. Hugsanlega vill læknirinn láta taka blóðpróf til þess að athuga lifrarstarfsemi áður en Mayzent er ávísað.
- ef þú getur orðið þunguð, þar sem siponimod getur skaðað fóstrið þegar það er notað á meðgöngu. Áður en meðferð hefst mun læknirinn útskýra áhættuna og biðja þig um að gera þungunarpróf til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 10 daga eftir að henni er hætt (sjá „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“).

Ef eitthvað af ofangreindu á við skaltu láta læknum vita **áður** en Mayzent er notað.

Vertu á varðbergi gagnvart eftirfarandi meðan á notkun Mayzent stendur

Ef eitthvað af eftirfarandi á við hjá þér meðan á notkun Mayzent stendur **skaltu láta læknum tafarlaust vita** því þetta getur verið alvarlegt:

- ef þú ert með sýkingu. Mayzent dregur úr fjölda hvítra blóðkorna. Hvít blóðkorn ráðast gegn sýkingum, þannig að þú getur fengið sýkingar auðveldar en áður meðan á notkun Mayzent stendur (og í allt að 3 til 4 vikur eftir að notkun þess er hætt). Þær geta verið alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar.
- ef þú heldur að MS-sjúkdómurinn fari versnandi eða ef þú tekur eftir nýjum eða óvenjulegum einkennum. Sýking í heila sem kemur mjög sjaldan fyrir og kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML) getur valdið einkennum sem líkjast seinni síversnun MS-sjúkdóms. Hún getur komið fram hjá sjúklingum sem taka lyf svipuð Mayzent og önnur lyf við meðferð á MS-sjúkdómi. Við staðfesta PML mun læknirinn ákveða að hætta meðferð með Mayzent. Sumir sjúklingar geta fengið viðbrögð þegar Mayzent fer úr líkamanum. Þessi viðbrögð (sem kallast ónæmisendurvirkjunarheilkenni eða IRIS) geta orðið til þess að ástand þitt versnar m.a. heilastarfsemi.

- ef þú ert með hita, líður eins og þú sért með flensu eða ert með höfuðverk ásamt stífleika í hnakka, ljósfælni, ógleði eða ringlun. Þetta geta verið einkenni heilahimnubólgu og/eða heilabólgu sem er vegna veirusýkingar eða sveppasýkingar (t.d. heilahimnubólga af völdum cryptococca).
- ef þú ert með breytingar á sjón, t.d. ef miðjusjón verður þokukennd eða með skuggum, blindur blettur kemur fram á miðjusjón eða ef þú átt erfitt með að sjá liti eða smáatriði. Þetta geta verið einkenni sjónudepilsbjúgs. Ekki er víst að þú takir eftir einkennum snemma á ferlinu og sjónudepilsbjúgur getur haft eitthvað af sömu einkennum á sjón og MS köst (sjóntaugarbólga). Læknirinn gæti óskað eftir því að þú farir í augnskoðun 3 eða 4 mánuðum eftir að meðferðin hefst og hugsanlega aftur síðar. Við staðfestan sjónudepilsbjúg getur læknirinn ráðlagt að meðferð með Mayzent verði hætt.
- ef þú færð einkenni eins og skyndilegan svæsinn höfuðverk, ringlun, flog og sjónbreytingar. Þetta geta verið einkenni sjúkdóms sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES).
- ef þú ert með einkenni eins og óútskýrða ógleði, uppköst, kviðverk, þreytu, gula húð eða augnhvítu eða óeðlilega dökkt þvag. Það getur bent til lifrarkvilla.
- ef þú tekur eftir einhverjum hnúðum á húðinni (t.d. glansandi, perlulaga hnúðum), blettum eða opnum sárum sem gróa ekki innan nokkurra vikna.

Hægur hjartsláttur og óreglulegur hjartsláttur

Fyrstu daga meðferðar getur Mayzent dregið úr hjartsláttartíðni (hægur hjartsláttur). Ekki er víst að þú finnst fyrir því eða þú getur fundið fyrir sundli eða þreytu. Einnig getur það orðið til þess að hjartsláttur verði óreglulegur í upphafi meðferðar. Ef eitthvað bendir til þess að þú sért í aukinni hættu á þessum áhrifum getur verið að læknirinn ákveði að fylgjast nánar með þér í upphafi meðferðar, vísi þér fyrst til hjartalækis eða ákveði að þú eigir ekki að fá Mayzent.

Próf fyrir meðferð og meðan á henni stendur

Það er einstaklingsbundið hve hratt lyfið brotnar niður í líkamanum og því er skammturinn mismunandi frá einum sjúklingi til annars. Læknirinn tekur blóð- eða munnvatnspróf áður en meðferð hefst til þess að ákveða hvaða skammtur henti þér. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta niðurstöður prófa orðið til þess að þú eigir ekki að fá Mayzent.

Blóðkornatalning

Æskileg áhrif Mayzent meðferðar er að draga úr fjölda hvíttra blóðfrumna í blóði. Það tekur venjulega innan við 3-4 vikur að ná eðlilegum gildum eftir að meðferð er hætt. Ef þú þarft að fara í blóðrannsóknir skaltu láta lækninn vita að þú sért á meðferð með Mayzent. Annars gæti orðið ómögulegt fyrir lækninn að túlka niðurstöðurnar og fyrir sumar blóðrannsóknir getur læknirinn þurft að taka meira magn af blóði en venjulega.

Áður en meðferð með Mayzent er hafin mun læknirinn staðfesta að þú hafir nægilegan fjölda hvíttra blóðfrumna í blóðinu og gæti viljað endurtaka eftirlit reglulega. Ef þú hefur ekki nægan fjölda hvíttra blóðfrumna gæti læknirinn þurft að láta þig hætta meðferðinni eða minnka Mayzent skammtinn.

Áður en meðferðin hefst eru einnig tekin blóðpróf til þess að athuga lifrarstarfsemi.

Húðkrabbamein

Greint hefur verið frá húðkrabbameini hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm á meðferð með Mayzent. Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú tekur eftir einhverjum hnúðum á húðinni (t.d. glansandi, perlulaga hnúðum), blettum eða opnum sárum sem gróa ekki innan nokkurra vikna. Einkenni húðkrabbameins geta m.a. verið óeðlilegur vöxtur eða breytingar í húðvef (t.d. óvenjulegir fæðingarblettir) með breytingum á lit, lögun eða stærð með tímanum. Áður en meðferð með Mayzent hefst þarf að rannsaka húðina til að kanna hvort þú sért með einhverja hnúða á húðinni. Læknirinn mun einnig framkvæma reglulega skoðun á húðinni meðan á meðferðinni með Mayzent stendur. Ef þú færð kvilla í húð getur verið að læknirinn vísi þér til húðsjúkdómalækis sem getur að viðhöfðu samráði ákveðið að mikilvægt sé að þú komir reglulega í skoðun.

Útsetning fyrir sól og vörn gegn sól

Mayzent veikir ónæmiskerfið. Það getur aukið líkur á því að fá húðkrabbamein. Þú skalt verja þig fyrir sól og útfjólubláum geislum með því að:

- klæðast viðeigandi hlífðarfatnaði
- bera reglulega á þig sólarvörn með mikilli vörn gegn útfjólubláum geislum.

Versnun MS-sjúkdóms eftir að meðferð með Mayzent er hætt

Ekki hætta að taka Mayzent eða breyta skammtinum án þess að ráðfæra þig við lækinn fyrst.

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú telur að MS-sjúkdómurinn hafi versnað eftir að þú hættir meðferð með Mayzent (sjá „Ef hætt er að nota Mayzent“ í kafla 3).

Aldraðir (65 ára og eldri)

Engin reynsla er af notkun Mayzent hjá öldruðum. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú hefur einhverjar áhyggjur.

Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið þar sem það hefur ekki enn verið rannsakað hjá þeim aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Mayzent

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þú verður að láta lækinn vita ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja eða færð einhverja neðangreinda meðferð:

- lyf við óreglulegum hjartslætti t.d. amiodaron, procainamid, kínidín eða sotalol. Læknirinn gæti ákveðið að ávísa ekki Mayzent þar sem það getur aukið áhrifin á óreglulegan hjartslátt.
- lyf sem hægja á hjartslætti t.d. diltiazem eða verapamil (sem tilheyra flokki lyfja sem kölluð eru kalsíumgangalokar), digoxin eða ivabradin. Læknirinn gæti vísað þér til hjartalækis því hugsanlega þarf að breyta lyfjunum sem þú ert á vegna þess að Mayzent getur einnig hægt á hjartslætti fyrstu daga meðferðar. Ef þú tekur betablokka t.d. atenolol eða propranolol gæti læknirinn sagt þér að hætta tímabundið meðferðinni með betablokkanum þar til fullum skammti Mayzent er náð.
- lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið t.d. krabbameinslyf, ónæmisbælandi lyf eða önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við MS-sjúkdómi. Læknirinn gæti sagt þér að hætta töku þeirra til þess að forðast aukin áhrif á ónæmiskerfið.
- bóluefni. Ef þú þarft að fara í bólusetningu skaltu fyrst tala við lækinn. Meðan á meðferð með Mayzent stendur og í 4 vikur eftir að meðferð hefur verið hætt eru ákveðin bóluefni sem þú mátt ekki fá (svokölluð lifandi, veikluð bóluefni) þar sem þau geta valdið sýkingunni sem þau eiga að koma í veg fyrir (sjá kafla 2).
- búist er við að öflugir CYP2C9 hemlar auki magn Mayzent í blóði og eru því ekki ráðlagðir samhliða Mayzent. Læknirinn leiðbeinir þér varðandi þetta.
- carbamazepin og ákveðin lyf sem geta dregið úr magni Mayzent í blóði og geta því komið í veg fyrir að það virki sem skyldi. Læknirinn leiðbeinir þér varðandi þetta.
- modafinil og ákveðin lyf geta dregið úr magni Mayzent í blóði hjá sumum sjúklingum og geta því komið í veg fyrir að það virki sem skyldi. Læknirinn leiðbeinir þér ef þetta á við hjá þér.
- ljósamedferð með útfjólubláum geislum eða PUVA-geislamedferð. Ljósamedferð með útfjólubláum geislum meðan á meðferð með Mayzent stendur getur aukið hættuna á að fá húðkrabbamein.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki nota Mayzent á meðgöngu, ef þungun er fyrirhuguð eða ef þú ert kona sem getur orðið þunguð og þú notar ekki örugga getnaðarvörn. Ef Mayzent er notað á meðgöngu er hætt á að skaða fóstrið. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð mun lækinn upplýsa þig um þessa hættu áður en meðferð með Mayzent hefst og biður lækinn þig að gera þungunarpróf til þess að tryggja að þú sért ekki þunguð. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Mayzent stendur og í a.m.k. 10 daga eftir að notkun þess er hætt til að forðast að verða þunguð. Leitaðu ráða hjá lækni um öruggar getnaðarvarnir.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Mayzent stendur skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Lækinn mun ákveða að hætta meðferðinni (sjá „Ef hætt er að nota Mayzent“ í kafla 3). Sérhæft meðgöngueftirlit verður viðhaft.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Mayzent stendur. Mayzent getur borist í brjóstamjólk og hætt er á alvarlegum aukaverkunum á barnið.

Akstur og notkun véla

Lækinn segir þér hvort þú getir ekið og notað vélar á öruggan hátt vegna veikindanna. Ekki er gert ráð fyrir að Mayzent hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla við venjulegan meðferðarskammt. Í upphafi meðferðarinnar getur þú stundum fundið fyrir sundli. Þess vegna skaltu ekki aka né nota vélar á fyrsta degi meðferðar með Mayzent.

Mayzent inniheldur laktósa og sojalesítín

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Ef þú hefur ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja skaltu ekki nota lyfið.

3. Hvernig nota á Mayzent

Læknir með reynslu af meðferð við MS-sjúkdómi mun hafa umsjón með meðferð með Mayzent.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni.

Hve mikið Mayzent á að taka

Upphaf meðferðar

Þú færð skammtastillingarpakkningu, en með henni er skammturinn aukinn smátt og smátt á 5 dögum. Fylgdu leiðbeiningunum á pakkningunni (sjá einnig töfluna „Skammtastillingarpakkning“).

Tilgangur skammtastillingarpakkningarinnar er að draga úr hættu á aukaverkunum á hjarta við upphaf meðferðar. Lækinn getur ákveðið að hafa náði eftirlit í upphafi meðferðar ef líkur eru á hægum eða óreglulegum hjartslætti.

Skammtastillingarpakkning

Dagur	Skammtur	Fjöldi Mayzent 0,25 mg taflna sem á að taka
Dagur 1	0,25 mg	1 tafla
Dagur 2	0,25 mg	1 tafla
Dagur 3	0,5 mg	2 töflur
Dagur 4	0,75 mg	3 töflur
Dagur 5	1,25 mg	5 töflur

Á degi 6 byrjarðu að taka ráðlagðan meðferðarskammt.

Fyrstu 6 dagana er mælt með að töflurnar séu teknar að morgni, með mat eða án.

Meðferðarskammtur

Ráðlagður skammtur er 2 mg einu sinni á dag (ein 2 mg Mayzent tafla) með mat eða án.

Læknirinn getur gefið fyrirmæli um að þú takir aðeins 1 mg einu sinni á dag (ein tafla af Mayzent 1 mg eða fjórar töflur af Mayzent 0,25 mg) ef blóðprófið sem var tekið fyrir meðferðina sýnir að umbrot Mayzent í líkamanum eru hæg (sjá „Próf fyrir meðferð og meðan á henni stendur“). Ef þetta á við þig skaltu taka eftir því að það er engu að síður öruggt að taka fimm 0,25 mg töflur á degi 5 á stillingartímabilinu eins og tekið er fram hér fyrir ofan.

Mayzent er ætlað til inntöku. Töflurnar á að taka inn með vatni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of margar Mayzent töflur eru teknar eða ef þú tekur fyrstu töfluna fyrir slysni úr meðferðarpakkningunni í staðinn fyrir skammtastillingarpakkningunni skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Hugsanlega ákveður læknirinn að hafa þig undir eftirliti.

Ef gleymist að taka Mayzent

Ef þú hefur gleymt að taka skammt einhvern dag fyrstu 6 daga meðferðarinnar skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur næsta skammt. Læknirinn þarf að ávísa nýrri skammtastillingarpakkningu. Þú verður að byrja aftur á degi 1.

Ef þú gleymir að taka skammt þegar þú ert á venjulega meðferðarskammtinum (frá degi 7 og áfram) þá skaltu taka hann strax og þú manst eftir því. Ef það er næstum komið að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú gleymir að taka Mayzent í 4 daga í röð eða lengur skaltu tala við lækinn áður en þú tekur næsta skammt. Læknirinn þarf að ávísa nýrri skammtastillingarpakkningu og þú verður að byrja meðferðina aftur á degi 1.

Ef hætt er að nota Mayzent

Ekki hætta að nota Mayzent eða breyta skammtinum án þess að tala við lækinn fyrst.

Mayzent er áfram í líkamanum í allt að 10 daga eftir að töku þess er hætt. Fjöldi hvítu blóðfrumnanna (eítílfrumur) getur áfram verið lítill í allt að 3 til 4 vikur eftir að töku Mayzent er hætt. Aukaverkanirnar sem lýst er í fylgiseðlinum geta einnig komið fram á því tímabili (sjá „Hugsanlegar aukaverkanir“ í kafla 4).

Ef þú átt að byrja aftur að taka Mayzent meira en 4 dögum eftir að töku þess var hætt þarf læknirinn að ávísa nýrri skammtastillingarpakkningu og þú verður að byrja meðferðina aftur á degi 1.

Láttu lækinn strax vita ef þú telur að MS-sjúkdómurinn fari versnandi eftir að meðferð með Mayzent hefur verið hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Útbrot með litlum vökvafylltum blöðrum sem koma fram á húð sem orðin er rauð (einkenni veirusýkingar sem kölluð er ristill og getur verið alvarleg)
- Tegund húðkrabbameins sem kallast grunnfrumkrabbamein sem oft kemur fram sem perlulaga hnúðar, þótt það geti einnig komið fram í öðrum birtingarmyndum
- Hiti, særindi í hálsi og/eða sár í munni vegna sýkingar (eítílfrumnafæð)
- Krampar, flog

- Sjóntruflanir eins og skuggi eða blindur blettur á miðjusjón, þokusjón, erfiðleikar með að sjá liti eða smáatriði (einkenni sjónudepilsbjúgs, sem er þroti á sjónudepli í sjónu í bakhluta augans)
- Óreglulegur hjartsláttur (gáttasleglarof)
- Hægur hjartsláttur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ákveðin tegund húðkrabbameins sem er kallað flöguþekjukrabbamein og getur komið fram sem þéttur rauður hnúður, sár með hrúðri eða nýtt sár á öri.
- Tegund húðkrabbameins sem kallast illkynja sortuæxli og sem myndast yfirleitt frá óvenjulegum fæðingarbletti. Hugsanleg einkenni sortuæxlis eru m.a. fæðingarblettir sem geta breyst hvað varðar stærð, lögun, upphækkun eða lit með tímanum eða myndun nýrra fæðingarbletta. Kláði getur verið í fæðingarblettunum, blætt frá þeim eða sár myndast.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Sýking í heila sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML). Einkenni PML geta verið svipuð einkennum MS-sjúkdóms, eins og slappleiki eða breytingar á sjón, minnisskerðing, erfiðleikar með hugsun eða göngu.
- Bólgujúkdómur eftir að meðferð með Mayzent er hætt (sem kallast ónæmisendurvirkjunarheilkenni eða IRIS).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Sýkingar af völdum cryptococca (tegund sveppasýkingar) eða veirusýkingar (af völdum herpesveiru eða hlaupabólu-ristilveiru [varicella zoster], þ.m.t. heilahimnubólga og/eða heilabólga með einkenni eins og höfuðverk ásamt hnakkastífleika, ljósfælni, ógleði eða ringlun.

Ef þú færð eitthvað af þessu skaltu **tafarlaust láta lækinn vita**.

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru m.a. þær sem taldar eru upp hér á eftir. Ef einhverjar þessara aukaverkana verða alvarlegar skaltu **láta lækinn eða lyfjafræðing vita**.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur), stundum fylgja einkenni eins og höfuðverkur og sundl
- blóðpróf sem sýna aukin gildi lifrarensíma

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- nýir fæðingarblettir
- sundl
- ósjálfráður skjálfti
- niðurgangur
- ógleði
- verkur í höndum eða fótum
- bólga á ökkum, fótleggjum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- slappleiki (þróttleysi)
- minnkuð lungnastarfsemi samkvæmt lungnaprófum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Mayzent

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni/þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin hefur orðið fyrir skemmdum eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Mayzent inniheldur

- Virka innihaldsefnið er siponimod.

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

- Hver tafla inniheldur 0,25 mg siponimod (sem siponimod fúmarsýru).
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Laktósaeinhýdrat (sjá „Mayzent inniheldur laktósa og sojalesitín“ í kafla 2), örkristallaður sellulósi, crospovidon, glycerol dibehenat, vatnsfrí kísilkvoða.
Töfluhúð: Polyvinylalkóhól, titandíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172), talkúm, sojalesitín (sjá „Mayzent inniheldur laktósa og sojalesitín“ í kafla 2), xanthangúmmí.

Mayzent 1 mg filmuhúðaðar töflur

- Hver tafla inniheldur 1 mg siponimod (sem siponimod fúmarsýru).
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Laktósaeinhýdrat (sjá „Mayzent inniheldur laktósa og sojalesitín“ í kafla 2), örkristallaður sellulósi, crospovidon, glycerol dibehenat, vatnsfrí kísilkvoða.
Töfluhúð: Polyvinylalkóhól, titandíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172), talkúm, sojalesitín (sjá „Mayzent inniheldur laktósa og sojalesitín“ í kafla 2), xanthangúmmí.

Mayzent 2 mg filmuhúðaðar töflur

- Hver tafla inniheldur 2 mg siponimod (sem siponimod fúmarsýru).
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Laktósaeinhýdrat (sjá „Mayzent inniheldur laktósa og sojalesitín“ í kafla 2), örkristallaður sellulósi, crospovidon, glycerol dibehenat, vatnsfrí kísilkvoða.
Töfluhúð: Polyvinylalkóhól, titandíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), talkúm, sojalesitín (sjá „Mayzent inniheldur laktósa og sojalesitín“ í kafla 2), xanthangúmmí.

Lýsing á útliti Mayzent og pakkningastærðir

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósrauðar, kringlóttar filmuhúðaðar töflur með fyrirtækismerkinu á annarri hliðinni og „T“ á hinn hliðinni.

Mayzent 1 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósfjólubláar, kringlóttar filmuhúðaðar töflur með fyrirtækismerkinu á annarri hliðinni og „L“ á hinn hliðinni.

Mayzent 2 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósgular, kringlóttar filmuhúðaðar töflur með fyrirtækismerkinu á annarri hliðinni og „II“ á hinn hliðinni.

Mayzent 0,25 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í eftirfarandi pakkningastærðum:

- Skammtastillingarpakkning sem vasi með 12 töflum og
- Pakkningar með 84 eða 120 töflum

Mayzent 1 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í pakkningum með 28 eða 98 töflum.

Mayzent 2 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í pakkningum með 14, 28 eða 98 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.