

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mayzent 0,25 mg compresse rivestite con film
Mayzent 1 mg compresse rivestite con film
Mayzent 2 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mayzent 0,25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene siponimod acido fumarico equivalente a 0,25 mg di siponimod.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 59,1 mg di lattosio (come monoidrato) e 0,092 mg di lecitina di soia.

Mayzent 1 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene siponimod acido fumarico equivalente a 1 mg di siponimod.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 58,3 mg di lattosio (come monoidrato) e 0,092 mg di lecitina di soia.

Mayzent 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene siponimod acido fumarico equivalente a 2 mg di siponimod.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 57,3 mg di lattosio (come monoidrato) e 0,092 mg di lecitina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Mayzent 0,25 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore rosso pallido, rotonda, biconvessa, con bordo smussato di diametro di circa 6,1 mm con impresso il logo dell'azienda su un lato e "T" sull'altro.

Mayzent 1 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore bianco violaceo, rotonda, biconvessa, con bordo smussato di diametro di circa 6,1 mm con impresso il logo dell'azienda su un lato e "L" sull'altro.

Mayzent 2 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore giallo pallido, rotonda, biconvessa, con bordo smussato di diametro di circa 6,1 mm con impresso il logo dell'azienda su un lato e "II" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mayzent è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con siponimod deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione della sclerosi multipla.

Prima di iniziare il trattamento, è necessario determinare il genotipo di CYP2C9 dei pazienti con lo scopo di stabilire il loro stato di metabolizzatore per il CYP2C9 (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Nei pazienti con un genotipo CYP2C9*3*3, siponimod non deve essere utilizzato (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Posologia

Inizio del trattamento

Il trattamento deve essere iniziato con una confezione di titolazione che ha una durata di 5 giorni. Il trattamento inizia con 0,25 mg una volta al giorno nei giorni 1 e 2, seguiti da dosi di 0,5 mg una volta al giorno nel giorno 3, 0,75 mg una volta al giorno nel giorno 4 e 1,25 mg una volta al giorno nel giorno 5, per raggiungere la dose di mantenimento di siponimod prescritta al paziente a partire dal giorno 6 (vedere Tabella 1).

Durante i primi 6 giorni di inizio del trattamento, la dose giornaliera raccomandata deve essere assunta una volta al giorno, la mattina, con o senza cibo.

Tabella 1 Regime di titolazione della dose per raggiungere il dosaggio di mantenimento

Titolazione	Titolazione della dose	Regime di titolazione	Dose
Giorno 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	TITOLAZIONE
Giorno 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Giorno 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Giorno 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Giorno 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Giorno 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	MANTENIMENTO
¹ Nei pazienti con genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3, la dose di mantenimento raccomandata è 1 mg assunta una volta al giorno (1 x 1 mg o 4 x 0,25 mg) (vedere sopra e i paragrafi 4.4 e 5.2). L'esposizione aggiuntiva di 0,25 mg al giorno 5 non compromette la sicurezza del paziente.			

Trattamento di mantenimento

Nei pazienti con un genotipo CYP2C9*2*3 o *1*3, la dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

La dose di mantenimento raccomandata di siponimod in tutti gli altri pazienti con genotipo CYP2C9 è di 2 mg.

Mayzent è assunto una volta al giorno.

Dimenticanza di una dose durante l'inizio del trattamento

Se, durante i primi 6 giorni di trattamento, una dose di titolazione viene dimenticata per un giorno, il trattamento deve essere iniziato nuovamente con una nuova confezione di titolazione.

Dimenticanza di una dose dopo il giorno 6

Se una dose viene dimenticata, la dose prescritta deve essere assunta alla successiva scadenza prevista; la dose successiva non deve essere raddoppiata.

Ripresa della terapia di mantenimento dopo l'interruzione del trattamento

Se il trattamento di mantenimento è interrotto per la mancata assunzione di 4 o più dosi giornaliere consecutive, la terapia con siponimod deve essere iniziata nuovamente con una nuova confezione di titolazione.

Popolazioni speciali

Anziani

Siponimod non è stato studiato in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Gli studi clinici hanno incluso pazienti fino a 61 anni di età. Siponimod deve essere usato con cautela negli anziani in quanto i dati di sicurezza ed efficacia sono insufficienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Sulla base degli studi di farmacologia clinica, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Siponimod non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 4.3). Sebbene non sia necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, si raccomanda cautela quando si inizia il trattamento in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di siponimod nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale. Siponimod può essere assunto con o senza cibo.

Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere con acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o alle arachidi, alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sindrome da immunodeficienza.
- Storia di leucoencefalopatia multifocale progressiva o meningite criptococcica.
- Tumori maligni in fase attiva.
- Compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C).
- Pazienti che nei precedenti 6 mesi hanno avuto un infarto miocardico (IM), angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA) (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con una storia di blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II, blocco AV di terzo grado, blocco cardiaco seno-atriale o sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker (vedere paragrafo 4.4).

- Pazienti omozigoti per il genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (metabolizzatori deboli).
- Durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni

Rischio di infezioni

Un effetto farmacodinamico rilevante di siponimod è una riduzione dose-dipendente della conta dei linfociti periferici al 20-30% dei valori basali. Ciò è dovuto al sequestro reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidei (vedere paragrafo 5.1).

Gli effetti di siponimod sul sistema immunitario possono aumentare il rischio di infezioni (vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare il trattamento, deve essere disponibile un emocromo completo recente (effettuato nei 6 mesi precedenti o dopo l'interruzione della terapia precedente). Si raccomanda inoltre di valutare l'emocromo da 3 a 4 mesi dopo l'inizio del trattamento e successivamente almeno una volta all'anno, e in caso di segni di infezione. Una conta linfocitaria assoluta $< 0,2 \times 10^9/L$, se confermata, deve portare alla riduzione della dose a 1 mg, in quanto negli studi clinici la dose di siponimod è stata ridotta nei pazienti con conta linfocitaria assoluta $< 0,2 \times 10^9/L$. Una conta linfocitaria assoluta $< 0,2 \times 10^9/L$, confermata in un paziente già in trattamento con siponimod 1 mg, deve portare all'interruzione del trattamento con siponimod fino al raggiungimento del valore di $0,6 \times 10^9/L$. Una volta raggiunto tale valore, si può valutare la ripresa del trattamento con siponimod.

L'inizio del trattamento deve essere ritardato nei pazienti con infezioni severe in corso fino alla loro risoluzione. Poiché gli effetti farmacodinamici residui, come quello di riduzione della conta dei linfociti periferici, possono persistere fino a 3 - 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento, si deve continuare a sorvegliare la comparsa di infezioni durante questo periodo (vedere di seguito il paragrafo "Interruzione della terapia con siponimod").

I pazienti devono essere istruiti a segnalare tempestivamente al proprio medico i sintomi di infezione. Per i pazienti in trattamento che presentano sintomi di infezione devono essere adottate strategie diagnostiche e terapeutiche efficaci. Se un paziente sviluppa un'infezione grave si deve prendere in considerazione la sospensione della terapia con siponimod.

Sono stati riportati casi di meningite criptococcica (*cryptococcal meningitis*, CM) per siponimod. I pazienti che presentano sintomi e segni compatibili con la CM devono essere sottoposti ad una tempestiva valutazione diagnostica. Il trattamento con siponimod deve essere sospeso fino a quando la CM non sia stata esclusa. Se la diagnosi di CM è confermata, si deve iniziare un trattamento appropriato.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Sono stati riportati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) con siponimod (vedere paragrafo 4.8). I medici devono prestare attenzione ai sintomi clinici o a evidenze di risonanza magnetica (RM) potenzialmente indicativi di PML. In caso di sospetta PML, il trattamento con siponimod deve essere sospeso fino a quando la PML non sia stata esclusa. Se la PML è confermata, il trattamento con siponimod deve essere interrotto.

La sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) è stata segnalata in pazienti trattati con modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P), incluso siponimod, che hanno sviluppato PML e successivamente hanno interrotto il trattamento. L'IRIS si manifesta con un declino clinico delle condizioni del paziente che può essere rapido, può portare a gravi complicazioni neurologiche o alla morte ed è spesso associato a cambiamenti caratteristici della RM. Il tempo di insorgenza dell'IRIS nei pazienti con PML può variare solitamente da settimane a mesi dopo l'interruzione del modulatore del recettore S1P. Deve essere effettuato il monitoraggio per lo sviluppo di IRIS e deve essere intrapreso un trattamento appropriato dell'infiammazione associata.

Infezione erpetica virale

Casi di infezione erpetica virale (inclusi casi di meningite o meningoencefalite causati da virus della varicella-zoster [*varicella zoster virus*, VZV]) si sono verificati in qualsiasi momento durante il trattamento con siponimod. Se si verificano meningite o meningoencefalite erpetica, siponimod deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato per la rispettiva infezione. In assenza di una storia di varicella confermata dal medico o di una documentazione di un ciclo vaccinale completo contro VZV, prima di iniziare il trattamento con siponimod i pazienti devono essere sottoposti al dosaggio degli anticorpi verso VZV (vedere di seguito il paragrafo “Vaccinazione”).

Vaccinazione

Per i pazienti con titolo anticorpale negativo si raccomanda un ciclo vaccinale completo contro la varicella prima di iniziare il trattamento con siponimod, dopo di che l'inizio del trattamento deve essere posticipato di 1 mese per permettere alla vaccinazione di essere pienamente efficace (vedere paragrafo 4.8).

L'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato durante il trattamento con siponimod e nelle 4 settimane successive all'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Altri tipi di vaccini possono risultare meno efficaci se somministrati durante il trattamento con siponimod (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda l'interruzione del trattamento 1 settimana prima della vaccinazione pianificata e fino a 4 settimane dopo la vaccinazione. Se si interrompe la terapia con siponimod per la vaccinazione, si deve prendere in considerazione il possibile ritorno dell'attività di malattia (vedere di seguito il paragrafo “Interruzione della terapia con siponimod”).

Trattamento concomitante con terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive

Le terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive (compresi i corticosteroidi) devono essere co-somministrate con cautela per il rischio di effetti additivi sul sistema immunitario durante tale terapia (vedere paragrafo 4.5).

Edema maculare

Nello studio clinico di fase III, l'edema maculare con o senza sintomi visivi è stato segnalato con frequenza maggiore in siponimod (1,8%) rispetto al placebo (0,2%) (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi si è verificata entro i primi 3-4 mesi di terapia. Si raccomanda pertanto una valutazione oftalmologica 3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento. Poiché casi di edema maculare si sono verificati anche nel trattamento più a lungo termine, i pazienti devono segnalare disturbi visivi in qualsiasi momento durante il trattamento con siponimod e si raccomanda l'esame del fondo oculare, compresa la macula.

La terapia con siponimod non deve essere iniziata in pazienti con edema maculare fino a quando questa condizione non si è risolta.

Siponimod deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di diabete mellito, uveite o malattia retinica sottostante/concomitante, a causa di un potenziale incremento del rischio di edema maculare (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di sottoporre questi pazienti ad una valutazione oftalmologica prima di iniziare la terapia e a controlli regolari durante il trattamento con siponimod per individuare l'edema maculare.

La prosecuzione del trattamento con siponimod in pazienti con edema maculare non è stata valutata. Si raccomanda di interrompere il trattamento con siponimod se un paziente sviluppa un edema maculare. Per decidere se la terapia con siponimod debba essere o meno ripresa dopo la guarigione, è necessario tenere in considerazione i potenziali benefici e rischi per il singolo paziente.

Bradiaritmia

L'inizio del trattamento con siponimod determina una diminuzione transitoria della frequenza cardiaca e può anche essere associato a ritardi nella conduzione atrioventricolare (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Pertanto all'inizio del trattamento si applica uno schema di titolazione finalizzato a raggiungere la dose di mantenimento al giorno 6 (vedere paragrafo 4.2).

Dopo la prima dose di titolazione, la riduzione della frequenza cardiaca inizia entro un'ora e la riduzione al giorno 1 è massima a circa 3-4 ore. Continuando la fase di titolazione, si osserva un'ulteriore diminuzione della frequenza cardiaca nei giorni successivi, con il raggiungimento di una diminuzione massima rispetto al giorno 1 (basale) al giorno 5 o 6. La massima diminuzione giornaliera della media oraria assoluta della frequenza cardiaca post-dose è osservata al giorno 1, con un calo delle pulsazioni in media di 5-6 battiti al minuto (bpm). Nei giorni successivi i cali post-dose sono meno pronunciati. Continuando la somministrazione, la frequenza cardiaca inizia ad aumentare dopo il giorno 6 e raggiunge i valori del placebo entro 10 giorni dall'inizio del trattamento.

Raramente si è osservata una frequenza cardiaca inferiore ai 40 bpm. I ritardi nella conduzione atrioventricolare si sono manifestati nella maggioranza dei casi come blocchi atrioventricolari (AV) di primo grado (prolungamento dell'intervallo PR nell'elettrocardiogramma). In studi clinici, blocchi AV di secondo grado, di solito di tipo Mobitz I (Wenckebach), sono stati osservati in meno del 1,7% dei pazienti all'inizio del trattamento.

La maggior parte degli eventi bradiaritmici o dei ritardi di conduzione atrioventricolare sono stati asintomatici, transitori e si sono risolti entro 24 ore e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento. Qualora si verificassero sintomi post-dose (vertigini, dolore toracico non cardiaco e cefalea), deve essere avviata un'appropriata gestione clinica e il monitoraggio deve essere continuato fino alla risoluzione dei sintomi. Se necessario, la diminuzione della frequenza cardiaca indotta da siponimod può essere risolta da dosi parenterali di atropina o isoprenalina.

Raccomandazioni per l'inizio del trattamento in pazienti con talune condizioni cardiache preesistenti
Come misura precauzionale, i pazienti con le seguenti condizioni cardiache devono essere tenuti in osservazione per un periodo di 6 ore dopo la prima dose di siponimod per individuare eventuali segni e sintomi di bradicardia (vedere anche paragrafo 4.3):

- bradicardia sinusale (frequenza cardiaca < 55 bpm),
- storia di blocco AV di primo o secondo grado [Mobitz tipo I],
- storia di infarto miocardico,
- storia di insufficienza cardiaca (pazienti con classe NYHA I e II).

In questi pazienti, si raccomanda di effettuare un elettrocardiogramma (ECG) prima della somministrazione e alla fine del periodo di osservazione. Se dopo la somministrazione si verificano bradiaritmia o sintomi correlati alla conduzione o se l'ECG effettuato dopo 6 ore dalla somministrazione evidenzia un blocco AV di nuova insorgenza di secondo grado o di grado superiore, o se l'intervallo QTc risulta ≥ 500 msec, devono essere iniziate adeguate procedure e il monitoraggio deve essere continuato fino a quando i sintomi/le evidenze non si siano risolti. Se è necessario un trattamento farmacologico, si deve continuare il monitoraggio fino al mattino successivo e si deve ripetere un monitoraggio di 6 ore dopo la seconda dose di siponimod.

A causa del rischio di gravi disturbi del ritmo cardiaco o di significativa bradicardia, siponimod **non deve essere utilizzato** in pazienti con:

- storia di bradicardia sintomatica o sincope ricorrente,
- ipertensione non controllata, o
- apnea notturna severa non trattata.

In questi pazienti il trattamento con siponimod deve essere preso in considerazione solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali e, prima di iniziare il trattamento, si deve consultare un cardiologo per definire la strategia di monitoraggio più adeguata.

Uno studio approfondito sull'intervallo QT non ha dimostrato alcun effetto diretto significativo di prolungamento dell'intervallo QT e siponimod non è associato a un potenziale aritmogeno correlato al prolungamento dell'intervallo QT. L'inizio del trattamento può provocare una diminuzione della frequenza cardiaca e un prolungamento indiretto dell'intervallo QT durante la fase di titolazione. Siponimod non è stato studiato in pazienti con significativo prolungamento dell'intervallo QT (QTc > 500 msec) o in pazienti che erano trattati con medicinali che prolungano l'intervallo QT. Se si prende in considerazione il trattamento con siponimod in pazienti con pregresso significativo prolungamento dell'intervallo QT o che sono già in trattamento con medicinali che prolungano l'intervallo QT con note proprietà aritmogene, si deve consultare un cardiologo prima dell'inizio del trattamento per definire la strategia di monitoraggio più adeguata durante l'inizio del trattamento.

Siponimod non è stato studiato in pazienti con aritmie che richiedono un trattamento con medicinali antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, procainammide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo). I medicinali antiaritmici di classe Ia e III sono stati associati a casi di torsione di punta in pazienti con bradicardia. Poiché l'inizio del trattamento dà luogo a una diminuzione della frequenza cardiaca, siponimod non deve essere utilizzato insieme a questi medicinali durante l'inizio del trattamento.

L'esperienza nei pazienti in trattamento concomitante con calcio antagonisti che diminuiscono la frequenza cardiaca (come verapamil o diltiazem), o con altri medicinali che possono diminuire la frequenza cardiaca (es. ivabradina o digossina) è limitata poiché questi medicinali non sono stati studiati nei pazienti che hanno ricevuto siponimod negli studi clinici. L'uso concomitante di questi medicinali all'inizio del trattamento può essere associato a bradicardia severa e a blocco cardiaco. A causa dei potenziali effetti additivi sulla frequenza cardiaca, in generale il trattamento con siponimod non deve essere iniziato in pazienti che sono in terapia concomitante con questi medicinali (vedere paragrafo 4.5). In tali pazienti, il trattamento con siponimod deve essere preso in considerazione solo se i benefici previsti superano i rischi potenziali.

Se, all'inizio del trattamento con siponimod, si prende in considerazione un trattamento concomitante con una delle sostanze sopra elencate, si raccomanda di consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non provochino la diminuzione della frequenza cardiaca oppure un monitoraggio appropriato per l'inizio del trattamento.

Gli effetti bradiaritmici sono più pronunciati quando siponimod è aggiunto alla terapia con beta-bloccanti. Per i pazienti in terapia con una dose stabile di beta-bloccante, si deve considerare la frequenza cardiaca a riposo prima di iniziare il trattamento. Se la frequenza cardiaca a riposo è > 50 bpm sotto trattamento cronico con beta-bloccante, la terapia con siponimod può essere introdotta. Se la frequenza cardiaca a riposo è ≤ 50 bpm, il trattamento con il beta-bloccante deve essere interrotto fino a quando la frequenza cardiaca al basale sarà > 50 bpm. Il trattamento con siponimod può quindi essere iniziato e la terapia con beta-bloccante può essere ripresa dopo che siponimod è stato titolato fino alla dose di mantenimento (vedere paragrafo 4.5).

Funzionalità epatica

Prima dell'inizio del trattamento con siponimod devono essere disponibili analisi recenti (ossia effettuate entro i 6 mesi precedenti) dei livelli delle transaminasi e della bilirubina.

Nello studio clinico di fase III sono stati osservati valori di alanina aminotransferasi (ALT) o di aspartato aminotransferasi (AST) tre volte oltre il limite superiore del range di normalità (*upper limit of normal*, ULN) nel 5,6% dei pazienti trattati con siponimod 2 mg rispetto all'1,5% dei pazienti in placebo (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici il trattamento veniva interrotto se l'aumento era di 3 volte superiore e il paziente mostrava sintomi correlati alla funzionalità epatica o se l'aumento era di 5 volte superiore. Nello studio clinico di fase III, l'1% di tutte le interruzioni del trattamento ha soddisfatto uno di questi criteri.

I pazienti che presentano sintomi di disfunzione epatica devono essere sottoposti a controlli degli enzimi epatici e il trattamento con siponimod deve essere interrotto qualora venga confermato un significativo danno epatico. La ripresa della terapia dipenderà dall'eventuale individuazione di un'altra causa di danno epatico e dai benefici derivanti al paziente dalla ripresa della terapia rispetto al rischio di ricorrenza della disfunzione epatica.

Sebbene non vi siano dati per stabilire che i pazienti con malattia epatica preesistente presentino un maggior rischio di sviluppare valori elevati nei test di funzionalità epatica quando assumono siponimod, è necessario usare cautela nei pazienti con una storia di malattia epatica significativa.

Tumori cutanei

Carcinoma basocellulare (*basal cell carcinoma*, BCC) e altri tumori cutanei, incluso il carcinoma a cellule squamose (*squamous cell carcinoma*, SCC) e il melanoma maligno, sono stati riportati in pazienti trattati con siponimod specialmente in quelli con una durata del trattamento più lunga (vedere paragrafo 4.8).

E' raccomandato l'esame della cute per tutti i pazienti all'inizio del trattamento, e poi ogni 6-12 mesi secondo il giudizio del medico. Esami cutanei accurati devono essere mantenuti con una durata del trattamento più lunga. I pazienti devono essere avvisati di segnalare tempestivamente eventuali lesioni cutanee sospette al proprio medico. I pazienti trattati con siponimod devono essere messi in guardia dall'esposizione alla luce solare senza protezione. Questi pazienti non devono ricevere una concomitante fototerapia con raggi UV-B o fotochemioterapia con PUVA.

Sintomi/segni neurologici o psichiatrici inattesi

Rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (*Posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) sono stati segnalati per un altro modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (*sphingosine-1-phosphate*, S1P). Questi eventi non sono stati riportati per siponimod nel programma di sviluppo. Tuttavia, se un paziente in trattamento con siponimod dovesse sviluppare un qualsiasi sintomo/segno neurologico o psichiatrico inatteso (es. deficit cognitivi, cambiamenti comportamentali, disturbi visivi corticali o qualsiasi altro sintomo/segno neurologico corticale o indicativo di un aumento della pressione intracranica) o un deterioramento neurologico accelerato, si deve programmare tempestivamente un esame fisico e neurologico completo e deve essere presa in considerazione la possibilità di eseguire una RM.

Trattamento precedente con terapie immunosoppressive o immunomodulanti

Quando i pazienti passano da un'altra terapia *disease modifying* a siponimod, si devono tenere in considerazione l'emivita e il meccanismo d'azione dell'altra terapia per evitare un effetto additivo sul sistema immunitario e, nello stesso tempo, ridurre al minimo il rischio di riattivazione della malattia. Si raccomanda di valutare l'emocromo con conta dei linfociti periferici prima di iniziare il trattamento con siponimod per accertarsi che gli effetti sul sistema immunitario indotti dalla precedente terapia (es. citopenia) si siano risolti.

A causa delle caratteristiche e della durata degli effetti immunosoppressivi di alemtuzumab descritti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, si raccomanda di non iniziare il trattamento con siponimod dopo alemtuzumab.

Generalmente il trattamento con siponimod può essere iniziato immediatamente dopo l'interruzione della terapia con interferone beta o glatiramer acetato.

Effetti sulla pressione arteriosa

I pazienti con ipertensione non controllata da medicinali sono stati esclusi dagli studi clinici e si raccomanda una particolare attenzione se pazienti con ipertensione non controllata vengono trattati con siponimod.

Nello studio clinico di fase III, in pazienti con SMSP l'ipertensione è stata riportata più frequentemente nei pazienti in trattamento con siponimod (12,6%) rispetto a quelli in trattamento con placebo (9,0%). Il trattamento con siponimod ha determinato un aumento della pressione sistolica e diastolica che si manifestava precocemente dopo l'inizio del trattamento, raggiungendo il massimo effetto dopo circa 6 mesi di trattamento (sistolica 3 mmHg, diastolica 1,2 mmHg) e mantenendosi stabile in seguito. L'effetto si è mantenuto con la prosecuzione del trattamento.

La pressione arteriosa deve essere controllata regolarmente durante il trattamento con siponimod.

Genotipo CYP2C9

Prima di iniziare il trattamento con siponimod, i pazienti devono essere sottoposti a genotipizzazione del CYP2C9 per determinare lo stato di metabolizzatore per il CYP2C9 (vedere paragrafo 4.2). I pazienti omozigoti per CYP2C9*3 (genotipo CYP2C9*3*3: circa da 0,3 a 0,4% della popolazione) non devono essere trattati con siponimod. L'uso di siponimod in questi pazienti determina livelli plasmatici di siponimod sostanzialmente elevati. La dose di mantenimento raccomandata è di 1 mg al giorno nei pazienti con un genotipo CYP2C9*2*3 (1,4-1,7% della popolazione) e nei pazienti con un genotipo *1*3 (9-12% della popolazione) per evitare un'aumentata esposizione a siponimod (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Donne in età fertile

A causa del rischio per il feto, l'uso di siponimod è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Prima dell'inizio del trattamento, le donne in età fertile devono essere informate sul rischio per il feto, devono avere un test di gravidanza negativo e devono fare uso di misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Interruzione della terapia con siponimod

Dopo l'interruzione della terapia con un altro modulatore del recettore S1P, raramente è stata riportata una esacerbazione severa della malattia, compreso un rebound della stessa. Si deve considerare la possibilità di un'esacerbazione severa della malattia dopo l'interruzione del trattamento con siponimod. I pazienti devono essere controllati per identificare i segni rilevanti di una possibile esacerbazione severa o di un ritorno di elevata attività della malattia dopo l'interruzione di siponimod e si deve avviare una terapia appropriata, come richiesto.

Dopo l'interruzione della terapia, siponimod rimane nel sangue fino a 10 giorni. L'inizio di altre terapie durante tale intervallo di tempo comporta un'esposizione concomitante a siponimod.

Dopo l'interruzione della terapia con siponimod in caso di PML, si raccomanda di monitorare il paziente per lo sviluppo della sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (PML-IRIS) (vedere il paragrafo sopra "Leucoencefalopatia multifocale progressiva").

Nella maggior parte dei pazienti con SMSP (90%), la conta dei linfociti ritorna ai valori di normalità entro 10 giorni dall'interruzione della terapia. Tuttavia, effetti farmacodinamici residui, come l'effetto di riduzione sulla conta dei linfociti periferici, possono persistere fino a 3-4 settimane dopo l'ultima dose. L'uso di immunosoppressori durante questo periodo può portare ad un effetto additivo sul sistema immunitario e pertanto si deve usare cautela per 3-4 settimane dopo l'assunzione dell'ultima dose.

Interferenza con gli esami ematologici

Poiché siponimod riduce la conta dei linfociti ematici tramite la redistribuzione negli organi linfoidi secondari, la conta dei linfociti del sangue periferico non può essere utilizzata per valutare lo stato linfocitario di un paziente trattato con siponimod. Gli esami di laboratorio che prevedono l'utilizzo di cellule mononucleate circolanti richiedono volumi ematici maggiori a causa della riduzione nel numero dei linfociti circolanti.

Eccipienti

Le compresse contengono lecitina di soia. I pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia non devono assumere siponimod (vedere paragrafo 4.3).

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive

Siponimod non è stato studiato in combinazione con terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive. Si deve usare cautela con la somministrazione concomitante per il rischio di effetti additivi sul sistema immunitario durante tale terapia e nelle settimane successive all'interruzione del trattamento con uno qualsiasi di questi medicinali (vedere paragrafo 4.4).

A causa delle caratteristiche e della durata degli effetti immunosoppressivi di alemtuzumab, descritti nelle informazioni sul prodotto, si raccomanda di non iniziare il trattamento con siponimod dopo alemtuzumab a meno che i benefici del trattamento per il singolo paziente non siano chiaramente superiori ai rischi (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali antiaritmici, medicinali che prolungano l'intervallo QT, medicinali che possono diminuire la frequenza cardiaca

Durante l'inizio del trattamento, a causa del potenziale effetto additivo sulla frequenza cardiaca, siponimod non deve essere usato in pazienti che assumono in concomitanza medicinali antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, procainamide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo), medicinali che prolungano l'intervallo QT con proprietà aritmogene note, calcio antagonisti che diminuiscono la frequenza cardiaca (es. verapamil o diltiazem) o altri medicinali che possono diminuire la frequenza cardiaca (es. ivabradina o digossina) (vedere paragrafo 4.4). Non sono disponibili dati per l'uso concomitante di questi medicinali con siponimod. L'uso concomitante di queste sostanze durante l'inizio del trattamento può essere associato a bradicardia severa e blocco cardiaco. A causa del potenziale effetto additivo sulla frequenza cardiaca, generalmente il trattamento con siponimod non deve essere iniziato in pazienti che sono contemporaneamente trattati con queste sostanze (vedere paragrafo 4.4). Qualora si prenda in considerazione il trattamento con siponimod, è necessario consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non provochino la diminuzione della frequenza cardiaca oppure per definire un adeguato monitoraggio all'inizio del trattamento.

Beta-bloccanti

Si deve usare cautela quando si inizia il trattamento con siponimod nei pazienti in terapia con beta-bloccanti, a causa degli effetti additivi sull'abbassamento della frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento beta-bloccante può essere iniziato nei pazienti in terapia con dosi stabili di siponimod.

Uno studio specifico di farmacodinamica e di sicurezza ha valutato l'effetto cronotropo negativo della co-somministrazione di siponimod e propranololo. L'aggiunta di propranololo allo stato stazionario farmacocinetico/farmacodinamico di siponimod ha avuto un effetto cronotropo negativo meno pronunciato (meno che additivo) rispetto all'aggiunta di siponimod allo stato stazionario farmacocinetico/farmacodinamico di propranololo (effetto additivo sulla frequenza cardiaca).

Vaccinazioni

L'uso di vaccini vivi attenuati può determinare il rischio di infezione e pertanto deve essere evitato durante il trattamento con siponimod e per 4 settimane dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Durante il trattamento e fino a 4 settimane dopo il trattamento con siponimod, le vaccinazioni possono risultare meno efficaci. L'efficacia della vaccinazione non è considerata compromessa se il trattamento con siponimod viene sospeso 1 settimana prima della vaccinazione e fino a 4 settimane dopo la vaccinazione. In uno studio dedicato di fase I condotto su volontari sani, il trattamento concomitante di siponimod con il vaccino antinfluenzale o una sospensione del trattamento di durata più breve (da 10 giorni prima a 14 giorni dopo la vaccinazione) ha mostrato tassi di risposta inferiori (circa dal 15% al 30% più bassi) rispetto al placebo, mentre l'efficacia della vaccinazione con PPV-23 non è stata compromessa dal trattamento concomitante con siponimod (vedere paragrafo 4.4).

Modifiche della farmacocinetica di siponimod indotte da altri medicinali

Siponimod è metabolizzato principalmente dal citocromo P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) e in misura minore dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%). Il citocromo CYP2C9 è un enzima polimorfico e si prevede che l'effetto di interazione farmaco-farmaco (*drug-drug interaction*, DDI) in presenza di inibitori o di induttori del CYP3A o del CYP2C9 dipenda dal genotipo di CYP2C9.

Inibitori del CYP2C9 e CYP3A4

A causa di un aumento significativo dell'esposizione a siponimod, l'uso concomitante di siponimod e di medicinali che causano un'inibizione moderata del CYP2C9 e un'inibizione moderata o potente del CYP3A4 non è raccomandato. Questo regime farmacologico concomitante può comprendere un inibitore duale moderato di CYP2C9/CYP3A4 (es. fluconazolo) o un inibitore moderato del CYP2C9 in combinazione con un inibitore moderato o potente del CYP3A4.

La co-somministrazione di fluconazolo (doppio inibitore moderato del CYP2C9/ CYP3A4) 200 mg al giorno allo stato stazionario e di una singola dose di siponimod 4 mg in volontari sani con un genotipo CYP2C9*1*1 ha portato a un aumento di 2 volte dell'area sotto la curva (AUC) di siponimod. Secondo la valutazione del potenziale di interazione del farmaco mediante modelli di farmacocinetica su base fisiologica (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK), con un qualsiasi tipo di inibitore di CYP3A4 e CYP2C9 è atteso un aumento massimo di 2 volte dell'AUC di siponimod per tutti i genotipi tranne che per il genotipo CYP2C9*2*2. Nei pazienti con genotipo CYP2C9*2*2, si prevede un aumento di 2,7 volte dell'AUC di siponimod in presenza di inibitori moderati di CYP2C9/CYP3A4.

Induttori del CYP2C9 e CYP3A4

Siponimod può essere associato alla maggior parte dei tipi di induttori del CYP2C9 e del CYP3A4. Tuttavia, a causa di una riduzione prevista dell'esposizione a siponimod, si deve considerare l'appropriatezza e il possibile beneficio del trattamento quando siponimod è associato:

- con doppi induttori potenti del CYP3A4/ moderati del CYP2C9 (es. carbamazepina) o con un induttore moderato del CYP2C9 in combinazione con un distinto induttore potente del CYP3A4 in tutti i pazienti indipendentemente dal genotipo
- con induttori moderati del CYP3A4 (es. modafinil) o con induttori potenti del CYP3A4 in pazienti con un genotipo CYP2C9*1*3 o *2*3.

Secondo la valutazione del potenziale di interazione del farmaco mediante modelli PBPK, in queste condizioni si prevede una significativa riduzione dell'esposizione a siponimod (fino al 76% e al 51%, rispettivamente). La co-somministrazione di siponimod 2 mg al giorno in presenza di dosi giornaliere di 600 mg di rifampicina (induttore potente del CYP3A4 e induttore moderato del CYP2C9) ha diminuito l' $AUC_{\text{tau,ss}}$ e la $C_{\text{max,ss}}$ di siponimod del 57% e del 45%, rispettivamente, nei soggetti con genotipo CYP2C9*1*1.

Contraccettivi orali

La co-somministrazione con siponimod non ha rivelato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica e farmacodinamica del contraccettivo orale di tipo combinato contenente etinilestradiolo e levonorgestrel. Pertanto l'efficacia del contraccettivo orale esaminato si è mantenuta durante il trattamento con siponimod.

Non sono stati effettuati studi di interazione con contraccettivi orali contenenti altri progestinici; tuttavia non è atteso un effetto di siponimod sull'efficacia del contraccettivo orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione nelle donne

Siponimod è controindicato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.3). Pertanto, prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, deve essere disponibile un test di gravidanza negativo e devono essere fornite informazioni sui gravi rischi per il feto. Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno dieci giorni dopo l'ultima dose di siponimod (vedere paragrafo 4.4).

Misure specifiche sono anche incluse nel pacchetto informativo per il medico. Queste misure devono essere implementate prima che siponimod sia prescritto alle pazienti e durante il trattamento.

Quando si interrompe la terapia con siponimod per pianificare una gravidanza, deve essere considerato il possibile ritorno di attività della malattia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non vi sono o sono disponibili in quantità limitata dati sull'uso di siponimod in donne in gravidanza. Studi animali hanno dimostrato embriotossicità e fetotossicità indotte da siponimod nel ratto e nel coniglio e teratogenicità nel ratto, compresa la morte embrio-fetale e malformazioni scheletriche e viscerali a livelli di esposizione paragonabili all'esposizione umana alla dose giornaliera di 2 mg (vedere paragrafo 5.3). Inoltre, l'esperienza clinica con un altro modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato ha indicato un rischio 2 volte più elevato di malformazioni congenite maggiori in caso di somministrazione durante la gravidanza rispetto al tasso osservato nella popolazione generale.

Di conseguenza, siponimod è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3) e deve essere interrotto almeno 10 giorni prima di pianificare una gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Se una donna inizia una gravidanza durante il trattamento, siponimod deve essere interrotto. Deve essere fornita consulenza medica riguardo al rischio di effetti dannosi per il feto associati al trattamento e devono essere eseguiti esami ecografici.

Allattamento

Non è noto se siponimod o i suoi principali metaboliti siano escreti nel latte umano. Siponimod e i suoi metaboliti sono escreti nel latte del ratto. Siponimod non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di siponimod sulla fertilità umana non è stato valutato. Siponimod non ha avuto effetti sugli organi riproduttivi maschili nel ratto e nella scimmia o sui parametri di fertilità nel ratto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Siponimod non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, all'inizio del trattamento con siponimod, possono verificarsi occasionalmente capogiri. Pertanto i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari durante il primo giorno di inizio del trattamento con siponimod (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di siponimod si basava sui dati provenienti dalla parte principale dello studio clinico. Le più comuni reazioni avverse identificate nella parte principale dello studio clinico A2304 erano cefalea (15%) e ipertensione (12,6%). Le informazioni di sicurezza provenienti dalla parte di estensione dello studio a lungo termine A2304 erano coerenti con quanto osservato nella parte principale.

Tabella delle reazioni avverse

All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, partendo dalle più frequenti. Inoltre, la categoria di frequenza per ciascuna reazione avversa è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Tabella delle reazioni avverse

Infezioni ed infestazioni	
Comune	Herpes zoster
Raro	Leucoencefalopatia multifocale progressiva
Non nota	Meningite criptococcica
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune	Nevo melanocitico Carcinoma basocellulare
Non comune	Carcinoma a cellule squamose Melanoma maligno
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Linfopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS)
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Capogiri Crisi convulsiva Tremore
Patologie dell'occhio	
Comune	Edema maculare
Patologie cardiache	
Comune	Bradycardia Blocco atrioventricolare (primo e secondo grado)
Patologie vascolari	
Molto comune	Iperensione
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea Diarrea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Dolore ad un arto
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Edema periferico Astenia
Esami diagnostici	
Molto comune	Test della funzionalità epatica aumentato
Comune	Test di funzionalità polmonare diminuito

Descrizione di alcune reazioni avverse specificheInfezioni

Nello studio clinico di fase III in pazienti con SMSP, il tasso generale di infezioni riportato in pazienti in trattamento con siponimod è risultato simile a quello osservato con il placebo (49,0% e 49,1%, rispettivamente). Tuttavia, è stato segnalato un aumento del tasso di infezioni da herpes zoster nei pazienti in terapia con siponimod (2,5%) rispetto al placebo (0,7%).

Si sono verificati casi di meningite o meningoencefalite causati da virus della varicella-zoster in qualsiasi momento durante il trattamento con siponimod. Per siponimod sono stati segnalati anche casi di meningite criptococcica (CM) (vedere paragrafo 4.4).

Edema maculare

L'edema maculare è stato segnalato con maggiore frequenza nei pazienti in trattamento con siponimod (1,8%) rispetto ai pazienti in placebo (0,2%). Sebbene la maggior parte dei casi si sia verificata entro i primi 3-4 mesi di terapia, sono stati anche riportati casi in pazienti trattati con siponimod per più di 6 mesi (vedere paragrafo 4.4). Alcuni pazienti hanno presentato offuscamento della vista o diminuzione dell'acuità visiva; altri sono risultati asintomatici e la diagnosi è stata effettuata durante una visita oftalmologica di routine. Generalmente l'edema maculare è migliorato o si è risolto spontaneamente dopo l'interruzione del trattamento. Non è stato studiato il rischio di una ricorrenza dopo una nuova esposizione al trattamento.

Bradiaritmia

L'inizio del trattamento con siponimod comporta una diminuzione transitoria della frequenza cardiaca e può essere anche associato a ritardi nella conduzione atrioventricolare (vedere paragrafo 4.4). È stata segnalata bradicardia nel 6,2% dei pazienti trattati con siponimod rispetto al 3,1% dei pazienti in placebo, e blocco AV nell'1,7% dei pazienti trattati con siponimod rispetto allo 0,7% dei pazienti in placebo (vedere paragrafo 4.4).

La massima riduzione della frequenza cardiaca si osserva nelle prime 6 ore dalla somministrazione.

Durante la fase iniziale di dosaggio è stata osservata una diminuzione transitoria, dose-dipendente della frequenza cardiaca che si è stabilizzata a dosi ≥ 5 mg. Eventi bradiaritmici (blocchi AV e pause sinusali) sono stati rilevati con una maggiore incidenza nei pazienti in trattamento con siponimod rispetto al placebo.

La maggior parte dei casi di blocchi AV e delle pause sinusali si è verificata al di sopra della dose terapeutica di 2 mg con un'incidenza sostanzialmente più alta senza titolazione della dose rispetto a quando la dose veniva titolata.

La riduzione della frequenza cardiaca indotta da siponimod può essere risolta dalla somministrazione di atropina o di isoprenalina.

Test di funzionalità epatica

In pazienti con sclerosi multipla (SM) trattati con siponimod sono stati segnalati aumenti dei livelli degli enzimi epatici (principalmente innalzamenti delle ALT). Nello studio di fase III in pazienti con SMSP, aumenti dei test di funzionalità epatica sono stati osservati più frequentemente nei pazienti trattati con siponimod (11,3%) rispetto ai pazienti in placebo (3,1%), soprattutto per innalzamenti delle transaminasi epatiche (ALT/AST) e GGT. La maggior parte degli aumenti dei valori si è verificata nei primi 6 mesi di trattamento. I valori di ALT sono ritornati nella norma entro circa 1 mese dall'interruzione del trattamento con siponimod (vedere paragrafo 4.4).

Pressione arteriosa

Nello studio clinico di fase III in pazienti con SMSP, l'ipertensione è stata segnalata più frequentemente in pazienti in trattamento con siponimod (12,6%) rispetto ai pazienti in placebo (9,0%). Il trattamento con siponimod ha determinato un aumento della pressione sistolica e diastolica subito dopo l'inizio del trattamento, raggiungendo l'effetto massimo dopo 6 mesi circa di trattamento (sistolica 3 mmHg, diastolica 1,2 mmHg) e mantenendosi successivamente stabile nel tempo. L'effetto è perdurato con la prosecuzione del trattamento con siponimod.

Convulsioni

Nello studio clinico di fase III in pazienti con SMSP, crisi convulsive sono state riportate nell'1,7% dei pazienti trattati con siponimod rispetto allo 0,4% dei pazienti in placebo.

Effetti sul sistema respiratorio

Con il trattamento con siponimod sono state osservate lievi riduzioni dei valori del volume espiratorio forzato in 1 secondo (*forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) e della capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DLCO). Nello studio clinico di fase III in pazienti con SMSP, ai mesi 3 e 6 di trattamento, le variazioni medie rispetto al basale di FEV₁ nel gruppo di trattamento con siponimod sono state -0,1 L ad ogni intervallo di tempo, senza alcuna variazione nel gruppo placebo. Queste osservazioni erano leggermente più alte (circa 0,15 L di variazione media rispetto al basale di FEV₁) in pazienti con disturbi respiratori come broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o asma trattati con siponimod. Durante il trattamento cronico, questa riduzione non si è tradotta in eventi avversi clinicamente significativi e non è stata associata ad un aumento delle segnalazioni di tosse o dispnea (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In soggetti sani, la dose singola massima tollerata è risultata essere di 25 mg in base al verificarsi di bradicardia sintomatica dopo dosi singole di 75 mg. Alcuni soggetti hanno ricevuto in maniera non intenzionale dosi giornaliere fino a 200 mg per 3-4 giorni e hanno manifestato aumenti asintomatici transitori da lievi a moderati dei test di funzionalità epatica.

Un paziente (con una storia di depressione) che ha assunto 84 mg di siponimod ha manifestato un lieve aumento delle transaminasi epatiche.

Se il sovradosaggio coincide con la prima esposizione a siponimod o si verifica durante la fase di titolazione della dose di siponimod, è importante tenere i pazienti in osservazione per individuare segni e sintomi di bradicardia e ciò può includere un monitoraggio fino al mattino successivo. Sono necessarie regolari misurazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, e deve essere effettuato un elettrocardiogramma (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non esiste un antidoto specifico a siponimod. Né la dialisi né la plasmaferesi possono portare alla eliminazione significativa di siponimod dall'organismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori; modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P), codice ATC: L04AE03

Meccanismo d'azione

Siponimod è un modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P). Siponimod si lega in modo selettivo a due dei cinque recettori accoppiati a proteine G (*G protein coupled receptors*, GPCR) per S1P, più precisamente S1P1 e S1P5. Siponimod, agendo come antagonista dei recettori S1P1 espressi sui linfociti, previene la fuoriuscita dei linfociti dai linfonodi. Ciò riduce il ricircolo delle cellule T nel sistema nervoso centrale (SNC) per limitare l'infiammazione centrale.

Effetti farmacodinamici

Riduzione dei linfociti del sangue periferico

Siponimod induce una riduzione dose-dipendente della conta dei linfociti del sangue periferico entro 6 ore dalla somministrazione della prima dose, a causa del sequestro reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidi.

Continuando la somministrazione della dose giornaliera in un tipico paziente con genotipo CYP2C9*1*1 o *1*2, non giapponese, con SMSP, la conta dei linfociti continua a diminuire raggiungendo un nadir medio (IC 90%) di circa 0,560 (0,271-1,08) cellule/nL, che corrisponde al 20-30% del valore basale. Con la somministrazione della dose giornaliera la conta dei linfociti si mantiene bassa.

Nella maggior parte dei pazienti con SMSP (90%), la conta dei linfociti ritorna ai valori di normalità entro 10 giorni dall'interruzione della terapia. Dopo l'interruzione del trattamento con siponimod, gli effetti residui di riduzione della conta dei linfociti periferici possono persistere fino a 3-4 settimane dopo la somministrazione dell'ultima dose.

Frequenza cardiaca e ritmo cardiaco

All'inizio del trattamento, siponimod causa una riduzione transitoria della frequenza cardiaca e della conduzione atrioventricolare (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) che, da un punto di vista meccanicistico, è correlata all'attivazione dei canali del potassio rettificanti verso l'interno (*inward rectifier*) accoppiati a proteine G (GIRK) attraverso la stimolazione del recettore S1P1, determinando così una iperpolarizzazione cellulare e una ridotta eccitabilità. A causa dell'antagonismo funzionale nei confronti dei recettori S1P1, la titolazione iniziale di siponimod desensibilizza i canali GIRK fino al raggiungimento della dose di mantenimento.

Potenziale di prolungamento dell'intervallo QT

Gli effetti di dosi terapeutiche (2 mg) e sovratraumatiche (10 mg) di siponimod sulla ripolarizzazione cardiaca sono stati studiati in uno studio approfondito sull'intervallo QT. I risultati non hanno suggerito un potenziale aritmogeno correlato al prolungamento dell'intervallo QT con siponimod. Siponimod ha aumentato il valore medio dell'intervallo QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$), corretto rispetto al placebo e aggiustato rispetto al basale, di oltre 5 ms, con un effetto medio massimo di 7,8 ms (2 mg) e di 7,2 ms (10 mg), rispettivamente, dopo 3 ore dalla somministrazione. Il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) del 95%, test a una coda, per il $\Delta\Delta\text{QTcF}$ in tutti i punti temporali si è mantenuto al di sotto di 10 ms. Un'analisi per categorie ha rivelato che non sono stati osservati valori dell'intervallo QTc associati al trattamento al di sopra di 480 ms, incrementi dell'intervallo QTc superiori a 60 ms rispetto al basale e nessun valore QT/QTc corretto o non corretto ha superato 500 ms.

Funzione polmonare

Il trattamento con siponimod, a dosi singole o multiple per 28 giorni, non è associato ad aumenti clinicamente significativi della resistenza delle vie aeree misurata come volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) e come flusso respiratorio forzato (FEF) durante l'espirazione del 25 - 75% della capacità vitale forzata (FEF_{25-75%}). È stata rilevata una lieve tendenza alla riduzione del FEV₁ a dosi singole non terapeutiche (> 10 mg). Dosi multiple di siponimod sono state associate a modifiche da lievi a moderate del FEV₁ e della FEF_{25-75%} che non dipendevano dalla dose e dal momento della giornata e non erano associate ad alcun segno clinico di aumento della resistenza delle vie aeree.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di siponimod è stata studiata in uno studio di fase III che ha valutato dosi di 2 mg somministrate una volta al giorno in pazienti con SMSP.

Studio A2304 (EXPAND) nella SMSP

La parte principale dello studio A2304 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, con durata guidata dagli eventi e dal follow-up, di fase III in pazienti con SMSP che avevano una documentata evidenza di progressione nei 2 anni precedenti, in assenza di recidive o indipendentemente da esse, nessuna evidenza di recidiva nei 3 mesi prima dell'arruolamento nello studio e con un punteggio EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) compreso tra 3,0 e 6,5 all'ingresso nello studio. Il punteggio mediano EDSS al basale era 6,0. Non sono stati inclusi pazienti di età superiore a 61 anni. Rispetto all'attività di malattia, caratteristiche tipiche di attività infiammatoria nella SMSP possono essere relative a recidive o a reperti radiologici (es. lesioni in T1 captanti il gadolinio o lesioni attive in T2 [nuove o ingrandite]).

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere siponimod 2 mg una volta al giorno o placebo. Le valutazioni cliniche sono state effettuate allo screening e ogni 3 mesi e al momento della recidiva. Le valutazioni con RM sono state effettuate allo screening e ogni 12 mesi.

L'endpoint primario dello studio era il tempo alla progressione della disabilità confermata a 3 mesi (CDP), definita come un aumento di almeno 1 punto della scala EDSS rispetto al basale (aumento di 0,5 punti per pazienti con EDSS al basale pari o superiore a 5,5) mantenuto per 3 mesi. I principali endpoint secondari erano il tempo al peggioramento di almeno il 20% rispetto al basale nel test T25W (*timed 25-foot walk*), confermato a 3 mesi e la modifica del volume delle lesioni in T2 rispetto al basale. Ulteriori endpoint secondari comprendevano il tempo alla CDP confermata a 6 mesi, modifica percentuale del volume cerebrale e misure sull'attività infiammatoria della malattia (tasso di recidive annualizzato, lesioni rilevate con RM). La modifica della velocità di elaborazione cognitiva valutata con il punteggio del test Symbol Digit Modality era un endpoint esploratorio.

La durata dello studio è stata variabile per i singoli pazienti (la durata mediana dello studio è stata 21 mesi, intervallo: da 1 giorno a 37 mesi).

Nello studio sono stati randomizzati 1 651 pazienti a siponimod 2 mg (N=1 105) o a placebo (N=546); l'82% dei pazienti trattati con siponimod e il 78% dei pazienti trattati con placebo hanno completato lo studio. L'età mediana era di 49 anni, la durata mediana della malattia era di 16 anni e il punteggio EDSS mediano era 6,0 al basale. Il 64% dei pazienti non aveva avuto recidive nei 2 anni precedenti l'ingresso nello studio e il 76% non aveva lesioni captanti il gadolinio (Gd) alla RM al basale. Il 78% dei pazienti era stato trattato in precedenza con una terapia per la SM.

Il tempo all'insorgenza della progressione della disabilità confermata (*confirmed disability progression*, CDP) a 3 e a 6 mesi è stato significativamente ritardato con siponimod, con una riduzione del rischio di CDP confermata a 3 mesi del 21% rispetto al placebo (hazard ratio [HR] 0,79, p=0,0134) e una riduzione del rischio di CDP confermata a 6 mesi del 26% rispetto al placebo (HR 0,74, p=0,0058).

Figura 1 Pazienti con CDP confermata a 3 e a 6 mesi sulla base delle curve di Kaplan-Meier per EDSS (full analysis set, studio A2304)

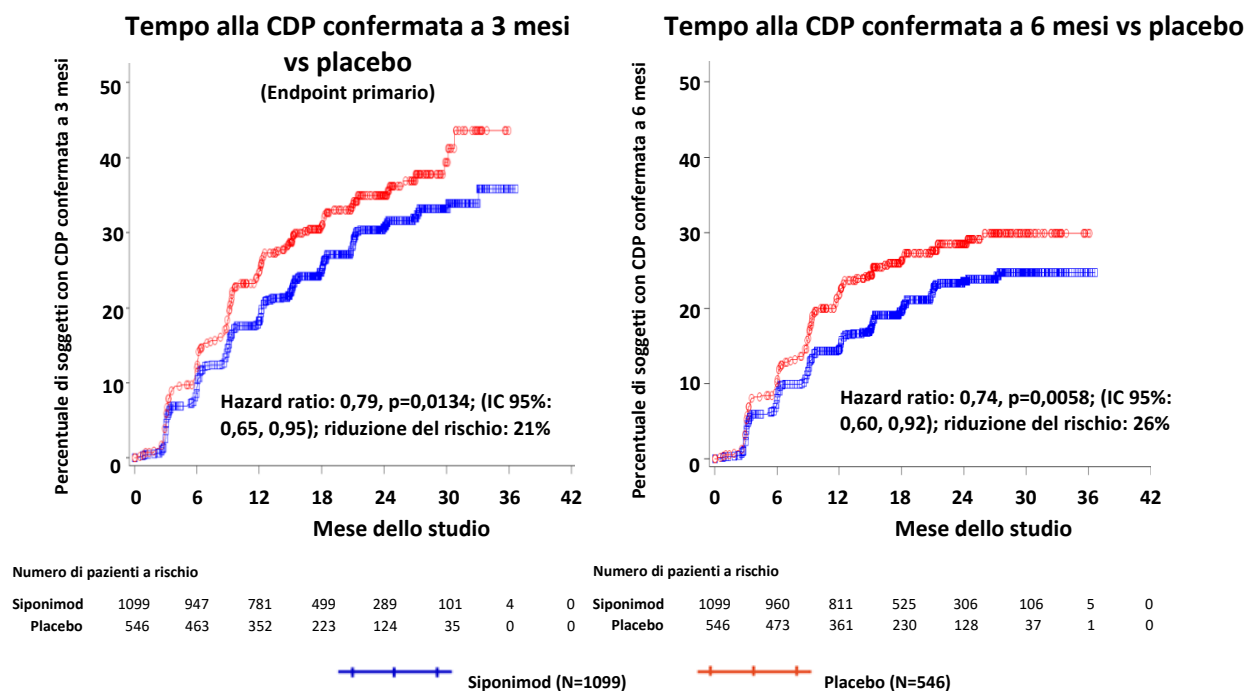


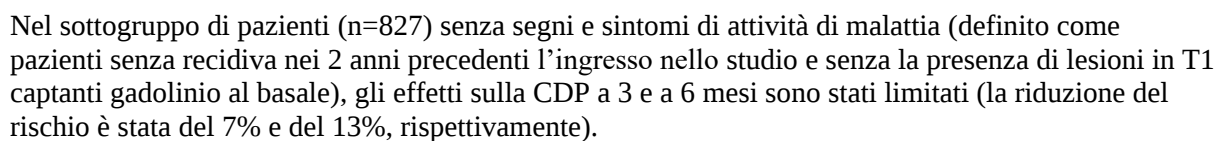
Tabella 3 Risultati clinici e di RM dello studio A2304

Endpoint	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1 099)	Placebo (n=546)
Endpoint clinici		
Endpoint primario di efficacia: Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi (endpoint primario)	26,3%	31,7%
Riduzione del rischio ¹	21% (p=0,0134)	
Proporzionedi pazienti con peggioramento del 20% confermato a 3 mesi nel test di deambulazione timed 25-foot walk	39,7%	41,4%
Riduzione del rischio ¹	6% (p=0.4398)	
Proporzionedi pazienti con progressione della disabilità confermata a 6 mesi	19,9%	25,5%
Riduzione del rischio ¹	26% [(p=0,0058)] ⁶	
Tasso annualizzato di ricadute (annualized relapse rate, ARR)	0,071	0,152
Tasso di riduzione (rate reduction) ²	55% [(p< 0,0001)] ⁶	
Endpoint misurati mediante RM		
Modifica del volume delle lesioni in T2 rispetto al basale (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Differenza nella variazione del volume delle lesioni in T2	-695 mm ³ (p< 0,0001) ⁷	
Percentuale di variazione del volume cerebrale rispetto al basale (IC 95%) ³	-0,497%	-0,649%
Differenza di variazione percentuale del volume cerebrale	0,152% [(p=0,0002)] ⁶	
Numero cumulativo medio di lesioni T1 pesate captanti gadolinio (IC 95%) ⁴	0,081	0,596
Tasso di riduzione (rate reduction)	86% [(p< 0,0001)] ⁶	
Proporzione di pazienti con un peggioramento di 4 punti del Symbol Digit Modality Test ⁵	16,0%	20,9%
Riduzione del rischio ¹	25% [(p=0,0163)] ⁶	
¹ Da un modello di Cox per il tempo alla progressione		
² Da un modello per eventi ricorrenti		
³ Media al mese 12 e al mese 24		
⁴ Fino al mese 24		
⁵ Confermato a 6 mesi		
⁶ [p-value nominale per endpoint non inclusi nella procedura gerarchica e non aggiustati per molteplicità]		
⁷ p-value non-confirmatorio; procedura gerarchica conclusa prima del raggiungimento dell' endpoint		

I risultati dello studio hanno mostrato una riduzione variabile ma coerente del rischio nel tempo di CDP confermato a 3 e a 6 mesi con siponimod rispetto al placebo nei sottogruppi definiti sulla base di genere, età, attività di recidiva prima dello studio, attività di malattia alla RM al basale, durata della malattia e livello di disabilità al basale.

Nel sottogruppo di pazienti (n=779) con malattia attiva (definito come pazienti con recidiva nei 2 anni precedenti lo studio e/o presenza di lesioni in T1 captanti il gadolinio al basale), le caratteristiche al basale erano simili a quelle della popolazione complessiva. L'età mediana era 47 anni, la durata mediana della malattia era 15 anni e il punteggio mediano di EDSS al basale era 6,0.

Figura 2 Pazienti con CDP confermata a 3 e a 6 mesi sulla base delle curve di Kaplan-Meier per l'EDSS – Sottogruppo con SMSP attiva (full analysis set, studio A2304)



22

La parte principale (CP, *core part*) dello studio A2304 è stata seguita da una parte di estensione (EP, *extension part*) a braccio singolo e in aperto. L'obiettivo dell'EP era di natura esplorativa e definito per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di siponimod per un trattamento fino a 7 anni aggiuntivi. Del numero totale di pazienti randomizzati, il 68% (n=1 120) è entrato e il 29% (n=485) ha completato l'EP dello studio A2304. La stima di Kaplan-Meier della percentuale di pazienti con CDP a 6 mesi al mese 108 è stata del 64,7% nel gruppo che ha continuato ad assumere siponimod e del 68,4% nel gruppo di pazienti passati da placebo a siponimod dopo CP. Nei pazienti con SPMS attiva, la stima di Kaplan-Meier della percentuale di pazienti con CDP a 6 mesi al mese 108 è stata del 62,9% nel gruppo che ha continuato ad assumere siponimod e del 68,1% nel gruppo di pazienti passati da placebo a siponimod dopo CP.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con siponimod in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tempo (T_{max}) per raggiungere la massima concentrazione plasmatica (C_{max}) dopo somministrazione multipla per via orale di siponimod è di 4 ore circa (intervallo: 2 - 12 ore). L'assorbimento di siponimod è ampio ($\geq 70\%$, in base alla quantità di radioattività escreta nelle urine e alla quantità di metaboliti nelle feci estrapolata all'infinito). La biodisponibilità orale assoluta di siponimod è circa dell'84%. Per siponimod 2 mg somministrato una volta al giorno per 10 giorni, si è osservato una C_{max} media di 30,4 ng/mL e una AUC_{tau} media di 558 h*ng/mL al giorno 10. Lo *steady state* è stato raggiunto dopo circa 6 giorni di somministrazioni multiple di siponimod una volta al giorno.

Nonostante un ritardo di 8 ore nella T_{max} dopo una singola dose, l'assunzione di cibo non ha avuto effetto sull'esposizione sistemica di siponimod (C_{max} e AUC), pertanto siponimod può essere assunto indifferentemente a stomaco pieno o vuoto (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Siponimod è distribuito nei tessuti corporei con un volume di distribuzione medio moderato di 124 litri. Negli esseri umani la frazione di siponimod rilevata nel plasma è del 68%. Siponimod attraversa prontamente la barriera ematoencefalica. Il legame di siponimod con le proteine plasmatiche è $> 99,9\%$ in soggetti sani e in pazienti con insufficienza epatica o renale.

Biotrasformazione

Siponimod è ampiamente metabolizzato soprattutto dal citocromo P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%), e, in misura minore, dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%).

Non è previsto che l'attività farmacologica dei principali metaboliti sistemici M3 e M17 contribuisca all'effetto clinico e alla sicurezza di siponimod negli esseri umani.

Le indagini *in vitro* hanno indicato che siponimod e i suoi maggiori metaboliti sistemici M3 e M17 non presentano alcun potenziale di interazione tra farmaci clinicamente rilevante alla dose terapeutica di 2 mg una volta al giorno per tutti gli enzimi CYP e i trasportatori analizzati, e non necessitano di indagini cliniche.

CYP2C9 è polimorfico e il genotipo influenza gli apporti frazionati delle due vie di metabolismo ossidativo all'eliminazione complessiva. Modelli di farmacocinetica su base fisiologica (PBPK) indicano un'inibizione differenziale dipendente dal genotipo CYP2C9 e un'induzione della via CYP3A4. Con la diminuzione dell'attività metabolica del CYP2C9 nei rispettivi genotipi, è previsto un effetto maggiore dei perpetratori CYP3A4 sull'esposizione a siponimod (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Nei pazienti con SM è stata stimata una clearance sistemica apparente (*apparent systemic clearance*, CL/F) di 3,11 l/h. L'emivita di eliminazione apparente di siponimod è di circa 30 ore.

Siponimod viene eliminato dalla circolazione sistemica principalmente a causa del metabolismo e della successiva escrezione biliare/fecale. Non è stato rilevato siponimod immutato nelle urine.

Linearità

La concentrazione di siponimod aumenta in modo apparentemente proporzionale alla dose dopo somministrazioni ripetute di singole dosi giornaliere di siponimod da 0,3 mg a 20 mg.

Le concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* sono raggiunte dopo circa 6 giorni di somministrazione una volta al giorno e i livelli allo *steady-state* sono circa 2-3 volte superiori a quelli riscontrati dopo la dose iniziale. Un regime di titolazione crescente è utilizzato per raggiungere la dose clinicamente terapeutica di 2 mg di siponimod dopo 6 giorni e sono richiesti 4 giorni aggiuntivi di somministrazione per raggiungere la concentrazione plasmatica allo *steady-state*.

Caratteristiche in gruppi specifici o in popolazioni speciali

Genotipo CYP2C9

Il genotipo CYP2C9 influenza la CL/F di siponimod. Due analisi di farmacocinetica di popolazione hanno indicato che i soggetti con genotipo CYP2C9*1*1 e *1*2 si comportano come metabolizzatori rapidi, i soggetti con *2*2 e *1*3 come metabolizzatori intermedi e quelli con *2*3 e *3*3 come metabolizzatori lenti. Rispetto ai soggetti CYP2C9*1*1, gli individui con genotipi CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 e *3*3 hanno valori della CL/F minori del 20%, 35-38%, 45-48% e 74% rispettivamente. Pertanto l'esposizione a siponimod è maggiore di circa il 25%, 61%, 91% e 284%, rispettivamente, nei soggetti con genotipo CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 e *3*3 rispetto ai soggetti *1*1 (vedere tabella 4) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Esistono altri polimorfismi meno frequenti del CYP2C9. La farmacocinetica di siponimod non è stata valutata in questi soggetti. Alcuni polimorfismi come *5, *6, *8 e *11 sono associati ad una diminuzione o perdita della funzione enzimatica. Si stima che gli alleli CYP2C9 *5, *6, *8 e *11 abbiano una frequenza combinata del 10% circa nella popolazione di origine africana, del 2% in quella latino/ispanica e < 0,4% in quella caucasica e asiatica.

Tabella 4 Effetto del genotipo CYP2C9 sulla CL/F e sull'esposizione sistemica a siponimod

Genotipo CYP2C9	Frequenza nei caucasici	CL/F stimata (L/h)	% di CL/F di CYP2C9*1*1	Aumento % dell'esposizione rispetto a CYP2C9*1*1
Metabolizzatori rapidi				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Metabolizzatori intermedi				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Metabolizzatori lenti				
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

Anziani

Risultati di studi di farmacocinetica di popolazione suggeriscono che nei pazienti anziani (65 anni e oltre) non è necessario l'aggiustamento della dose. Negli studi clinici non sono stati arruolati pazienti di età superiore ai 61 anni. Siponimod deve essere usato con cautela negli anziani (vedere paragrafo 4.2).

Genere

I risultati emersi dalla farmacocinetica di popolazione indicano che non è necessario un aggiustamento del dosaggio sulla base del genere.

Razza/etnia

I parametri farmacocinetici relativi alla dose singola non sono risultati differenti tra soggetti sani giapponesi e caucasici, indicando l'assenza di sensibilità etnica sulla farmacocinetica di siponimod.

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose di siponimod in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. L'emivita media e la C_{max} (totale e non legato) di siponimod erano comparabili tra soggetti con compromissione renale severa e soggetti sani. Le AUC di siponimod totale e non legato erano solo lievemente maggiori (dal 23 al 33%) rispetto ai soggetti sani. Gli effetti della malattia renale allo stadio finale o dell'emodialisi sulla farmacocinetica di siponimod non sono stati studiati. A causa dell'elevato legame di siponimod alle proteine plasmatiche (> 99,9%), è da attendersi che l'emodialisi non alteri la concentrazione di siponimod totale e non legato e, sulla base di queste considerazioni, non è previsto alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Siponimod non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3). Non sono necessari aggiustamenti della dose di siponimod in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. L'AUC di siponimod non legato è maggiore del 15% e del 50% rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica moderata e severa, rispetto ai soggetti sani per la dose singola studiata da 0,25 mg. L'emivita media di siponimod era immutata nei pazienti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dose-ripetuta in topi, ratti e scimmie, siponimod ha inciso notevolmente sul sistema linfoide (linfopenia, atrofia linfoide e ridotta risposta anticorpale), il che è coerente con la sua principale attività farmacologica sui recettori S1P1 (vedere paragrafo 5.1).

Le tossicità dose-limitanti nelle specie animali sono state la nefrotossicità nei topi, l'aumento del peso corporeo nei ratti e gli effetti avversi sul SNC e sull'apparato gastrointestinale nelle scimmie. I principali organi bersaglio della tossicità nei roditori comprendevano polmoni, fegato, tiroide, rene e utero/vagina. Nelle scimmie sono stati inoltre osservati effetti sul muscolo e sulla pelle. Queste tossicità si sono sviluppate a livelli sistemici di siponimod oltre 30 volte maggiori rispetto all'esposizione umana basata sull'AUC alla dose di mantenimento di 2 mg/die.

Siponimod non ha avuto alcun potenziale effetto fototossico o di dipendenza e non è risultato genotossico *in vitro* e *in vivo*.

Cancerogenicità

Negli studi di cancerogenicità, siponimod ha indotto linfoma, emangioma ed emangiosarcoma nei topi, mentre sono stati identificati adenoma follicolare e carcinoma della ghiandola tiroidea nei ratti maschi. Queste evidenze di tumori sono state considerate specifiche per il topo o attribuibili ad adattamenti metabolici del fegato nelle specie di ratto particolarmente sensibili e sono di dubbia rilevanza per l'uomo.

Fertilità e tossicità riproduttiva

Siponimod non ha influenzato la fertilità maschile e femminile nei ratti fino alla dose più alta testata, il che rappresenta circa 19 volte il margine di sicurezza sulla base dell'esposizione sistemica (AUC) nell'uomo alla dose giornaliera di 2 mg.

È noto che il recettore influenzato da siponimod (recettore per la sfingosina-1-fosfato) è coinvolto nella formazione vascolare durante l'embriogenesi.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli, siponimod ha indotto effetti embriotossici in assenza di tossicità materna. In entrambe le specie, la mortalità prenatale è aumentata. Mentre nei ratti è stato osservato un numero maggiore di feti con malformazioni esterne, scheletriche e viscerali (ad esempio palatoschisi e clavicole deformi, cardiomegalia ed edema), nei feti di coniglio sono state osservate prevalentemente alterazioni scheletriche e viscerali.

Nello studio sullo sviluppo prenatale e postnatale condotto sui ratti, si è verificato un aumento del numero di cuccioli morti (nati morti o trovati morti prima del giorno 4 postnatale) e malformati (cuccioli maschi con malformazioni urogenitali e/o diminuzione della distanza anogenitale; cuccioli di entrambi i sessi con edema, cranio morbido gonfio o arti posteriori flessi).

I livelli di esposizione (AUC) ai rispettivi NOAEL (dose senza effetto avverso osservabile) per lo sviluppo embrio-fetale (ratti e conigli) e pre/postnatale (ratti) erano inferiori all'esposizione sistemica umana (AUC) alla dose giornaliera di 2 mg e di conseguenza non esiste margine di sicurezza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mayzent 0,25 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Glicerol dibeenato
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Alcool polivinilico
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Talco
Lecitina di soia
Gomma di xantano

Mayzent 1 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Glicerol dibeenato
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Alcool polivinilico
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Talco
Lecitina di soia
Gomma di xantano

Mayzent 2 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Glicerol dibeenato
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Alcool polivinilico
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Talco
Lecitina di soia
Gomma di xantano

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Mayzent 0,25 mg compresse rivestite con film

Confezioni per la titolazione da 12 compresse rivestite con film in blister di PA/alu/PVC/alu in contenitore portafoglio.

Confezioni da 84 o 120 compresse rivestite con film in blister di PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 1 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 28 o 98 compresse rivestite con film in blister di PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 2 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 14, 28 o 98 compresse rivestite con film in blister di PA/alu/PVC/alu.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mayzent 0,25 mg compresse rivestite con film

EU/1/19/1414/001

EU/1/19/1414/002

EU/1/19/1414/004

Mayzent 1 mg compresse rivestite con film

EU/1/19/1414/007

EU/1/19/1414/008

Mayzent 2 mg compresse rivestite con film

EU/1/19/1414/003

EU/1/19/1414/005

EU/1/19/1414/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 gennaio 2020

Data del rinnovo più recente: 19 settembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione di Mayzent il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in ciascuno Stato Membro deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ciascuno Stato Membro dove Mayzent è commercializzato, tutti i medici che intendono prescrivere Mayzent ricevano un pacchetto informativo per il medico aggiornato comprendente:

- riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- checklist per il medico da considerare prima di prescrivere Mayzent;
- guida per il paziente/caregiver che deve essere consegnata a tutti i pazienti;
- scheda promemoria sulla gravidanza per le donne in età fertile.

Checklist per il medico:

La checklist per il medico deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Potenziati implicazioni di sicurezza a lungo termine nei metabolizzatori lenti del CYP2C9:
 - eseguire la genotipizzazione per CYP2C9 prima dell'inizio del trattamento per determinare la dose di mantenimento di siponimod. Il test richiede un campione di DNA ottenuto dal sangue o dalla saliva (tampone buccale). Il test identifica due varianti alleliche per CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) e CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Entrambi sono polimorfismi di un singolo nucleotide. Questa genotipizzazione può essere eseguita utilizzando un metodo di sequenziamento Sanger o metodi di analisi basati sulla PCR. Per ulteriori chiarimenti, fare riferimento al laboratorio locale.
 - Non prescrivere siponimod in pazienti omozigoti per CYP2C9*3*3.
 - Aggiustare la dose di mantenimento a 1 mg in pazienti con genotipi CYP2C9*2*3 o *1*3.
- Bradiaritmia (inclusi difetti di conduzione) durante l'inizio del trattamento:
 - iniziare il trattamento con una confezione di titolazione della durata di 5 giorni. Iniziare il trattamento con 0,25 mg al giorno 1, titolato fino alla dose di mantenimento di 2 mg o 1 mg al giorno 6 in base allo stato di metabolizzatore del CYP2C9.
 - Se si dimentica una dose di titolazione un giorno durante i primi 6 giorni di trattamento, il trattamento deve essere iniziato nuovamente con una nuova confezione di titolazione.
 - Se la dose di mantenimento viene interrotta per 4 o più dosi giornaliere consecutive, il trattamento deve essere iniziato nuovamente con una nuova confezione di titolazione.
 - Controlli richiesti all'inizio del trattamento:
 - Prima di iniziare il trattamento:*
 - eseguire controllo dei parametri vitali e un elettrocardiogramma (ECG) basale prima della prima dose di siponimod nei pazienti con bradicardia sinusale (frequenza cardiaca [FC] < 55 bpm), storia di blocco AV di primo o secondo grado [Mobitz tipo I], o storia di infarto miocardico o insufficienza cardiaca (pazienti in classe I e II secondo la classificazione NYHA).
 - Fino a 6 ore dopo la prima dose:*
 - monitorare i pazienti con bradicardia sinusale (frequenza cardiaca < 55 bpm), storia di blocco AV di primo o secondo grado [Mobitz tipo I] o con storia di infarto miocardico o insufficienza cardiaca (pazienti con classe NYHA I e II) per un periodo di 6 ore dopo la prima dose di siponimod per individuare segni e sintomi di bradicardia ed eseguire un ECG alla fine del periodo di monitoraggio di 6 ore.
 - Se necessario, la riduzione della frequenza cardiaca indotta da siponimod può essere risolta da dosi parenterali di atropina o isoprenalina.

Osservazione estesa (> 6 ore dopo la prima dose):

- se, al termine delle 6 ore di osservazione, la frequenza cardiaca raggiunge il valore minimo dopo la somministrazione della prima dose, prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca almeno per altre 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca non aumenterà di nuovo.
- Prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca in una struttura medica almeno fino al mattino successivo e fino a risoluzione delle anomalie rilevate nei pazienti che richiedono un intervento farmacologico durante il monitoraggio all'inizio o alla ripresa del trattamento. Dopo la somministrazione della seconda dose di siponimod, ripetere quanto previsto per il monitoraggio della prima dose.
- Occorre iniziare una gestione appropriata e continuare l'osservazione fino a che i sintomi/valori non si saranno normalizzati se si osservano i seguenti eventi:
 - a) blocco AV di terzo grado di nuova insorgenza che si verifichi in qualsiasi momento
 - b) se alla 6^a ora l'ECG mostra: blocco AV di secondo grado o superiore di nuova insorgenza, o intervallo QTc ≥ 500 msecSe è richiesto il trattamento farmacologico, si deve continuare il monitoraggio fino al mattino successivo e si deve ripetere il monitoraggio di 6 ore dopo la seconda dose.

- Mayzent è controindicato in:

- pazienti che, nei 6 mesi precedenti, siano stati colpiti da infarto miocardico, angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero), o insufficienza cardiaca con classe NYHA III/IV.
- Pazienti con una storia di blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II, blocco AV di terzo grado, blocco seno-atriale o sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker.

- Mayzent non è raccomandato in:

- pazienti che presentano le condizioni riportate di seguito. Si deve prendere in considerazione il trattamento con siponimod in questi pazienti solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali e si deve consultare un cardiologo per definire il monitoraggio adeguato. Si raccomanda di prolungare il monitoraggio almeno fino al mattino successivo.
 - Prolungamento del tratto QTc > 500 msec
 - Apnea notturna severa non trattata
 - Storia di bradicardia sintomatica
 - Storia di sincope ricorrente
 - Ipertensione non controllata
 - Trattamento concomitante con medicinali anti-aritmici di classe Ia (es. chinidina, procainamide) o di classe III, calcio antagonisti (come verapamil, diltiazem) e altri medicinali (es. ivabradina o digossina) che hanno un effetto di riduzione della frequenza cardiaca noto

- Infezioni, comprese riattivazione della varicella zoster, riattivazione di altre infezioni virali, PML e altre infezioni opportunistiche rare:

- esiste un aumento del rischio di infezioni, comprese infezioni gravi, nei pazienti trattati con siponimod.

- Prima di iniziare il trattamento, deve essere disponibile un emocromo completo recente (*complete blood count*, CBC) (effettuato nei 6 mesi precedenti o dopo l'interruzione della terapia precedente). Si raccomanda anche di eseguire valutazioni della CBC da 3 a 4 mesi dopo l'inizio del trattamento e successivamente almeno una volta all'anno, e in caso di segni di infezione. Una conta linfocitaria assoluta dei linfociti $< 0,2 \times 10^9/L$, se confermata, deve portare alla riduzione della dose a 1 mg, in quanto negli studi clinici la dose di siponimod è stata ridotta nei pazienti con una conta linfocitaria assoluta $< 0,2 \times 10^9/L$. Una conta linfocitaria assoluta $< 0,2 \times 10^9/L$ confermata in un paziente già in trattamento con siponimod 1 mg deve portare all'interruzione del trattamento con siponimod fino al raggiungimento del valore di $0,6 \times 10^9/L$. Una volta raggiunto tale valore, si può valutare la ripresa del trattamento con siponimod.
- Prima di iniziare il trattamento con siponimod, verificare la presenza di anticorpi contro il virus della varicella zoster (VZV) nei pazienti senza storia di varicella confermata da un medico o senza documentazione che attesti che è stato effettuato un ciclo completo di vaccinazione contro VZV. In caso di esito negativo, si raccomanda la vaccinazione mentre il trattamento con siponimod deve essere posticipato di 1 mese in modo da raggiungere il pieno effetto della vaccinazione.
- Siponimod è controindicato in pazienti con sindrome da immunodeficienza.
- Siponimod è controindicato in pazienti con storia di leucoencefalopatia progressiva multifocale o meningite criptococcica.
- Non iniziare il trattamento con siponimod in pazienti con infezione attiva severa fino a quando l'infezione non sarà risolta.
- Usare cautela quando si somministra un trattamento concomitante con terapie antineoplastiche, immunomodulanti o immunosoppressive (inclusi corticosteroidi) a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario.
- I pazienti devono essere istruiti a segnalare tempestivamente al proprio medico segni e sintomi di infezioni che dovessero insorgere durante il trattamento con siponimod e fino a un mese dopo il trattamento con siponimod.
- Monitorare attentamente i pazienti per individuare segni e sintomi di infezioni che dovessero insorgere durante il trattamento con siponimod e dopo il trattamento con siponimod:
 - Si deve effettuare una tempestiva valutazione diagnostica in pazienti che presentano segni e sintomi compatibili con encefalite, meningite o meningoencefalite; il trattamento con siponimod deve essere sospeso fino ad esclusione; un appropriato trattamento dell'infezione, se diagnosticata, deve essere iniziato.
 - Casi di infezione erpetica virale (inclusi casi di meningite o meningoencefalite causati da virus della varicella zoster) si sono verificati in qualsiasi momento durante il trattamento con siponimod.
 - Casi di meningite criptococcica (CM) sono stati riportati con siponimod.
 - Casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) sono stati riportati per i modulatori del recettore S1P, incluso siponimod e altre terapie per la sclerosi multipla. I medici devono prestare attenzione ai sintomi clinici o a evidenze di RM indicative di PML. Se si sospetta la PML, il trattamento con siponimod deve essere sospeso fino a quando la PML non sarà stata esclusa. Se la PML è confermata, il trattamento con siponimod deve essere interrotto. La sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS) è stata segnalata in pazienti trattati con modulatori del recettore S1P, incluso siponimod, che hanno sviluppato PML e successivamente hanno interrotto il trattamento. Il tempo di insorgenza di IRIS nei pazienti con PML è stato solitamente da settimane a mesi dopo l'interruzione del modulatore del recettore S1P. Deve essere effettuato il monitoraggio per lo sviluppo di IRIS e deve essere intrapreso un trattamento appropriato dell'infiammazione associata.

- Edema maculare:
 - in pazienti con storia di diabete mellito, uveite o patologie retiniche sottostanti/concomitanti, effettuare una valutazione oftalmologica prima di iniziare la terapia ed eseguire valutazioni di follow-up durante la terapia stessa.
 - Si raccomanda una valutazione oftalmologica 3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento con siponimod.
 - Fornire indicazioni al paziente affinché segnali l'insorgenza di disturbi visivi in qualsiasi momento durante la terapia con siponimod.
 - Non iniziare il trattamento con siponimod in pazienti con edema maculare fino a quando non sarà risolto.
- Tossicità riproduttiva:
 - siponimod è controindicato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Informare le donne dei potenziali rischi gravi per il feto se siponimod viene usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza durante l'assunzione di siponimod.
 - Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, è necessario effettuare un test di gravidanza che abbia un risultato negativo.
 - Prima dell'inizio del trattamento e successivamente ad intervalli regolari, alle donne in età fertile deve essere fornita consulenza medica sui gravi rischi per il feto derivanti dall'assunzione di siponimod, utilizzando anche la scheda promemoria per la paziente specifica per la gravidanza.
 - Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento con siponimod.
 - Siponimod deve essere interrotto almeno 10 giorni prima di pianificare una gravidanza. Quando si interrompe siponimod per pianificare una gravidanza, si deve prendere in considerazione il possibile ritorno dell'attività della malattia.
 - Fornire consulenza medica alla paziente in caso di gravidanza involontaria.
 - Se una donna inizia una gravidanza durante il trattamento con siponimod, il trattamento deve essere interrotto. Le donne in gravidanza devono essere informate dei potenziali rischi gravi per il feto e devono essere eseguiti esami ecografici.
 - In caso di gravidanza durante il trattamento o nei 10 giorni successivi all'interruzione del trattamento con siponimod, si prega di segnalare l'evento a Novartis chiamando [inserire il numero locale] o visitando [inserire l'URL], indipendentemente dall'osservazione di esiti avversi.
 - Novartis ha messo in atto un programma intensivo di monitoraggio degli esiti della gravidanza (*PRenancy outcomes Intensive Monitoring*, PRIM), che consiste in un registro basato su attività approfondite di follow-up per raccogliere informazioni sulla gravidanza in pazienti esposte a siponimod immediatamente prima della gravidanza o durante la stessa e sugli esiti nei bambini nei 12 mesi dopo il parto.
- Altri promemoria:
 - effettuare esami di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento con siponimod. Se i pazienti sviluppano sintomi indicativi di disfunzione epatica durante il trattamento con siponimod, richiedere un controllo degli enzimi epatici. Interrompere il trattamento se viene confermato un significativo danno epatico. Siponimod è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C).
 - Fare attenzione ai tumori maligni della pelle durante il trattamento con siponimod. Eseguire l'esame della cute prima dell'inizio del trattamento e quindi ogni 6-12 mesi secondo il giudizio del medico. Esami cutanei accurati devono essere mantenuti con una durata del trattamento più lunga. I pazienti devono rivolgersi ad un dermatologo se vengono rilevate lesioni sospette. I pazienti devono essere messi in guardia dall'esposizione alla luce solare senza protezione. Questi pazienti non devono ricevere una concomitante fototerapia con raggi UV-B o fotochemioterapia con PUVA. Siponimod è controindicato in pazienti con tumori maligni attivi.

- Se un paziente sviluppa un qualsiasi sintomo/segno neurologico o psichiatrico inatteso o un deterioramento neurologico accelerato, si deve programmare tempestivamente un esame fisico e neurologico completo e si deve prendere in considerazione l'esecuzione di una RM.
- Si deve usare cautela nei pazienti anziani con comorbidità multiple o malattia avanzata/disabilità (a causa del possibile aumento dei rischi di, per esempio, infezioni, eventi bradiaritmici durante l'inizio del trattamento).
- Se il trattamento con siponimod viene interrotto, si deve considerare la possibilità di un ritorno di elevata attività della malattia.
- Fornire ai pazienti la guida per il paziente/caregiver e la scheda promemoria sulla gravidanza per le donne in età fertile.
- Essere a conoscenza delle informazioni per la prescrizione di Mayzent.

Guida per il paziente/caregiver:

La guida per il paziente/caregiver deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- cos'è Mayzent e come agisce.
- Cos'è la sclerosi multipla.
- I pazienti devono leggere attentamente il foglio illustrativo prima di iniziare il trattamento e devono conservarlo nel caso abbiano ancora bisogno di farvi riferimento durante il trattamento.
- L'importanza di segnalare le reazioni avverse.
- Prima di iniziare il trattamento, viene prelevato un campione di DNA dal sangue o dalla saliva (tampone buccale) per determinare il genotipo del CYP2C9 necessario per stabilire il dosaggio appropriato di siponimod. In alcuni casi il paziente può non ricevere il trattamento con siponimod a causa di uno specifico stato del genotipo CYP2C9.
- I pazienti devono sottoporsi alla vaccinazione contro la varicella 1 mese prima dell'inizio del trattamento con siponimod, se il paziente non è protetto contro il virus.
- Siponimod non è raccomandato nei pazienti con malattie cardiache o che assumono medicinali concomitanti noti per ridurre la frequenza cardiaca. I pazienti devono comunicare a qualsiasi medico che li visita che sono in trattamento con siponimod.
- Per i pazienti con determinati problemi cardiaci, sarà necessario eseguire un ECG prima dell'inizio del trattamento con siponimod. Necessità di un periodo di osservazione (che includa un monitoraggio ECG) in una clinica per 6 ore, dopo la prima dose di siponimod al giorno 1, se il paziente ha problemi cardiaci. Informare che può essere necessario estendere il monitoraggio fino al mattino successivo se il paziente manifesta sintomi durante le prime 6 ore.
- I pazienti devono segnalare immediatamente i sintomi che indichino una bassa frequenza cardiaca (come capogiri, vertigini, nausea o palpitazioni) dopo la prima dose di siponimod e durante il periodo di titolazione.
- Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono fornire un emocromo recente. Si raccomanda anche di eseguire valutazioni della CBC da 3 a 4 mesi dopo l'inizio del trattamento e successivamente almeno una volta all'anno, e in caso di segni di infezione.
- Segni e sintomi di infezione durante e fino a un mese dopo il trattamento con siponimod necessitano di essere segnalati immediatamente al medico, inclusi i seguenti:
 - Mal di testa accompagnato da rigidità nucale, sensibilità alla luce, febbre, sintomi simil-influenzali, nausea, eruzioni cutanee, fuoco di Sant'Antonio e/o confusione o crisi convulsive (convulsioni) (possono essere sintomi di meningite e/o encefalite, causati da infezione fungina o virale).
 - Se ritiene che la SM stia peggiorando oppure se nota qualche sintomo nuovo durante e dopo il trattamento con Mayzent, ad esempio cambiamenti di umore o comportamento, debolezza nuova o in peggioramento su un lato del corpo, cambiamenti nella vista, confusione, vuoti di memoria o difficoltà di linguaggio e comunicazione. Questi possono essere sintomi della PML o di una reazione infiammatoria (nota come sindrome infiammatoria da immunoricostruzione o IRIS) che può verificarsi nei pazienti affetti da PML quando Mayzent viene eliminato dal corpo una volta interrotta l'assunzione.
- I pazienti devono segnalare immediatamente al medico qualsiasi sintomo di compromissione della vista durante e fino a un mese dopo la fine del trattamento con siponimod.

- I pazienti devono rivolgersi al medico se dimenticano di assumere una dose durante i primi 6 giorni di trattamento o per 4 o più giorni consecutivi titolazione dopo l'inizio del trattamento con siponimod. Il trattamento deve essere iniziato nuovamente con una nuova confezione di titolazione.
- Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati esami di funzionalità epatica, che devono essere ripetuti se si manifestano sintomi indicativi di disfunzione epatica.
- I pazienti devono segnalare al proprio medico qualsiasi sintomo/segno neurologico o psichiatrico inatteso (come insorgenza improvvisa di cefalea di severa intensità, confusione, crisi epilettiche e alterazioni della vista) o deterioramento neurologico accelerato.
- A causa del potenziale rischio teratogeno di siponimod, le donne in età fertile devono:
 - essere informate dal medico prima dell'inizio del trattamento e successivamente in modo regolare sui gravi rischi di siponimod per il feto e sulla controindicazione nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, utilizzando anche la scheda promemoria sulla gravidanza.
 - Disporre di un test di gravidanza negativo prima di iniziare il trattamento con siponimod, test che dovrà essere ripetuto a intervalli appropriati.
 - Utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento, per evitare una gravidanza a causa del potenziale rischio di danni al nascituro.
 - Segnalare immediatamente al medico prescrittore l'inizio di un'eventuale gravidanza (intenzionale o non intenzionale) durante il trattamento e fino a 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento con siponimod.
- I pazienti devono essere informati sul rischio di tumori cutanei maligni e sulla necessità di un esame della cute all'inizio del trattamento e successivamente durante il trattamento con siponimod. I pazienti devono essere messi in guardia dall'esposizione alla luce solare senza protezione. Inoltre i pazienti non devono ricevere una concomitante fototerapia con raggi UV-B o fotochemioterapia con PUVA. I pazienti devono informare immediatamente il proprio medico se notano noduli cutanei (ad esempio noduli lucidi e perlacei), macchie o ferite aperte che non guariscono entro settimane. I sintomi del tumore della pelle possono includere una crescita anormale o cambiamenti del tessuto cutaneo (ad es. nei insoliti) con variazione di colore, forma o dimensione nel tempo.
- Dopo l'interruzione del trattamento con Mayzent, i pazienti devono informare il medico immediatamente se i sintomi della malattia sono peggiorati (es. debolezza o alterazioni della vista) o se osservano un qualsiasi nuovo sintomo.
- Dati di contatto del medico che prescrive siponimod.

Scheda promemoria sulla gravidanza per le donne in età fertile:

La scheda promemoria per la paziente specifica per la gravidanza deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- siponimod è controindicato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.
- I medici forniranno consulenza prima dell'inizio del trattamento e successivamente in modo regolare sui potenziali rischi teratogeni di siponimod e sulle azioni richieste per minimizzare questi rischi.
- Le pazienti saranno informate dal proprio medico sulla necessità di una contraccezione efficace durante il trattamento e fino a 10 giorni dopo la sua interruzione.
- Prima di iniziare il trattamento, deve essere effettuato un test di gravidanza e deve essere verificato dal medico l'esito negativo. Il test deve essere ripetuto a intervalli appropriati.
- Le pazienti devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con siponimod.
- Durante il trattamento, le donne non devono iniziare una gravidanza. Se una donna inizia o intende iniziare una gravidanza, siponimod deve essere interrotto. Deve essere mantenuta una contraccezione efficace per almeno 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento con siponimod.
- I medici forniranno una consulenza in caso di gravidanza e una valutazione degli esiti di qualsiasi gravidanza.

- Le pazienti devono informare immediatamente il proprio medico se vi è un peggioramento della sclerosi multipla dopo l'interruzione del trattamento con siponimod.
- Le donne esposte a siponimod durante la gravidanza sono incoraggiate ad aderire al programma di monitoraggio delle gravidanze (*PR*egnancy *o*utcomes *I*ntensive *M*onitoring, PRIM) che monitora gli esiti delle gravidanze.
- Qualora durante il trattamento con siponimod o nei 10 giorni successivi all'interruzione dello stesso dovesse verificarsi una gravidanza, l'evento deve essere immediatamente segnalato al medico o a Novartis chiamando [inserire il numero locale] o visitando [inserire l'URL], indipendentemente dall'osservazione di esiti avversi.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mayzent 0,25 mg compresse rivestite con film
siponimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 0,25 mg di siponimod (come acido fumarico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e lecitina di soia. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione di titolazione
12 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
120 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1414/001	Confezione di titolazione da 12 compresse rivestite con film
EU/1/19/1414/002	120 compresse rivestite con film
EU/1/19/1414/004	84 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Mayzent 0,25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERNO

CONTENTORE PORTAFOGLIO CONTENENTE BLISTER (confezione di titolazione contenente 12 compresse rivestite con film da 0,25 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mayzent 0,25 mg compresse rivestite con film
siponimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 0,25 mg di siponimod (come acido fumarico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e lecitina di soia. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione di titolazione
12 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Prenda la(e) compressa(e) alla stessa ora ogni giorno.

Inizio

Giorno 1

Giorno 2

Giorno 3

Giorno 4

Giorno 5

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1414/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER (confezioni da 84 e 120 compresse rivestite con film da 0,25 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Mayzent 0,25 mg compresse rivestite con film
siponimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mayzent 1 mg compresse rivestite con film
siponimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 1 mg di siponimod (come acido fumarico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e lecitina di soia. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

28 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Mayzent 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mayzent 1 mg compresse rivestite con film
siponimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
Mar.
Mer.
Gio.
Ven.
Sab.
Dom.
Lun.
Mar.
Mer.
Gio.
Ven.
Sab.
Dom.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA CONFEZIONE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mayzent 2 mg compresse rivestite con film
siponimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 2 mg di siponimod (come acido fumarico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e lecitina di soia. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

28 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Mayzent 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mayzent 2 mg compresse rivestite con film
siponimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.
lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Mayzent 0,25 mg compresse rivestite con film
Mayzent 1 mg compresse rivestite con film
Mayzent 2 mg compresse rivestite con film
siponimod

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Mayzent e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Mayzent
3. Come prendere Mayzent
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Mayzent
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Mayzent e a cosa serve

Cos'è Mayzent

Mayzent contiene il principio attivo siponimod. Siponimod appartiene a un gruppo di medicinali noti come modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato (*sphingosine-1-phosphate*, S1P).

A cosa serve Mayzent

Mayzent è utilizzato per il trattamento di adulti affetti da sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) con malattia attiva. Nella SMSP la malattia attiva si ha quando vi sono ancora ricadute o quando i risultati della RM (risonanza magnetica per immagini) mostrano segni di infiammazione.

Come funziona Mayzent

Mayzent aiuta a proteggere il sistema nervoso centrale (SNC) dagli attacchi del sistema immunitario. Ciò avviene:

- riducendo la capacità di alcuni globuli bianchi (linfociti) di circolare liberamente all'interno del corpo, e
- impedendo a queste cellule di raggiungere il cervello e il midollo spinale.

Questo limita il danneggiamento del sistema nervoso causato dalla SMSP e di conseguenza Mayzent aiuta a rallentare gli effetti dell'attività della malattia (come peggioramento della disabilità, lesioni al cervello e ricadute).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Mayzent

Non prenda Mayzent

- se è allergico a siponimod, alle arachidi, alla soia o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha una sindrome da immunodeficienza
- se ha mai avuto la leucoencefalopatia multifocale progressiva o la meningite criptococcica
- se ha un cancro in fase attiva

- se ha gravi problemi al fegato
- se, negli ultimi 6 mesi, ha avuto un attacco cardiaco, angina instabile, ictus o alcuni tipi di insufficienza cardiaca
- se ha alcuni tipi di battito cardiaco irregolare o anormale (aritmia) e non è portatore di un pacemaker
- se gli esami del sangue mostrano che il suo corpo non riesce a trasformare (metabolizzare) a sufficienza questo medicinale, non deve prenderlo (vedere di seguito il paragrafo “Esami del sangue prima e durante il trattamento”).
- se è in gravidanza o in età fertile e non sta usando misure contraccettive efficaci.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico **prima** di prendere Mayzent:

- se ha un’infezione o se il suo sistema immunitario non funziona correttamente (per esempio a causa di una malattia o di medicinali che deprimono il sistema immunitario; vedere anche “Altri medicinali e Mayzent”)
- se non ha mai avuto la varicella e non è stato vaccinato contro di essa. Se contrae la varicella durante il trattamento con Mayzent, i rischi di complicanze possono essere maggiori. Prima di iniziare il trattamento il medico potrà chiederle di vaccinarsi contro la varicella
- se sta pianificando una qualunque vaccinazione. Il medico la consiglierà in proposito (vedere “Altri medicinali e Mayzent”)
- se ha mai avuto o ha disturbi alla vista (in particolare una condizione chiamata edema maculare) o un’infezione o un’infiammazione dell’occhio (uveite). Il medico potrà chiederle di sottoporsi a visite oculistiche prima di iniziare il trattamento e anche a intervalli regolari durante il trattamento. Mayzent può causare un gonfiore della macula (l’area dell’occhio che le consente di vedere forme, colori e dettagli), noto come edema maculare. La possibilità che lei sviluppi un edema maculare è maggiore se lo ha già avuto in passato o se ha avuto un’infiammazione dell’occhio chiamata uveite
- se ha il diabete. La possibilità di sviluppare un edema maculare (vedere sopra) è maggiore nei pazienti con diabete
- se ha mai avuto una qualsiasi delle seguenti malattie (anche se al momento le sta curando): grave malattia cardiaca, ritmo cardiaco irregolare o anormale (aritmia), ictus o altra malattia che colpisce i vasi sanguigni del cervello, battito cardiaco lento, svenimento, disturbi del ritmo cardiaco (derivanti da risultati anomali dell’ECG)
- se soffre di gravi problemi respiratori durante il sonno (apnea notturna)
- se soffre di pressione del sangue alta che non può essere controllata dai medicinali. La pressione del sangue dovrà essere controllata regolarmente
- se ha mai avuto problemi al fegato. Il medico può chiederle di effettuare esami del sangue per controllare la funzionalità del fegato prima di prescriverle Mayzent
- se vi è la possibilità che inizi una gravidanza, perché siponimod può causare danni al feto se è usato durante la gravidanza. Prima di iniziare il trattamento, il medico le spiegherà quali sono i rischi e le chiederà di sottoporsi ad un test di gravidanza per assicurarsi che non sia incinta. Deve usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 10 giorni successivi all’interruzione del trattamento stesso (vedere “Gravidanza, allattamento e fertilità”).

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda, informi il medico **prima** di prendere Mayzent.

Faccia attenzione a quanto segue durante l’assunzione di Mayzent

Se presenta uno qualsiasi di questi sintomi quando prende Mayzent, **informi il medico immediatamente** perché può essere grave:

- se ha un’infezione. Mayzent riduce il numero dei globuli bianchi nel sangue. I globuli bianchi combattono le infezioni, quindi durante l’assunzione di Mayzent (e fino a 3-4 settimane dopo l’interruzione del trattamento) possono verificarsi più facilmente delle infezioni. Le infezioni possono essere gravi e rappresentare anche una possibile minaccia per la vita.

- se ritiene che la sclerosi multipla (SM) stia peggiorando oppure se nota qualunque sintomo nuovo o insolito. Una infezione al cervello rara, chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), può causare sintomi simili alla SMSP. Ciò può verificarsi in pazienti che assumono medicinali simili a Mayzent e altri medicinali utilizzati per il trattamento della SM. Se la PML è confermata, il medico interromperà il trattamento con Mayzent. Alcune persone possono avere una reazione quando Mayzent viene rimosso dal corpo. Questa reazione (nota come sindrome infiammatoria da immunoricostituzione o IRIS) può portare a un peggioramento della sua condizione, incluso un peggioramento della funzione cerebrale.
- se manifesta febbre, sintomi influenzali o ha mal di testa accompagnato da rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea e/o confusione. Questi possono essere sintomi di meningite e/o encefalite causata da un'infezione virale o fungina (come la meningite criptococcica)
- se ha alterazioni della vista, per esempio se la zona di visione centrale diventa sfuocata o presenta ombre, si sviluppa un punto cieco nella zona di visione centrale o ha problemi nel distinguere colori o dettagli fini. Questi possono essere sintomi di edema maculare. Nelle fasi iniziali dell'edema maculare possono non esserci sintomi e l'edema maculare può causare alcuni dei sintomi visivi che si verificano anche durante gli attacchi di SM (neurite ottica). Il medico le potrà chiedere di sottoporsi a una visita oculistica 3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento e possibilmente di nuovo in una fase successiva. Se l'edema maculare è confermato, il medico può consigliarle di interrompere il trattamento con Mayzent
- se manifesta sintomi come l'insorgenza improvvisa di un forte mal di testa, confusione, crisi convulsive e alterazioni della vista. Questi possono essere sintomi di una condizione chiamata sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (*Posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)
- se manifesta sintomi come una nausea inspiegabile, vomito, dolore all'addome, stanchezza, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi o un'anomala colorazione scura delle urine. Questi possono essere sintomi di problemi al fegato.
- se nota noduli cutanei (ad esempio noduli lucidi e perlacei), macchie o ferite aperte che non guariscono entro settimane.

Frequenza cardiaca lenta (bradicardia) e battito cardiaco irregolare

Durante i primi giorni di trattamento, Mayzent può provocare un rallentamento della frequenza cardiaca (bradicardia) e lei può non sentire nulla o avvertire capogiri o stanchezza. All'inizio del trattamento Mayzent può causare anche un battito cardiaco irregolare. Se vi sono elementi che indicano che lei possa essere a maggior rischio di manifestare questi effetti, il medico può decidere di tenerla sotto più stretta osservazione all'inizio del trattamento, indirizzarla prima da un cardiologo o scegliere di non prescrivere Mayzent.

Esami prima e durante il trattamento

La velocità con cui questo medicinale è trasformato (metabolizzato) dall'organismo varia da paziente a paziente e quindi persone diverse richiedono dosi diverse. Il medico la sottoporrà a un esame del sangue o della saliva prima di iniziare il trattamento per determinare la dose ottimale per lei. In casi rari, l'esito degli esami del sangue può indicare che lei non deve assumere Mayzent.

• **Emocromo**

L'effetto desiderato del trattamento con Mayzent è di ridurre la quantità di globuli bianchi nel sangue. Questi di solito torneranno alla normalità entro 3-4 settimane dall'interruzione del trattamento. Se deve sottoporsi a esami del sangue, informi il medico che sta assumendo Mayzent. In caso contrario, il medico potrebbe non essere in grado di comprendere i risultati dell'esame e, per alcuni tipi di analisi del sangue, il medico potrebbe aver bisogno di prelevare più sangue del normale.

Prima di iniziare Mayzent, il medico confermerà se ha abbastanza globuli bianchi nel sangue e potrà ripetere il controllo regolarmente. Nel caso in cui non avesse abbastanza globuli bianchi, il medico può ritenere necessaria l'interruzione di Mayzent o la riduzione della dose.

Prima di iniziare il trattamento sarà sottoposto ad esami del sangue anche per controllare come funziona il suo fegato.

Tumore maligni della pelle

In pazienti affetti da SM trattati con Mayzent sono stati segnalati tumori della pelle. Parli immediatamente con il medico se nota noduli della pelle (ad esempio noduli lucidi perlacei), macchie o ferite aperte che non guariscono entro settimane. I sintomi del tumore maligno della pelle possono includere una crescita anormale o cambiamenti del tessuto cutaneo (ad esempio nei insoliti) con variazione di colore, forma o dimensione nel tempo. Prima di iniziare Mayzent, è necessario un esame della cute per verificare la presenza di noduli cutanei. Il medico effettuerà anche regolari esami della cute durante il trattamento con Mayzent. Se lei manifesta problemi della pelle, il medico può mandarla da un dermatologo che, dopo consultazione, può decidere che sia importante un controllo regolare.

Esposizione al sole e protezione dal sole

Mayzent indebolisce il sistema immunitario. Ciò può aumentare il rischio di sviluppare cancro della pelle. Deve limitare l'esposizione al sole e ai raggi UV:

- indossando un appropriato abbigliamento protettivo
- applicando regolarmente creme solari con un alto grado di protezione UV.

Peggioramento della SM dopo l'interruzione del trattamento con Mayzent

Non interrompa l'assunzione di Mayzent né cambi la sua dose senza averne parlato prima con il medico.

Informi immediatamente il medico se pensa che la sua SM stia peggiorando dopo aver interrotto il trattamento con Mayzent (vedere "Se interrompe il trattamento con Mayzent" al paragrafo 3).

Pazienti anziani (a partire dai 65 anni di età)

Non vi è esperienza con Mayzent in pazienti anziani. Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni in quanto non è ancora stato studiato in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Mayzent

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Si accerti di informare il medico se sta assumendo o è in trattamento con uno dei seguenti medicinali o terapie:

- medicinali per battito cardiaco irregolare, come amiodarone, procainamide, chinidina o sotalolo. Il medico può decidere di non prescrivere Mayzent in quanto può intensificare l'effetto sul battito cardiaco irregolare
- medicinali che rallentano il battito cardiaco, quali diltazem o verapamil (che appartengono a un gruppo di medicinali chiamati calcio antagonisti), digossina o ivabradina. Il medico può decidere di indirizzarla da un cardiologo in quanto può essere necessario cambiare i medicinali che sta assumendo poichè Mayzent può anche rallentare il battito cardiaco nei primi giorni dopo l'inizio del trattamento. Se sta assumendo un beta-bloccante, come atenololo o propranololo, il medico può chiederle di sospendere temporaneamente il trattamento con il beta-bloccante fino al raggiungimento della dose giornaliera di mantenimento di Mayzent
- medicinali che agiscono sul sistema immunitario, come chemioterapia, immunosoppressori o altri medicinali utilizzati per il trattamento della SM. Il medico può chiederle di interrompere l'assunzione di questi medicinali per evitare un effetto più accentuato sul sistema immunitario
- vaccini. Se deve fare una vaccinazione, chiedi prima consiglio al medico. Durante il trattamento con Mayzent e per 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento stesso, non deve ricevere certi tipi di vaccini (chiamati vaccini vivi attenuati) in quanto possono innescare l'infezione che avrebbero dovuto prevenire (vedere paragrafo 2)
- fluconazolo e altri medicinali possono aumentare i livelli di Mayzent nel sangue e non è raccomandato assumerli in associazione a Mayzent. Il medico la consiglierà in proposito
- carbamazepina e altri medicinali possono abbassare i livelli di Mayzent nel sangue e pertanto ne possono impedire il corretto funzionamento. Il medico la consiglierà in proposito

- modafinil e altri medicinali possono abbassare i livelli di Mayzent nel sangue in determinati pazienti e pertanto ne possono impedire il corretto funzionamento. Se ciò la riguarda, il medico la consiglierà in proposito
- fototerapia con raggi UV o fotochemioterapia con PUVA. La terapia UV durante il trattamento con Mayzent può aumentare il suo rischio di sviluppare cancro della pelle.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non usi Mayzent durante la gravidanza, se sta pianificando una gravidanza o se è una donna in età fertile e non sta usando misure contraccettive efficaci. Se Mayzent è usato durante la gravidanza, vi è il rischio di danni per il nascituro. Se è una donna in età fertile, il medico la informerà su questi rischi prima di iniziare il trattamento con Mayzent e le chiederà di sottoporsi ad un test di gravidanza per assicurarsi che non vi sia una gravidanza in corso. Durante l'assunzione di Mayzent e per almeno 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento, deve usare misure contraccettive efficaci per evitare una gravidanza. Parli con il medico dei metodi di contraccezione affidabili.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Mayzent, informi immediatamente il medico. Il medico deciderà di interrompere il trattamento (vedere "Se interrompe il trattamento con Mayzent" al paragrafo 3). Saranno eseguiti controlli prenatali adeguati.

Non deve allattare con latte materno durante il trattamento con Mayzent. Mayzent può passare nel latte materno e c'è un rischio di gravi effetti indesiderati per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medico le dirà se la sua malattia le permette di guidare veicoli e di usare macchinari in modo sicuro. Non è da attendersi che Mayzent influenzi la sua capacità di guidare veicoli e usare macchinari quando è in trattamento alla dose di mantenimento. All'inizio del trattamento può occasionalmente avvertire capogiri, il primo giorno di trattamento con Mayzent non deve guidare veicoli o usare macchinari.

Mayzent contiene lattosio e lecitina di soia

Se il medico le ha comunicato che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

Se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.

3. Come prendere Mayzent

Il trattamento con Mayzent sarà supervisionato da un medico esperto nel trattamento della SM.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Quanto Mayzent prendere

Inizio del trattamento

Le sarà fornita una confezione di titolazione con la quale la dose sarà gradualmente aumentata nell'arco di 5 giorni. Segua le istruzioni sulla confezione (vedere anche la tabella "Confezione di titolazione").

Lo scopo della fase di titolazione è di ridurre il rischio di effetti indesiderati al cuore all'inizio del trattamento. Se vi è il rischio che il battito del cuore diventi più lento o irregolare, il suo medico può tenerla sotto stretta osservazione all'inizio del trattamento.

Confezione di titolazione

Giorno	Dose	Numero di compresse di Mayzent da 0,25 mg da assumere
Giorno 1	0,25 mg	1 compressa
Giorno 2	0,25 mg	1 compressa
Giorno 3	0,5 mg	2 compresse
Giorno 4	0,75 mg	3 compresse
Giorno 5	1,25 mg	5 compresse

Al giorno 6, passerà alla dose normale di trattamento.

Nei primi 6 giorni di trattamento, si raccomanda di assumere le compresse al mattino con o senza cibo.

Dose di trattamento

La dose raccomandata è di 2 mg una volta al giorno (una compressa da 2 mg di Mayzent) con o senza cibo.

Il medico le può consigliare di assumere solo una dose da 1 mg una volta al giorno (una compressa da 1 mg di Mayzent o quattro compresse da 0,25 mg di Mayzent) nel caso in cui gli esami del sangue effettuati prima dell'inizio del trattamento mostrino che il suo organismo metabolizza Mayzent lentamente (vedere "Esami prima e durante il trattamento"). Se questo è il suo caso, tenga presente che può comunque assumere in sicurezza cinque compresse da 0,25 mg al giorno 5 del periodo di titolazione, come indicato sopra.

Mayzent è un medicinale per uso orale. Assuma la compressa con acqua.

Se prende più Mayzent di quanto deve

Se ha preso troppe compresse di Mayzent o se per errore ha prelevato la prima compressa dalla confezione della dose di trattamento anziché dalla confezione di titolazione, informi immediatamente il medico. Il medico può decidere di tenerla sotto osservazione.

Se dimentica di prendere Mayzent

Se, durante i primi 6 giorni di trattamento, un giorno ha dimenticato di prendere la dose, informi il medico prima di assumere la dose successiva. Il medico dovrà prescrivere una nuova confezione di titolazione e lei dovrà iniziare nuovamente il trattamento dal giorno 1.

Se si dimentica di prendere una dose durante la fase di mantenimento del trattamento (dal giorno 7 in poi), prenda la dose non appena se ne ricorda. Se è quasi il momento di prendere la dose successiva, salti la dose dimenticata e continui come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose. Se ha dimenticato di prendere Mayzent per 4 o più giorni di seguito, informi il medico prima di assumere la dose successiva. Il medico dovrà prescrivere una nuova confezione di titolazione e lei dovrà riprendere il trattamento dal giorno 1.

Se interrompe il trattamento con Mayzent

Non interrompa l'assunzione di Mayzent e non modifichi la dose senza aver prima consultato il medico.

Mayzent resterà nel suo organismo fino a 10 giorni dopo l'interruzione del trattamento. Il numero di globuli bianchi (linfociti) può rimanere basso per un massimo di 3 - 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento con Mayzent. Gli effetti indesiderati descritti in questo foglio possono ancora verificarsi in questo periodo (vedere "Possibili effetti indesiderati" al paragrafo 4).

Se deve iniziare nuovamente l'assunzione di Mayzent dopo più di 4 giorni di interruzione del trattamento, il medico le prescriverà una nuova confezione di titolazione e lei dovrà iniziare nuovamente il trattamento dal giorno 1.

Informi immediatamente il medico se ritiene che la SM sia peggiorata dopo l'interruzione del trattamento con Mayzent.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gravi effetti indesiderati

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Eruzione cutanea con piccole vescicole piene di liquido che compaiono sulla pelle arrossata (sintomi di un'infezione virale chiamata herpes zoster che può essere grave)
- Un tipo di tumore maligno della pelle chiamato carcinoma basocellulare (*basal cell carcinoma*, BCC) che spesso appare come un nodulo perlaceo ma che può anche assumere altre forme.
- Febbre, mal di gola e/o ulcere alla bocca a causa di un'infezione (linfopenia)
- Convulsioni, attacchi epilettici
- Disturbi visivi come ombre o punti ciechi al centro della visione, visione offuscata, problemi nel distinguere colori o dettagli (sintomi di edema maculare che è un gonfiore nell'area maculare della retina nella parte posteriore dell'occhio)
- Battito cardiaco irregolare (blocco atrioventricolare)
- Battito cardiaco lento (bradicardia)

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Un tipo di tumore maligno della pelle chiamato carcinoma a cellule squamose che può presentarsi come un nodulo rosso solido, una piaga con una crosta o una nuova piaga su una cicatrice esistente
- Un tipo di cancro della pelle chiamato melanoma maligno che di solito si sviluppa da un neo insolito. I possibili segni del melanoma includono nei che possono cambiare dimensione, forma, spessore o colore nel tempo, o la comparsa di nuovi nei. I nei possono prudere, sanguinare o ulcerarsi.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Un'infezione cerebrale chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). I sintomi della PML possono essere simili a quelli della SM, come debolezza o alterazioni visive, perdita di memoria, difficoltà a pensare o difficoltà a camminare.
- Disturbo infiammatorio dopo l'interruzione del trattamento con Mayzent (noto come sindrome infiammatoria da immunoricostruzione o IRIS).

Non nota (non è possibile definire la frequenza sulla base dei dati disponibili)

- Infezioni criptococciche (un tipo di infezione fungina) o infezioni virali (causate da herpes o da virus della varicella zoster), inclusa la meningite e/o l'encefalite con sintomi quali mal di testa accompagnato a rigidità del collo, sensibilità alla luce, malessere (nausea) o confusione.

Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, **informi immediatamente il medico**.

Altri effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati includono quelli elencati di seguito. Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si manifesta in maniera grave, **informi il medico o il farmacista**.

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- pressione del sangue elevata (ipertensione), talvolta con sintomi come mal di testa e capogiri
- analisi del sangue che evidenziano un aumento dei livelli degli enzimi del fegato

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- nuovi nei
- capogiri
- scuotimento involontario del corpo (tremore)
- diarrea
- malessere (nausea)
- dolore a mani o piedi
- gonfiore a mani, caviglie, gambe o piedi (edema periferico)
- debolezza (astenia)
- risultati degli esami di funzionalità polmonare che mostrano una diminuzione della funzione polmonare

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il [sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Mayzent

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola/foglio del blister dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non conservi a temperatura superiore ai 25 °C.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Mayzent

- Il principio attivo è siponimod.

Mayzent compresse rivestite con film da 0,25 mg

- Ogni compressa contiene 0,25 mg di siponimod (come siponimod acido fumarico).
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 “Mayzent contiene lattosio e lecitina di soia”), cellulosa microcristallina, crospovidone, glicerol dibeenato, silice colloidale anidra.
Rivestimento della compressa: alcool polivinilico, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172), talco, lecitina di soia (vedere paragrafo 2 “Mayzent contiene lattosio e lecitina di soia”), gomma di xantano.

Mayzent compresse rivestite con film da 1 mg

- Ogni compressa contiene 1 mg di siponimod (come siponimod acido fumarico).
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 “Mayzent contiene lattosio e lecitina di soia”), cellulosa microcristallina, crospovidone, glicerol dibeenato, silice colloidale anidra.
Rivestimento della compressa: alcool polivinilico, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172), talco, lecitina di soia (vedere paragrafo 2 “Mayzent contiene lattosio e lecitina di soia”), gomma di xantano.

Mayzent compresse rivestite con film da 2 mg

- Ogni compressa contiene 2 mg di siponimod (come siponimod acido fumarico).
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 “Mayzent contiene lattosio e lecitina di soia”), cellulosa microcristallina, crospovidone, glicerol dibeenato, silice colloidale anidra.
Rivestimento della compressa: alcool polivinilico, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), talco, lecitina di soia (vedere paragrafo 2 “Mayzent contiene lattosio e lecitina di soia”), gomma di xantano.

Descrizione dell’aspetto di Mayzent e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film da 0,25 mg di Mayzent sono di colore rosso pallido, di forma rotonda con impresso il logo dell’azienda su un lato e “T” sull’altro.

Le compresse rivestite con film da 1 mg di Mayzent sono di colore bianco violaceo, di forma rotonda con impresso il logo dell’azienda su un lato e “L” sull’altro.

Le compresse rivestite con film da 2 mg di Mayzent sono di colore giallo pallido, di forma rotonda con impresso il logo dell’azienda su un lato e “II” sull’altro.

Le compresse rivestite con film da 0,25 mg di Mayzent sono disponibili nelle seguenti confezioni:

- confezione di titolazione in contenitore portafoglio contenente 12 compresse, e
- confezioni contenenti 84 o 120 compresse

Le compresse rivestite con film da 1 mg di Mayzent sono disponibili in confezioni contenenti 28 o 98 compresse.

Le compresse rivestite con film da 2 mg di Mayzent sono disponibili in confezioni contenenti 14, 28 o 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.