

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės
Mayzent 1 mg plėvele dengtos tabletės
Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra siponimodo fumaro rūgšties, atitinkančios 0,25 mg siponimodo (*siponimodum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 59,1 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir 0,092 mg sojų lecitino.

Mayzent 1 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra siponimodo fumaro rūgšties, atitinkančios 1 mg siponimodo (*siponimodum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 58,3 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir 0,092 mg sojų lecitino.

Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra siponimodo fumaro rūgšties, atitinkančios 2 mg siponimodo (*siponimodum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 57,3 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir 0,092 mg sojų lecitino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai raudonos spalvos, apvali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais, maždaug 6,1 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra bendrovės logotipas, o kitoje pusėje – „T“.

Mayzent 1 mg plėvele dengtos tabletės

Baltai violetinės spalvos, apvali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais, maždaug 6,1 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra bendrovės logotipas, o kitoje pusėje – „L“.

Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai geltonos spalvos, apvali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais, maždaug 6,1 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra bendrovės logotipas, o kitoje pusėje – „II“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Mayzent skirtas suaugusių pacientų antrinei progresuojančiai išsėtinei sklerozei (APIS) gydyti, kai remiantis pasireiškiančiais ligos recidyvais ar uždegiminiam aktyvumui būdingais pokyčiais vaizdinimo tyrimuose nustatyta aktyvi liga (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą siponimodu turi pradėti ir toliau prižiūrėti išsėtinės sklerozės gydymo patirties turintis gydytojas.

Prieš pradedant gydymą pacientams būtina ištirti CYP2C9 genotipą ir nustatyti jų CYP2C9 metabolizmo pobūdį (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems nustatytas CYP2C9*3*3 genotipas, siponimodo skirti negalima (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Dozavimas

Gydymo pradžia

Gydymą reikia pradėti nuo laipsniško dozės parinkimo („titravimo“) pakuotės, kuri skirta 5 dienoms. Gydymas pradedamas skiriant po 0,25 mg kartą per parą 1-ąją ir 2-ąją dienomis, vėliau skiriant po 0,5 mg 3-iąją dieną, 0,75 mg 4-ąją dieną ir 1,25 mg 5-ąją dieną vienkartinės paros dozes, kad būtų pasiekta pacientui paskirta palaikomoji siponimodo dozė, kuri vartojama nuo 6-osios dienos (žr. 1 lentelę).

Per pirmąsias 6 gydymo pradžios dienas rekomenduojamą paros dozę reikia vartoti kartą per parą ryte valgio metu ar nevalgius.

1 lentelė Dozės „titravimo“ schema iki palaikomosios dozės

„Titravimas“	„Titruojamoji“ dozė	„Titravimo“ schema	Dozė
1-oji diena	0,25 mg	1 x 0,25 mg	„TITRUOJAMOJI“
2-oji diena	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
3-ioji diena	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
4-oji diena	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
5-oji diena	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
6-oji diena	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	PALAIKOMOJI
¹ Pacientams, kuriems nustatytas CYP2C9*2*3 ar *1*3 genotipas, rekomenduojama palaikomoji paros dozė yra 1 mg (1 x 1 mg arba 4 x 0,25 mg), vartojant kartą per parą (žr. anksčiau bei 4.4 ir 5.2 skyrius). Papildomos 0,25 mg dozės ekspozicija 5-ąją dieną neturi įtakos paciento saugumui.			

Palaikomasis gydymas

Pacientams, kuriems nustatytas CYP2C9*2*3 arba *1*3 genotipas, rekomenduojama palaikomoji dozė yra 1 mg (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Rekomenduojama palaikomoji siponimodo dozė pacientams, kuriems nustatomi visi kiti CYP2C9 genotipai, yra 2 mg.

Mayzent vartojamas kartą per parą.

Praleista (-os) dozė (-ės) gydymo pradžios metu

Jeigu per pirmąsias 6 gydymo dienas praleidžiama bent vienos dienos „titruojamoji“ dozė, gydymą reikia pradėti iš naujo imant naują titravimo pakuotę.

Praleista dozė po 6-osios dienos

Jeigu praleidžiama vaistinio preparato dozė, paskirtą dozę reikia suvartoti kitu įprastu metu; kitą kartą negalima vartoti dvigubos dozės.

Palaikomojo gydymo atnaujinimas po gydymo nutraukimo laikotarpio

Jeigu palaikomasis gydymas buvo nutrauktas neskiriant 4 ar daugiau paros dozių paeiliui, gydymą siponimodu reikia vėl pradėti iš naujo imant naują titravimo pakuotę.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Siponimodo poveikis 65 metų ir vyresniems pacientams neiširtas. Į klinikinius tyrimus buvo įtraukti iki 61 metų amžiaus pacientai. Senyviems pacientams siponimodo reikia skirti atsargiai, kadangi nepakanka duomenų apie vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis klinikinės farmakologijos tyrimų duomenimis, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Siponimodo negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C* klasės) (žr. 4.3 skyrių). Nors pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia, tačiau šiems pacientams pradedant gydymą reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Siponimodo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų dar neiširti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Siponimodas vartojamas valgio metu ar nevalgius.

Plėvele dengtas tabletes reikia nuryti nesmulkintas užgeriant vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba žemės riešutams, sojai, arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Imunodeficito sindromas.
- Anksčiau pasireiškusi progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija ar kriptokokų sukeltas meningitas.
- Aktyvios eigos piktybinis navikas.
- Sunkus kepenų sutrikimas (*Child-Pugh C* klasės).
- Pacientai, kurie per pastaruosius 6 mėnesius sirgo miokardo infarktu (MI), nestabilia krūtinės angina, insultu ar praeinančiuoju smegenų išemijos priepuoliu (PSIP), dekompensuotu širdies nepakankamumu (kai reikėjo stacionaraus gydymo) arba Niujorko širdies asociacijos (NYHA) funkcinio pajėgumo III/IV funkcinės klasės širdies nepakankamumu (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems anksčiau buvo nustatyta antrojo laipsnio *Mobitz 2*-ojo tipo atrioventrikulinė (AV) blokada, trečiojo laipsnio AV blokada, sinoatrialinė širdies blokada arba sinusinio mazgo silpnumo sindromas, ir jeigu pacientui neimplantuotas širdies stimulatorius (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems nustatytas homozigotinis CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) genotipas (kuriems būdingas silpnas metabolizmas).
- Nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Infekcijos

Infekcijų pasireiškimo rizika

Pagrindinis farmakodinaminis siponimodo poveikis yra nuo dozės priklausomas limfocitų skaičiaus sumažėjimas periferiniame kraujyje iki 20-30 % lyginant su pradine reikšme. Šis poveikis pasireiškia dėl grįžtamosios limfocitų sekvestracijos limfiniame audinyje (žr. 5.1 skyrių).

Dėl siponimodo sukiamo poveikio imuninei sistemai gali padidėti infekcijų pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant skirti gydymą, gydytojui reikia žinoti neseniai (t. y., paskutiniųjų 6 mėnesių laikotarpiu arba po ankstesniojo gydymo nutraukimo) atlikto bendrojo kraujo tyrimo (BKT) rezultatus. Taip pat rekomenduojama BKT atlikti praėjus 3-4 mėnesiams nuo gydymo pradžios ir vėliau bent kartą per metus bei pasireiškus infekcijos požymiams. Jeigu pakartotinai tiriant nustatoma, kad absoliutus limfocitų skaičius yra $< 0,2 \times 10^9/l$, vaistinio preparato dozę reikia sumažinti iki 1 mg, kadangi klinikinių tyrimų metu siponimodo dozė būdavo sumažinama, jeigu pacientams absoliutus limfocitų skaičius būdavo $< 0,2 \times 10^9/l$. Jeigu 1 mg siponimodo dozę jau vartojantiems pacientams pakartotinai tiriant nustatoma, kad absoliutus limfocitų skaičius yra $< 0,2 \times 10^9/l$, vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol limfocitų skaičius pasieks $0,6 \times 10^9/l$, o tuomet galima svarstyti gydymo siponimodu pradėjimo iš naujo galimybę.

Gydymo pradžią reikia atidėti sunkia aktyvios eigos infekcija sergantiems pacientams iki tol, kol jie pasveiks. Kadangi liekamasis farmakodinaminis poveikis, pavyzdžiui, limfocitų skaičiaus sumažėjimas periferiniame kraujyje, gali tęstis iki 3-4 savaičių nuo vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, visą šį laikotarpį reikia toliau atidžiai stebėti dėl infekcijos pasireiškimo (žr. toliau poskyrį „Gydymo siponimodu nutraukimas“).

Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsiant praneštų savo gydytojui apie pasireiškusius infekcijos simptomus. Gydymo metu pacientams, kuriems pasireiškia infekcijos simptomų, reikia taikyti veiksmingus diagnozės nustatymo ir gydymo būdus. Jeigu pacientui pasireiškia sunki infekcija, reikia apsvarstyti gydymo siponimodu laikino nutraukimo galimybę.

Siponimodo vartojimo metu buvo nustatyta kriptokokų sukulto meningito (KSM) atvejų. Pacientams, kurių ligos simptomai ir požymiai atitinka KSM, turi būti atliktas greitas diagnostinis įvertinimas. Gydymą siponimodu reikia laikinai nutraukti, kol nebus atmesta KSM diagnozė. Jeigu diagnozuojamas KSM, reikia pradėti tinkamą gydymą.

Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija

Progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejų nustatyta skiriant siponimodo (žr. 4.8 skyrių). Gydytojai turi būti budrūs vertindami klinikinius simptomus ar magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) radinius, kurie gali būti būdingi PDL. Jeigu įtariamas PDL pasireiškimas, gydymą siponimodu reikia laikinai nutraukti, kol nebus atmesta PDL diagnozė. Jeigu PDL patvirtinama, gydymą siponimodu reikia visam laikui nutraukti.

Buvo gauta pranešimų apie imuniteto atsistatymo uždegiminio sindromo (angl. *Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS*) atvejus pacientams, vartojusiems sfingozino 1-fosfato (S1P) receptorių moduliatorius, įskaitant siponimodą, kuriems išsivystė PDL ir vėliau gydymas buvo nutrauktas. IRIS pasireiškia kaip klinikinis paciento būklės pablogėjimas, kuris gali būti greitas, gali sukelti sunkių neurologinių komplikacijų arba gali baigtis mirtimi ir dažnai yra susijęs su būdingais MRT pokyčiais. Laikas iki IRIS pasireiškimo pacientams, sergantiems PDL, paprastai buvo nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių po S1P receptorių moduliatoriaus vartojimo nutraukimo. Reikia stebėti pacientus, ar neatsiranda IRIS, o jam atsiradus paskirti tinkamą susijusio uždegiminio atsako gydymą.

Herpes virusinė infekcija

Gauta pranešimų apie herpes virusinių infekcijų atvejus (įskaitant meningitą arba meningoencefalitą, kurį sukelia *varicella zoster* virusai [VZV]), kurie pasireiškė vartojant siponimodą bet kuriuo gydymo metu. Jei pasireiškė pūslelinis meningitas arba meningoencefalitas, siponimodo vartojimą reikia nutraukti ir skirti tinkamą gydymą nuo infekcijos. Pacientams, kuriems gydytojo nebuvo patvirtinti anksčiau persirgti vėjaraupiai arba kuriems nėra dokumentuotas visas skiepų nuo VZV kursas, prieš pradedant skirti gydymą siponimodu reikia iširti antikūnus prieš VZV (žr. toliau poskyrį „Vakcinacija“).

Vakcinacija

Pacientus, kuriems antikūnų prieš VZV nenustatoma, prieš pradedant gydymą siponimodu rekomenduojama paskiepyti visu vakcinos nuo vėjaraupių kursu, o siponimodo vartojimo pradžią reikia atidėti 1 mėnesiui, kad pasireikštų visas vakcinacijos poveikis (žr. 4.8 skyrių).

Siponimodo vartojimo metu ir dar 4 savaites po gydymo pabaigos pacientams reikia vengti skirti gyvųjų susilpnintų vakcinų (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo siponimodu metu kitų tipų vakcinos gali būti mažiau veiksmingos (žr. 4.5 skyrių). Rekomenduojama 1 savaitę prieš planuojamą vakcinaciją gydymą nutraukti, o jį atnaujinti tik praėjus 4 savaitėms nuo vakcinacijos.

Jeigu gydymas siponimodu nutraukiamas prieš vakcinaciją, reikia įvertinti ligos aktyvumo atsinaujinimo galimybę (žr. toliau poskyrį „Gydymo siponimodu nutraukimas“).

Skirimas kartu su priešvėžiniais, imuninę sistemą moduliuojančiais ar imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais

Priešvėžinių, imuninę sistemą moduliuojančių ar imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų (įskaitant kortikosteroidus) kartu reikia skirti atsargiai, kadangi tokiu atveju didėja adityvaus poveikio imuninei sistemai rizika (žr. 4.5 skyrių).

Tinklainės geltonosios dėmės edema

III fazės klinikinio tyrimo metu tinklainės geltonosios dėmės edemos kartu su regos sutrikimo simptomais ar be jų pasireiškimo atvejų buvo dažniau pranešta siponimodo vartojusiems pacientams (1,8 %) nei vartojusiems placebo (0,2 %) (žr. 4.8 skyrių). Daugiausia atvejų pasireiškė pirmaisiais 3-4 gydymo mėnesiais. Todėl praėjus 3-4 mėnesiams nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios, rekomenduojama iširti akis. Kadangi tinklainės geltonosios dėmės edemos atvejų taip pat pasireiškė ir vėlesniu gydymo laikotarpiu, siponimodo vartojantys pacientai turi pranešti gydytojui apie bet kuriuo metu pasireiškusių regėjimo sutrikimus; tokiu atveju jiems rekomenduojama iširti akių dugną, įskaitant ir geltonąją dėmę.

Gydymo siponimodu negalima pradėti skirti pacientams, kuriems yra tinklainės geltonosios dėmės edema, kol ji neišnyks.

Siponimodo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatytas cukrinis diabetas, uveitas arba kuriems yra gretutinė tinklainės liga, kadangi jiems gali būti didesnė tinklainės geltonosios dėmės edemos pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Šiems pacientams rekomenduojama iširti akis prieš pradedant skirti gydymą siponimodu bei vėliau reguliariai atlikti šiuos tyrimus vaistinio preparato vartojimo metu, kad būtų galima nustatyti tinklainės geltonosios dėmės edemos pasireišimą.

Pacientams, kuriems pasireiškė tinklainės geltonosios dėmės edema, tolesnis siponimodo vartojimas nebuvo iširtas. Jeigu pacientui išsivysto geltonosios dėmės edema, siponimodo vartojimą rekomenduojama nutraukti. Apsisprendžiant, ar išnykus geltonosios dėmės edemai vėl pradėti vartoti siponimodo, ar jo nevartoti, reikia atsižvelgti į galimą gydymo naudą ir riziką kiekvienam pacientui atskirai.

Bradiaritmija

Pradėjus gydymą siponimodu laikinai suretėja širdies susitraukimų dažnis, kuris taip pat gali būti susijęs su atrioventrikulinio laidumo sulėtėjimu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Pradedant gydymą taikoma dozės „titravimo“ schema, kol 6-ąją dieną bus pasiekta palaikomoji dozė (žr. 4.2 skyrių).

Po pirmosios vaistinio preparato titravimo dozės pavartojimo širdies susitraukimų dažnis pradeda mažėti per vieną valandą, o stipriausias poveikis 1-ąją dieną būna po maždaug 3-4 valandų. Tęsiant dozės titravimą ir ją didinant, vėlesnėmis dienomis stebimas tolesnis širdies susitraukimų dažnio mažėjimas, o didžiausias sumažėjimas nuo 1-osios dienos (pradinės reikšmės) stebimas 5-6-ąją dienomis. Didžiausias paros širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas po vaistinio preparato dozės vartojimo, vertinant absoliutųjį širdies susitraukimų dažnio per valandą vidurkį stebimas 1-ąją dieną, kai pulsas suretėja vidutiniškai 5-6 kartais per minutę. Vėlesnėmis dienomis pulso suretėjimas po vaistinio preparato dozės vartojimo yra ne toks ryškus. Toliau tęsiant vaistinio preparato vartojimą širdies susitraukimų dažnis pradeda didėti po 6-osios dienos ir placebo grupės reikšmės pasiekia per 10 dienų nuo gydymo pradžios.

Mažesnio kaip 40 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnio atvejų nustatyta retai. Daugeliu atvejų atrioventrikulinio laidumo sulėtėjimas pasireiškia kaip pirmojo laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada (elektrokardiogramoje stebimas PR intervalo pailgėjimas). Klinikinių tyrimų metu pradėjus gydymą antrojo laipsnio AV blokados, paprastai *Mobitz* 1-ojo tipo (*Wenckebach*), atvejų nustatyta mažiau kaip 1,7 % pacientų.

Dauguma bradiaritmijos reiškinių arba atrioventrikulinio laidumo sulėtėjimo atvejų buvo besimptomiai, laikini ir išnykdavo per 24 valandas ir dėl jų nereikėdavo nutraukti gydymo. Jei po dozės pavartojimo atsiranda simptomų (svaigulys, ne kardialinės kilmės krūtinės ląstos skausmas ir galvos skausmas), reikia skirti kliniškai tinkamą gydymą ir stebėti tol, kol simptomai išnyks. Prireikus siponimodo vartojimo metu sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį galima atstatyti paskyrus parenteriniu būdu vartojamų atropino ar izoprenalino.

Gydymo pradėjimo rekomendacijos pacientams, kuriems nustatyta tam tikrų gretutinių širdies sutrikimų

Laikantis atsargumo priemonių, pacientų, kuriems nustatyta toliau išvardytų širdies sutrikimų, būklę reikia stebėti 6 valandas po pirmosios siponimodo dozės pavartojimo dėl galimų bradikardijos požymių ir simptomų pasireiškimo (taip pat žr. 4.3 skyrių):

- sinusinė bradikardija (širdies susitraukimų dažnis < 55 kartai per minutę),
- anksčiau buvusi pirmojo arba antrojo laipsnio [*Mobitz* 1-ojo tipo] AV blokada,
- anksčiau persirgęs miokardo infarktas,
- anksčiau nustatytas širdies nepakankamumas (I arba II funkcinės klasės pagal NYHA klasifikaciją).

Šiems pacientams rekomenduojama prieš pradedant vaistinio preparato vartojimą ir stebėjimo laikotarpio pabaigoje užregistruoti elektrokardiogramą (EKG). Jeigu po vaistinio preparato dozės pavartojimo nustatoma bradiaritmija ar su širdies laidumo sutrikimais susijusių simptomų, arba jeigu praėjus 6 valandoms po vaistinio preparato dozės pavartojimo EKG rodo naujai atsiradusią antrojo ar didesnio laipsnio AV blokadą ar QTc intervalą ≥ 500 ms, reikia skirti atitinkamas gydymo priemones, o pacientų būklę reikia toliau stebėti, kol simptomai ir EKG radiniai visiškai išnyks. Jeigu prireikia skirti farmakologinių gydymo priemonių, pacientų būklę reikia toliau stebėti per naktį, o po antrosios dozės pavartojimo būklę vėl reikia stebėti 6 valandas.

Dėl sunkių širdies ritmo sutrikimų ar reikšmingos bradikardijos pasireiškimo rizikos, siponimodas **nevertotinas** pacientams, kuriems yra:

- anksčiau pasireiškusi simptominė bradikardija ar pasikartojančios sinkopės,
- nekontroliuojama hipertenzija, arba
- sunki negydoma miego apnėja.

Šiems pacientams gydymą siponimodu reikia svarstyti tik tuomet, jeigu tikėtina nauda viršija galimą riziką, o prieš pradedant skirti gydymą reikia pasikonsultuoti su kardiologu, kad būtų nustatyta tinkamiausia pacientų būklės stebėjimo strategija.

Atlikus išsamų poveikio QT intervalui tyrimą buvo nustatyta, kad nepasireiškia reikšmingas tiesioginis QT intervalą ilginantis poveikis, o siponimodo vartojimas nėra susijęs su aritmogeniniu poveikiu, pasireiškiančiu dėl QT intervalo pailgėjimo. Pradėjus gydymą dozės titravimo laikotarpiu gali sumažėti širdies susitraukimų dažnis ir pasireikšti netiesioginis QT intervalo pailgėjimas. Siponimodo poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra reikšmingai pailgėjęs QT intervalas ($QT_c > 500$ ms) arba kurie buvo gydomi QT intervalą ilginančiais vaistiniaisiais preparatais. Jeigu svarstoma paskirti gydymą siponimodu pacientams, kuriems jau yra nustatytas reikšmingas QT intervalo pailgėjimas arba kurie jau vartoja QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų su žinomu aritmogeniniu poveikiu, prieš pradedant skirti gydymą reikia pasikonsultuoti su kardiologu, kad būtų nustatyta tinkamiausia pacientų būklės stebėjimo strategija gydymo pradžios laikotarpiu.

Siponimodo poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra širdies aritmijų ir kuriems dėl to reikia skirti gydymą Ia klasės (pvz., chinidinu, prokainamidu) arba III klasės (pvz., amjodaronu, sotaloliu) antiaritmiais vaistiniaisiais preparatais. Ia klasės ir III klasės antiaritminių vaistinių preparatų vartojimas buvo susijęs su polimorfinės skilvelinės tachikardijos *torsades de pointes* pasireiškimo atvejais pacientams, kuriems yra bradikardija. Kadangi gydymo pradžioje sumažėja širdies susitraukimų dažnis, gydymo pradžios laikotarpiu siponimodo negalima skirti kartu su šiais vaistiniaisiais preparatais.

Nepakanka patirties apie siponimodo vartojimą pacientams, kurie kartu vartoja širdies susitraukimų dažnį mažinančių kalcio kanalų blokatorių (pvz., verapamilio ar diltiazemo) arba kitų širdies susitraukimų dažnį galinčių mažinti medžiagų (pvz., ivabradino ar digoksino), kadangi šių vaistinių preparatų poveikis nebuvo tirtas pacientams, kurie siponimodo vartojo klinikinių tyrimų metu. Gydymo pradžioje kartu vartojant šių veikliųjų medžiagų gali pasireikšti sunki bradikardija ir širdies laidumo blokada. Kadangi gali pasireikšti adityvus poveikis širdies susitraukimų dažniui, siponimodo paprastai negalima pradėti skirti pacientams, kurie jau vartoja nurodytų medžiagų (žr. 4.5 skyrių). Šiems pacientams gydymo siponimodu paskyrimą galima svarstyti tik tuomet, kai tikėtina gydymo nauda viršija galimą riziką.

Jeigu svarstomas gretutinis gydymas viena iš anksčiau nurodytų veikliųjų medžiagų gydymo siponimodu pradžios laikotarpiu, reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl gydymo keitimo į širdies susitraukimų dažnio nemažinančius vaistinius preparatus arba dėl tinkamo pacientų būklės stebėjimo gydymo pradžios laikotarpiu.

Bradikardijas sukeliantis poveikis yra ryškesnis, kai siponimodo pradeda vartoti pacientai, kurie jau vartoja beta adrenoblokatorių. Pacientams, kurie vartoja stabilią beta adrenoblokatoriaus dozę, prieš paskiriant gydymą reikia įvertinti širdies susitraukimų dažnį ramybėje. Jeigu ilgą laiką vartojant beta adrenoblokatorių širdies susitraukimų dažnis ramybėje yra > 50 kartų per minutę, gydymą siponimodu galima pradėti. Jeigu širdies susitraukimų dažnis ramybėje yra ≤ 50 kartų per minutę, tuomet beta adrenoblokatoriaus vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol pradinis širdies susitraukimų dažnis taps > 50 kartų per minutę. Tuomet galima pradėti skirti gydymą siponimodu, o beta adrenoblokatoriaus vartojimą galima vėl pradėti, kai siponimodo dozė bus padidinta iki tikslinės palaikomosios dozės (žr. 4.5 skyrių).

Kepenų funkcija

Prieš pradedant skirti gydymą siponimodu, turi būti neseniai (t. y., per paskutiniuosius 6 mėnesius) nustatyti transaminazių aktyvumas ir bilirubino koncentracija.

III fazės klinikinio tyrimo metu alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo tris kartus didesnio nei viršutinė normos riba (VNR) atvejų nustatyta 5,6 % pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas 2 mg siponimodo doze, lyginant su 1,5 % placebo vartojusių pacientų (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu gydymas būdavo nutraukiamas, jeigu transaminazių aktyvumo padidėjimas viršydavo 3 kartus, o pacientui pasireikšdavo kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, arba tuomet, kai transaminazių aktyvumo padidėjimas viršydavo 5 kartus. III fazės klinikinio tyrimo metu 1 % visų atvejų vaistinio preparato vartojimo nutraukimas atitiko vieną iš šių kriterijų.

Pacientams, kuriems gydymo metu pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimą rodančių simptomų, reikia ištirti kepenų fermentų aktyvumą, o patvirtinus reikšmingą kepenų pažeidimą, gydymą siponimodu reikia nutraukti. Gydymo atnaujinimo galimybė priklausys nuo to, ar bus nustatyta kita kepenų pažeidimo priežastis, taip pat nuo galimos atnaujinto gydymo naudos pacientui, lyginant su kepenų funkcijos sutrikimo pasikartojimo rizika.

Nors neturima duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti, jog gretutinėmis kepenų ligomis sergantiems pacientams gydymo siponimodu metu yra didesnė kepenų funkciją rodančių tyrimų rodmenų padidėjimo rizika, tačiau pacientams, kurie anksčiau sirgo reikšminga kepenų liga, reikia laikytis atsargumo priemonių.

Odos navikai

Buvo gauta pranešimų apie bazalinių ląstelių karcinomos (angl. *basal cell carcinoma*, *BCC*) ir kitų odos navikų atvejus, įskaitant plokščialąstelinę karcinomą (angl. *squamous cell carcinoma*, *SCC*) ir piktybinę melanomą, pacientams, ypač vartojusiems siponimodo ilgesnį laikotarpį (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama visiems pacientams atlikti medicininį odos įvertinimą prieš pradedant skirti gydymą ir vėliau kas 6-12 mėnesių, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes. Skiriant ilgesnį gydymą, reikia atlikti kruopštų odos įvertinimą. Pacientus reikia informuoti, kad pasireiškus bet kokiems įtartiniams odos pažeidimams, apie tai nedelsiant praneštų savo gydytojui. Siponimodo vartojančius pacientus reikia įspėti saugotis saulės spindulių poveikio, jei nesiimama apsauginių priemonių. Šiems pacientams negali būti skirta fototerapija UV-B spinduliais arba PUVA-fotochemoterapija.

Netikėti neurologiniai arba psichiatriniai simptomai ar požymiai

Skiriant kito sfingozino-1-fosfato (S1F) receptorių modulatoriaus nustatyta retų užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromo (UGES) pasireiškimo atvejų. Siponimodo klinikinių tyrimų programos metu tokių reiškinių nebuvo pastebėta. Tačiau tais atvejais, jeigu siponimodo vartojančiam pacientui atsirastų kokių nors netikėtų neurologinių arba psichiatrinų simptomų ar požymių (pvz., pažinimo funkcijų sutrikimų, elgsenos pokyčių, žievinis regos sutrikimas arba bet koks kitas žievinis neurologinis simptomas ar požymis arba bet koks padidėjusį intrakranijinį spaudimą rodantis simptomas ar požymis) arba jeigu greitai blogėtų neurologinė simptomatika, reikia nedelsiant išsamiai ištirti fizinę ir nervų sistemos būklę bei apsvarstyti MRT tyrimo atlikimo poreikį.

Ankstesnis gydymas imunitetą slopinančiais arba imunomoduliuojančiais vaistiniais preparatais

Pacientams keičiant gydymą kitu ligos eigą modifikuojančiu vaistiniu preparatu į gydymą siponimodu, būtina atsižvelgti į anksčiau vartoto vaistinio preparato pusinės eliminacijos periodą ir veikimo mechanizmą, kad būtų išvengta adityvaus poveikio imuninei sistemai ir tuo pačiu sumažinta ligos suaktyvėjimo rizika. Prieš pradedant skirti gydymą siponimodu rekomenduojama atlikti bendrąjį kraujo tyrimą (BKT) ir nustatyti periferinių limfocitų kiekį, kad būtų įsitikinta, jog ankstesniojo gydymo poveikis imuninei sistemai (t. y., citopenija) išnyko.

Dėl alemtuzumabo veikimo pobūdžio ir imuninę sistemą slopinamojo poveikio trukmės, kurie aprašyti šio vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose, skirti gydymą siponimodu po alemtuzumabo vartojimo nerekomenduojama.

Siponimodo paprastai galima paskirti vartoti iš karto po gydymo beta interferonu ir glatiramero acetatu nutraukimo.

Poveikis kraujospūdžiui

Nekontroliuojama vaistiniais preparatais hipertenzija sergantys pacientai nebuvo įtraukiami į klinikinius tyrimus, todėl siponimodo reikia ypatingai atsargiai skirti nekontroliuojama hipertenzija sergantiems pacientams.

III fazės APIS sergančių pacientų klinikinio tyrimo metu hipertenzijos atvejų buvo dažniau nustatyta siponimodo vartojusiems pacientams (12,6 %) nei vartojusiems placebo (9,0 %). Skiriant gydymą siponimodu nustatytas sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimas jau nuo pat vaistinio preparato vartojimo pradžios, didžiausias poveikis stebėtas praėjus maždaug 6 mėnesiams nuo gydymo pradžios (sistolinis kraujospūdis padidėjo 3 mmHg, o diastolinis – 1,2 mmHg), o vėliau šis poveikis išliko stabilus. Tęsiant gydymą šis poveikis išliko.

Siponimodo vartojimo metu reikia reguliariai matuoti kraujospūdį.

CYP2C9 genotipas

Prieš pradėdant gydymą siponimodu pacientams reikia ištirti CYP2C9 genotipą ir nustatyti jų CYP2C9 metabolizmo pobūdį (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems nustatomas homozigotinis CYP2C9*3 genas (CYP2C9*3*3 genotipas: maždaug 0,3-0,4 % populiacijos), gydymo siponimodu skirti negalima. Šiems pacientams skiriant siponimodo gali reikšmingai padidėti siponimodo koncentracija plazmoje. Pacientams, kuriems nustatomas CYP2C9*2*3 (1,4-1,7 % populiacijos) arba *1*3 genotipas (9-12 % populiacijos), rekomenduojama palaikomoji dozė yra 1 mg per parą, siekiant išvengti padidėjusios siponimodo ekspozicijos (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Vaisingos moterys

Dėl galimo pavojaus vaisiui, siponimodo draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos. Prieš skiriant gydymą vaisingoms moterims reikia paaiškinti apie šią riziką vaisiui, būtina įsitikinti, kad joms atlikto nėštumo testo rezultatas yra neigiamas, taip pat jas reikia informuoti apie būtiną naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę gydymo metu ir dar bent 10 dienų po gydymo pabaigos (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Gydymo siponimodu nutraukimas

Nutraukus gydymą kitu S1F receptorių modulatoriumi, nustatyta retų sunkaus ligos paūmėjimo atvejų, įskaitant ligos recidyvą. Reikia apsvarstyti galimybę, kad nutraukus gydymą siponimodu taip pat gali pasireikšti sunkus ligos paūmėjimas. Nutraukus gydymą siponimodu pacientų būklę reikia stebėti dėl atitinkamų galimo sunkaus ligos paūmėjimo ar didelio ligos aktyvumo atsinaujinimo požymių bei prireikus pradėti skirti tinkamą gydymą.

Nutraukus gydymą siponimodu, kraujyje siponimodo išlieka dar iki 10 parų. Jeigu per šį laikotarpį pradedamas gydymas kitais vaistiniais preparatais, reikia įvertinti gretutinę ekspoziciją siponimodu.

Nutraukus siponimodo vartojimą dėl PDL, rekomenduojama stebėti pacientą, ar neatsiranda imuniteto atsistatymo uždegiminio sindromo (PDL–IRIS) požymių (žr. skyrių anksčiau „Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija“).

Daugumai (90 %) APIS sergančių pacientų limfocitų skaičius tampa normalus per 10 parų po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo. Tačiau liekamasis farmakodinaminis poveikis, pavyzdžiui sumažėjęs periferinių limfocitų kiekis, gali tęstis iki 3-4 savaičių nuo paskutiniosios vaistinio preparato dozės pavartojimo. Šiuo laikotarpiu pradėjus vartoti imunosupresantų, gali pasireikšti adityvus poveikis imuninei sistemai, todėl 3-4 savaites nuo paskutiniosios dozės vartojimo reikia laikytis atsargumo priemonių.

Sąveika su kraujo tyrimų rodmenimis

Kadangi siponimodas mažina limfocitų skaičių kraujyje dėl jų persiskirstymo antriniuose limfoidiniuose organuose, siponimodo vartojantiems pacientams limfocitų skaičiaus nustatymas periferiniame kraujyje negali būti naudojamas vertinant limfocitų tipų pokyčius. Laboratoriniams tyrimams, kai reikia analizuoti cirkuliuojančias mononuklearines ląsteles, atlikti būtina paimti didesnį kraujo kiekį, kadangi yra sumažėjęs cirkuliuojančių limfocitų skaičius.

Pagalbinės medžiagos

Tablečių sudėtyje yra sojų lecitino. Siponimodo negalima vartoti pacientams, kuriems yra padidėjęs jautrumas žemės riešutams arba sojai (žr. 4.3 skyrių).

Tablečių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Priešvėžiniai, imuninę sistemą moduluojantys ar ją slopinantys vaistiniai preparatai

Siponimodo poveikis, jo skiriant derinyje su priešvėžiniais, imuninę sistemą moduluojančiais ar ją slopinančiais vaistiniais preparatais, neištirtas. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu reikia laikytis atsargumo priemonių dėl adityvaus poveikio imuninei sistemai rizikos, kuris pasireiškia tokio gydymo metu ir dar kelias savaites po kurio nors iš šių vaistinių preparatų vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Dėl alemtuzumabo veikimo pobūdžio ir imuninę sistemą slopinamojo poveikio trukmės, kurie aprašyti šio vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose, skirti gydymą siponimodu po alemtuzumabo vartojimo nerekomenduojama, nebent konkrečiam pacientui gydymo nauda aiškiai viršija galimą riziką (žr. 4.4 skyrių).

Antiaritminiai vaistiniai preparatai, QT intervalą ilginantys vaistiniai preparatai ir vaistiniai preparatai, kurie gali mažinti širdies susitraukimų dažnį

Pacientams pradedant skirti gydymą siponimodu, jo negalima vartoti kartu su jau vartojamais Ia klasės (pvz., chinidinu, prokainamidu) arba III klasės (pvz., amjodaronu, sotaloliu) antiaritminiais vaistiniais preparatais, QT intervalą ilginančiais vaistiniais preparatais su žinomu aritmogeniniu poveikiu, širdies susitraukimų dažnį mažinančiais kalcio kanalų blokatoriais (pvz., verapamiliu ar diltiazemu) arba kitomis širdies susitraukimų dažnį galinčiomis mažinti medžiagomis (pvz., ivabradinu ar digoksinu), kadangi gali pasireikšti adityvus poveikis širdies susitraukimų dažniui (žr. 4.4 skyrių). Neturima duomenų apie šių vaistinių preparatų vartojimą kartu su siponimodu. Gydymo pradžioje kartu vartojant šių veikliųjų medžiagų gali pasireikšti sunki bradikardija ir širdies laidumo blokada. Kadangi gali pasireikšti adityvus poveikis širdies susitraukimų dažniui, siponimodo paprastai negalima pradėti skirti pacientams, kurie jau vartoja nurodytų medžiagų (žr. 4.4 skyrių). Jei svarstoma pradėti skirti gydymą siponimodu, reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl gydymo keitimo į širdies susitraukimų dažnio nemažinančius vaistinius preparatus arba dėl tinkamo pacientų būklės stebėjimo gydymo pradžios laikotarpiu.

Beta adrenoblokatoriai

Pradedant skirti gydymą siponimodu pacientams, kurie jau vartoja beta adrenoblokatorių, reikia laikytis atsargumo priemonių dėl adityvaus poveikio širdies susitraukimų dažnio sumažėjimui (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kurie jau vartoja stabilią siponimodo dozę, galima pradėti gydymą beta adrenoblokatoriais.

Atlikus specifinį farmakodinaminio poveikio ir saugumo tyrimą, buvo įvertintas neigiamas chronotropinis poveikis, kai kartu buvo vartojama siponimodo ir propranololio. Nustatyta, kad papildomai paskyrus propranololio, kai buvo nusistovėję pusiausvyrinė siponimodo koncentracija bei santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos, neigiamas chronotropinis poveikis buvo silpnesnis (mažesnis nei adityvus), lyginant su tuo atveju, kai papildomai buvo paskirta siponimodo ir kai jau buvo nusistovėję pusiausvyrinė propranololio koncentracija bei santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos (tuomet pasireiškė adityvus poveikis širdies susitraukimų dažniui).

Vakcinacija

Gyvųjų susilpnintų vakcinų vartojimas gali kelti infekcijų riziką, todėl reikia vengti jų skirti gydymo siponimodu laikotarpiu ir dar iki 4 savaičių po gydymo pabaigos (žr. 4.4 skyrių).

Siponimodo vartojimo metu ir dar 4 savaites po to vakcinacija gali būti mažiau veiksminga. Laikomasi nuomonės, kad vakcinacijos veiksmingumas nesumažėja, jeigu gydymas siponimodu laikinai nutraukiamas 1 savaitę prieš planuojamą vakcinaciją ir atnaujinamas praėjus 4 savaitėms nuo vakcinacijos. Specialaus I fazės klinikinio tyrimo metu su sveikais savanoriais, kartu vartojamas siponimodas ir vakcinos nuo gripo arba trumpesnė gydymo pertrauka (nuo 10 dienų iki vakcinacijos ir iki 14 dienų po vakcinacijos) parodė žemesnius atsako rodiklius (maždaug 15–30 % mažesnius), palyginti su placebo, tuo tarpu kartu vartojamas siponimodas nesumažina PPV23 vakcinacijos veiksmingumo (žr. 4.4 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų galimas poveikis siponimodo farmakokinetikai

Citochromas P450 (CYP2C9) yra pagrindinis siponimodo metabolizavimo fermentas, sudarantis 79,5 % metabolizmo ekstensyviai metabolizuojantiems asmenims, turintiems CYP2C9*1*1 genotipą. Likusi siponimodo eliminacija siejama su įvairiais kitais citochromais, kurių kiekvienas prisideda tik prie mažos eliminacijos dalies.

CYP2C9 inhibitoriai

Siponimodo nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie sukelia vidutinį ar stiprų CYP2C9 izofermentų slopinimą dėl numatomo kliniškai reikšmingo siponimodo ekspozicijos padidėjimo, atitinkamai 2 ar 4 kartus.

Sveikiems savanoriams asmenims su CYP2C9*1*1 genotipu vartojant 200 mg flukonazolo (vidutinio stiprumo CYP2C9 / dvigubo CYP3A4 inhibitoriaus) dozę per parą bei nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai ir kartu paskyrus vienkartinę 4 mg siponimodo dozę, siponimodo ploto po koncentracijos kreive (angl. *area under the curve* – AUC) rodmuo padidėjo 2 kartus. Vertinant vaistinių preparatų sąveikos potencialą naudojant fiziologinį farmakokinetikos savybių modeliavimą prognozuojamas daugiausia 2,2 kartus didesnis AUC rodmuo visų genotipų asmenims skiriant vidutinio stiprumo CYP2C9 inhibitorių, priklausomai nuo CYP2C9 genotipo.

CYP2C9 ir CYP3A4 induktoriai

Siponimodo galima vartoti derinyje su daugeliu tipų CYP2C9 ir CYP3A4 induktoriais. Tačiau dėl tikėtinai siponimodo ekspozicijos sumažėjimo, reikia įvertinti tokio gydymo tinkamumą ir galimą naudą, kai siponimodo skiriama derinyje su:

- tiek stipriais CYP3A4, tiek ir vidutinio stiprumo CYP2C9 induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu) visiems pacientams, nepriklausomai nuo jų genotipo. CYP2C9*1*1 genotipo asmenims vartojant 600 mg rifampino ir kartu paskyrus 2 mg siponimodo dozę, siponimodo $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{\max,ss}$ rodmenys sumažėjo atitinkamai 57 % ir 45 %;
- vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais (pvz., efavirenzu, modafiniliu) pacientams su CYP2C9*1*3 ar *2*3 genotipu. Ryškiausias siponimodo ekspozicijos sumažėjimas 35 % ($AUC_{\tau,ss}$) ir 39 % ($C_{\max,ss}$) prognozuojamas kartu vartojant 1 mg siponimodo per parą ir 600 mg efavirenzo per parą pacientams su CYP2C9*1*3 genotipu, palyginti su CYP2C9*1*1 genotipo pacientais, kurie vartoja rekomenduojamą 2 mg siponimodo dozę be kitų kartu skiriamų vaistinių preparatų. Klinikinių duomenų apie siponimodo vartojimą kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais nėra.

Geriamieji kontraceptikai

Kartu paskyrus siponimodo, nenustatyta kliniškai reikšmingo poveikio sudėtinių etinilestradiolio ir levonorgestrelio geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai ir farmakodinamikai. Taigi, paskyrus gydymą siponimodu tirtų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumas išliko.

Sąveikos tyrimų neatlikta su geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitų progestagenų, tačiau siponimodo poveikio kitų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumui nesitikima.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Siponimodo negalima vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos (žr. 4.3 skyrių). Todėl prieš skiriant gydymą vaisingoms moterims, būtina įsitikinti, kad joms atlikto nėštumo testo rezultatas yra neigiamas, ir joms reikia paaiškinti dėl sunkaus pažeidimo rizikos vaisiui. Vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę gydymo metu ir dar bent dešimt dienų po paskutiniosios siponimodo dozės pavartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Konkrečios priemonės taip pat įtrauktos į Gydytojo mokomąją pakuotę. Šios priemonės turi būti įgyvendintos prieš skiriant siponimodo pacientėms ir gydymo metu.

Nutraukus gydymą siponimodu dėl nėštumo planavimo, reikia įvertinti ligos aktyvumo atsinaujinimo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie siponimodo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė siponimodo keliamą toksinį poveikį žiurkių ir triušių embrionams bei vaisiams, o taip pat teratogeninį poveikį žiurkėms, įskaitant nustatytas embrionų ir vaisių žūties bei skeleto ar vidaus organų apsigimimus, kai susidariusios ekspozicijos buvo panašios į ekspoziciją žmogui, vartojant 2 mg paros dozę (žr. 5.3 skyrių). Be to, klinikinė kito sfingozino-1-fosfato receptorių modulatoriaus vartojimo patirtis rodo, kad jo vartojimas nėštumo metu buvo susijęs su 2 kartais padidėjusia sunkių apsigimimų rizika, lyginant su nustatytu šių apsigimimų dažniu bendrojoje populiacijoje.

Taigi, siponimodo draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Siponimodo vartojimą reikia nutraukti likus bent 10 dienų iki nėštumo planavimo (žr. 4.4 skyrių). Jeigu moteris pastoja gydymosi metu, siponimodo vartojimą būtina nutraukti. Moterį reikia informuoti apie gydymo keliamo žalingo poveikio vaisiui riziką, taip pat reikia atlikti tyrimus ultragarsu.

Žindymas

Nežinoma, ar siponimodas ar jo svarbiausieji metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Siponimodas ir jo metabolitai išsiskiria į žindančių žiurkių pieną. Siponimodas nevartotinas žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Siponimodo poveikis žmonių vaisingumui neištirtas. Siponimodas nesukėlė poveikio žiurkių ir beždžionių patinų reprodukciniams organams bei žiurkių vislumo rodikliams.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Siponimodas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pradedant gydymą siponimodu retkarčiais gali pasireikšti svaigulys. Todėl pacientai turi nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų pirmąją gydymo siponimodu pradžios dieną (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Siponimodo saugumas buvo pagrįstas pagrindinio klinikinio tyrimo duomenimis. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pagrindinės A2304 tyrimo dalies metu buvo galvos skausmas (15 %) ir hipertenzija (12,6 %). Su saugumu susijusi informacija, gauta iš ilgalaikio A2304 tyrimo išplėstinės dalies, atitiko pagrindinės tyrimo dalies informaciją.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias. Be to, kiekvienos nepageidaujamos reakcijos dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Infekcijos ir infestacijos	
Dažnas	<i>Herpes zoster</i> infekcija
Retas	Progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija
Nežinomas	Kriptokokinis meningitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažnas	Melanocitinis apgamas Bazalinių ląstelių karcinoma
Nedažnas	Plokščialąstelinė karcinoma Piktybinė melanoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Limfopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Retas	Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas (IRIS)
Nežinomas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę ir angioneurozinę edemą
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos skausmas
Dažnas	Svaigulys Traukuliai Tremoras
Akių sutrikimai	
Dažnas	Tinklainės geltonosios dėmės edema
Širdies sutrikimai	
Dažnas	Bradikardija Atrioventrikulinė blokada (pirmojo ir antrojo laipsnio)
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnas	Hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnas	Pykinimas Viduriavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnas	Galūnių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	Periferinė edema Astenija

Tyrimai	
Labai dažnas	Padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodmenys
Dažnas	Sumažėję plaučių funkcijos tyrimų rodmenys

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

III fazės klinikinio tyrimo su APIS sergančiais pacientais duomenimis, bendrasis infekcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus siponimodo vartojusiems pacientams ir vartojusiems placebo (atitinkamai 49,0 %, lyginant su 49,1 %). Tačiau nustatytas *herpes zoster* infekcijų pasireiškimo dažnis buvo didesnis vartojusiems siponimodo (2,5 %) nei placebo grupės pacientams (0,7 %).

Vartojusiems siponimodo *varicella zoster* viruso sukelti meningito arba meningoencefalito atvejai pasireiškė bet kuriuo gydymo metu. Be to vartojusiems siponimodo buvo nustatyta kriptokokų sukeltas meningitas (KSM) atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Tinklainės geltonosios dėmės edema

Tinklainės geltonosios dėmės edemos atvejų dažniau nustatyta siponimodo vartojusiems pacientams (1,8 %) nei vartojusiems placebo (0,2 %). Nors daugelis atvejų pasireiškė per 3-4 mėnesius nuo siponimodo paskyrimo pradžios, tačiau buvo nustatyta atvejų ir pacientams, kurie siponimodo vartojo daugiau kaip 6 mėnesius (žr. 4.4 skyrių). Kai kuriems pacientams pasireiškė neryškus matymas ar sumažėjęs regos aštrumas, tačiau kitiems pacientams nepasireiškė jokių simptomų, o sutrikimas buvo nustatytas įprastai tiriant akis. Tinklainės geltonosios dėmės edema paprastai sumažėjo ar visiškai išnyko savaime nutraukus siponimodo vartojimą. Šio sutrikimo pasikartojimo rizika vėl atnaujinus vaistinio preparato vartojimą nebuvo tirta.

Bradiaritmija

Gydymo siponimodu paskyrimas sukelia laikiną širdies susitraukimų dažnio sumažėjimą ir taip pat gali būti susijęs su atrioventrikulinio laidumo sulėtėjimu (žr. 4.4 skyrių). Bradikardijos atvejų buvo nustatyta 6,2 % siponimodo vartojusių pacientų, lyginant su 3,1 % placebo grupės pacientų, o AV blokados atvejų nustatyta 1,7 % siponimodo vartojusių pacientų, lyginant su 0,7 % placebo grupės pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Didžiausios širdies susitraukimų dažnio sumažėjimo reikšmės nustatomos per pirmąsias 6 valandas po vaistinio preparato dozės vartojimo.

Laikinas ir nuo dozės priklausomas širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas pastebėtas pradinių dozių skyrimo laikotarpiu, kuris vėliau nusistovėjo skiriant ≥ 5 mg dozes. Bradikardijos reiškinių (AV blokados ir sinusinių pauzių atvejų) buvo dažniau nustatyta skiriant siponimodo, lyginant su vartojusiais placebo.

Daugelis AV blokados ir sinusinių pauzių atvejų nustatyta skiriant didesnes dozes nei terapinė 2 mg dozė, o taip pat reikšmingai dažniau vaistinio preparato netitruojant, lyginant su dozės titravimo sąlygomis.

Siponimodo sukeltą sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį galima atstatyti paskyrus atropino ar izoprenalino.

Kepenų funkcijos tyrimai

IS sergantiems ir siponimodo vartojusiems pacientams nustatyta padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo (daugiausia ALT aktyvumo padidėjimo) atvejų. III fazės tyrimo su APIS sergančiais pacientais duomenimis, kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas dažniau nustatytas siponimodo vartojusiems pacientams (11,3 %) nei vartojusiems placebo (3,1 %), o dažniausiai buvo nustatomas kepenų transaminazių (ALT/AST) ir GGT aktyvumo padidėjimas. Daugeliu atvejų šis rodmenų padidėjimas pasireiškė per 6 mėnesius nuo gydymo pradžios. ALT aktyvumo rodmenys grįždavo į normalias reikšmes per maždaug 1 mėnesį nuo siponimodo vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Kraujospūdis

III fazės klinikinio tyrimo su APIS sergančiais pacientais duomenimis, hipertenzijos atvejų dažniau nustatyta siponimodo vartojusiems pacientams (12,6 %) nei vartojusiems placebo (9,0 %). Skiriant gydymą siponimodu nustatytas sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimas jau nuo pat vaistinio preparato vartojimo pradžios, didžiausias poveikis stebėtas praėjus maždaug 6 mėnesiams nuo gydymo pradžios (sistolinis kraujospūdis padidėjo 3 mmHg, o diastolinis – 1,2 mmHg), o vėliau šis poveikis išliko stabilus. Tęsiant gydymą šis poveikis išliko.

Traukuliai

III fazės klinikinio tyrimo su APIS sergančiais pacientais duomenimis, traukulių atvejų nustatyta 1,7 % siponimodo vartojusių pacientų, lyginant su 0,4 % placebo grupės pacientų.

Poveikis kvėpavimo funkcijai

Siponimodo vartojusiems pacientams nustatytos mažai sumažėjusios forsuito iškvėpimo tūrio per 1 sekundę (FEV₁) ir anglies monoksido plaučių difuzijos talpos (angl. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DLCO) reikšmės. III fazės klinikinio tyrimo su APIS sergančiais pacientais duomenimis, praėjus 3 ir 6 gydymo mėnesiams nustatytas vidutinis FEV₁ pokytis nuo pradinių reikšmių siponimodo vartojusių grupėje buvo -0,1 litro kiekvienu vertinimo laikotarpiu, kai tuo tarpu placebo grupės pacientams pokyčių nebuvo nustatyta. Šie pokyčiai buvo kiek didesni (maždaug 0,15 litro vidutinis FEV₁ rodmenų pokytis nuo pradinių reikšmių) tiems pacientams, kuriems buvo kvėpavimo sutrikimų, pavyzdžiui, sirgusiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) ar astma, ir kuriems buvo skiriamas gydymas siponimodu. Skiriant ilgalaikį gydymą, šis rodmenų sumažėjimas nesukėlė kliniškai reikšmingo nepageidaujamo poveikio ir nebuvo susijęs su padažnėjusiais kosulio ar dusulio atvejais (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Sveikiems tiriamiesiems asmenims nustatyta vienkartinė didžiausia toleruojama dozė buvo 25 mg, o simptominė bradikardija pasireiškė po vienkartinę 75 mg dozių vartojimo. Keliems asmenims netyčia buvo paskirtos iki 200 mg dozės per parą 3–4 dienas ir jiems pasireiškė simptomų nesukėlęs lengvas ar vidutinio sunkumo laikinas kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas.

Vienam pacientui (kuriam anksčiau buvo nustatyta depresija) suvartojus 84 mg siponimodo pasireiškė nedidelis kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas.

Jeigu vaistinio preparato perdozuojama pirmą kartą pavartojus siponimodo arba vaistinio preparato dozės titravimo laikotarpio metu, svarbu stebėti paciento būklę dėl bradikardijos požymių ir simptomų pasireiškimo, ir tam gali prireikti pacientą stebėti per naktį. Būtina reguliariai nustatyti pulso dažnį ir kraujospūdį bei registruoti elektrokardiogramas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Specifinio siponimodo priešnuodžio nėra. Reikšmingo siponimodo kiekio negalima pašalinti iš organizmo nei dializės, nei plazmaferezės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, sfingozino-1-fosfato (S1F) receptorių modulatoriai, ATC kodas – L04AE03.

Veikimo mechanizmas

Siponimodas yra sfingozino-1-fosfato (S1F) receptorių modulatorius. Siponimodas selektyviai prisijungia prie dviejų iš penkių S1F G-baltymo porinių receptorių (angl. *G-protein-coupled receptors*, *GPCR*), o būtent prie S1F1 ir S1F5. Veikdamas kaip funkcinis limfocitų S1F1 receptorių antagonistas, siponimodas blokuoja limfocitų gebėjimą išeiti iš limfmazgių. Tokiu būdu vaistinis preparatas sumažina T ląstelių recirkuliaciją į centrinę nervų sistemą (CNS) bei slopina CNS uždegimo procesus.

Farmakodinaminis poveikis

Limfocitų kiekio periferiniame kraujyje sumažėjimas

Siponimodas sukelia nuo dozės priklausantį limfocitų skaičiaus periferiniame kraujyje sumažėjimą per 6 valandas nuo pirmosios dozės pavartojimo dėl grįžamojo limfocitų izoliavimo limfoidiniuose audiniuose.

Toliau kasdien vartojant vaistinio preparato, limfocitų skaičius toliau mažėja, o pasiekta mažiausio jų skaičiaus mediana (90 % PI) būna maždaug 0,560 (0,271-1,08) ląstelių/nl tipinio CYP2C9*1*1 arba *1*2 genotipo pacientams ne japonams, sergantiems APIS; šis skaičius atitinka 20-30 % sumažėjimą nuo pradinių reikšmių. Mažas limfocitų skaičius išlieka visą laiką kasdien vartojant vaistinio preparato.

Daugeliui (90 %) APIS sergančių pacientų limfocitų kiekis pasiekia normalias reikšmes per 10 dienų po gydymo pabaigos. Nutraukus siponimodo vartojimą, liekamasis periferinių limfocitų skaičių mažinantis poveikis gali tęstis iki 3-4 savaičių po paskutiniosios vaistinio preparato dozės pavartojimo.

Širdies susitraukimų dažnis ir ritmas

Siponimodo paskyrimas sukelia laikiną širdies susitraukimų dažnio sumažėjimą ir atrioventrikulinio laidumo sulėtėjimą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Šio poveikio mechanizmas yra susijęs su G-baltymo porinių į ląstelių vidų nukreiptų kalio (angl. *G-protein-coupled inwardly rectifying potassium*, *GIRK*) kanalų aktyvinimu dėl S1F1 receptorių stimuliavimo, o tai lemia ląstelių hiperpoliarizaciją bei jaudrumo sumažėjimą. Dėl vaistinio preparato funkcinio S1F1 receptorių antagonizmo, pradinis siponimodo dozės titravimas nuosekliai nujautrina GIRK kanalus, kol pasiekama palaikomoji dozė.

QT intervalą galintis pailginti poveikis

Terapinių (2 mg) ir supraterapinių (10 mg) siponimodo dozių poveikis širdies repoliarizacijos procesams buvo išsamiai ištirtas poveikio QT intervalui tyrimo metu. Tyrimo rezultatai nerodo, kad siponimodui būdingos aritmogeninės savybės, susijusios su QT intervalo pailgėjimu. Skiriant siponimodo nustatyta pagal placebą koreguoto QTcF intervalo reikšmė, lyginant su pradinėmis reikšmėmis ($\Delta\Delta\text{QTcF}$), padidėjo daugiau kaip 5 ms, o didžiausias vidutinis poveikis po 3 valandų nuo dozės pavartojimo buvo atitinkamai 7,8 ms (2 mg dozei) ir 7,2 ms (10 mg dozei). $\Delta\Delta\text{QTcF}$ rodmenys vienkrypčio 95 % PI intervalo viršutinės ribos rodiklis visais laiko intervalais išliko mažesnis kaip 10 ms. Kategorinė analizė neparodė jokio gydymo sukulto QTc intervalo reikšmių padidėjimo virš 480 ms, jokio QTc intervalo reikšmių padidėjimo daugiau kaip 60 ms nuo pradinių reikšmių ir jokių koreguotų ar nekoreguotų QT/QTc intervalo pailgėjimo reikšmių, viršijančių 500 ms.

Plaučių funkcija

Siponimodo vienkartinę ar kartotinę dozę vartojimas 28 dienas nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingai padidėjusiu kvėpavimo takų rezistentiškumu, išmatuotu forsuito iškvėpimo tūrio per 1 sekundę (FEV₁) rodikliu ir forsuito iškvėpimo greičio (angl. *forced expiratory flow*, FEF) 25-75 % plaučių tūrio iškvėpimo rodikliu (FEF₂₅₋₇₅ %). Skiriant ne terapines vienkartinės dozės (> 10 mg), nustatyta nežymi sumažėjusio FEV₁ rodmens tendencija. Kartotinių siponimodo dozių vartojimas buvo susijęs su menkais ar vidutiniais FEV₁ ir FEF₂₅₋₇₅ % rodmenų pokyčiais, kurie nepriklausė nuo vaistinio preparato dozės ar nuo paros laiko bei kurie nebuvo susiję su kokiais nors klinikiniais padidėjusio kvėpavimo takų rezistentiškumo požymiais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Siponimodo veiksmingumas buvo ištirtas atlikus III fazės klinikinį tyrimą, kurio metu buvo vertinamas kartą per parą vartojamų 2 mg vaistinio preparato dozių poveikis APIS sergantiems pacientams.

Tyrimas A2304 (EXPAND) APIS sergantiems pacientams

Pagrindinės dalies tyrimas A2304 buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas, nuo įvykio ir stebėjimo trukmės priklausomas, III fazės tyrimas, kuriame dalyvavo APIS sergantys pacientai, kuriems buvo dokumentuotas ligos progresavimas per paskutiniuosius 2 metus, nepasireiškiant ligos recidyvams ar nepriklausomai nuo recidyvų. Prieš įtraukiant į tyrimą per paskutiniuosius 3 mėnesius pacientams turėjo nebūti ligos recidyvų, o įtraukimo į tyrimą metu būklės įvertinimas pagal Išplėstinės negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale – EDSS*) buvo nuo 3,0 iki 6,5 balo. Tyrimo pradžioje būklės įvertinimo pagal EDSS skalę mediana buvo 6,0 balo. Į tyrimą nebuvo įtraukiami vyresni kaip 61 metų pacientai. Vertinant ligos aktyvumą, būdingi uždegiminio APIS aktyvumo požymiai gali būti susiję su ligos recidyvais arba pakitimais vaizdinimo tyrimuose (t. y., gadolinį (Gd) kaupiančios pažaidos T1 režime arba aktyvios [naujai atsiradusios ar padidėjusios] pažaidos T2 režime).

Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems kartą per parą buvo paskirta 2 mg siponimodo dozė arba placebo. Klinikinis būklės įvertinimas buvo atliekamas atrankos vizito metu, vėliau kas 3 mėnesius ir ligos recidyvo metu. MRT tyrimai buvo atliekami atrankos vizito metu ir vėliau kas 12 mėnesių.

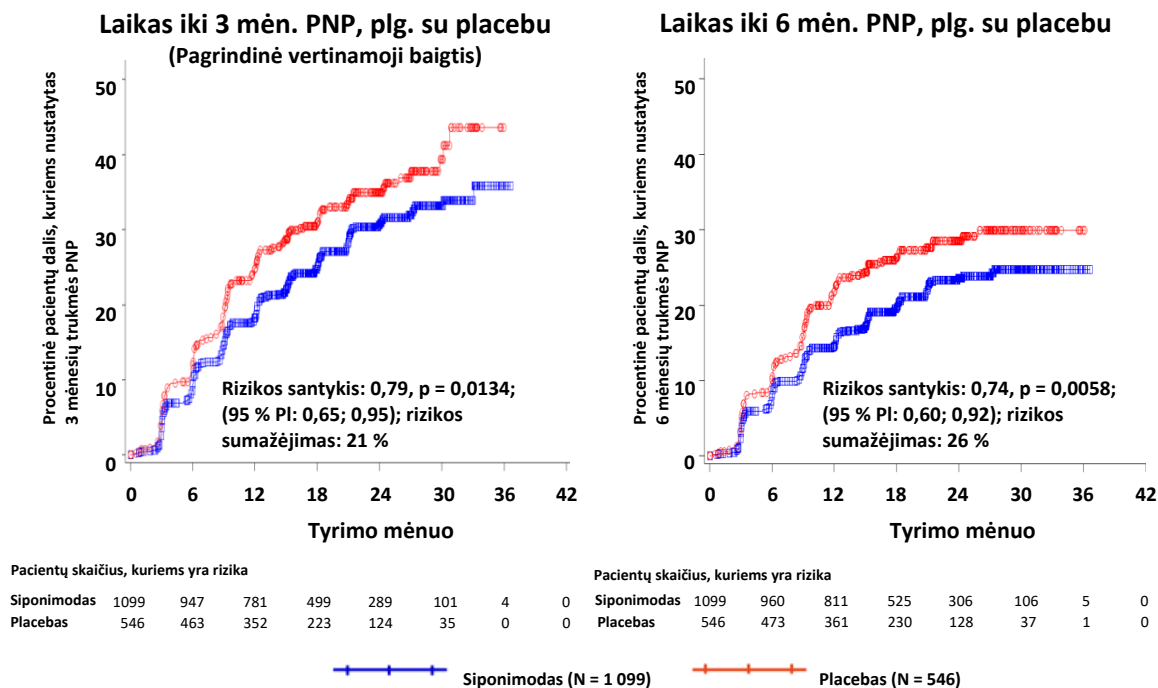
Pagrindinė (pirminė) tyrimo vertinamoji baigtis buvo laikas iki 3 mėnesių trukmės patvirtinto negalios progresavimo (PNP) nustatymo, kuris patvirtinamas, kai EDSS įvertinimas padidėja bent 1 balu nuo pradinės reikšmės (arba padidėja 0,5 balo pacientams, kurių pradinis EDSS įvertinimas yra 5,5 balo ir daugiau) ir toks išlieka 3 mėnesius. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki 3 mėnesių trukmės patvirtinto būklės pablogėjimo bent 20 % nuo pradinės reikšmės, vertinant 25 pėdų ėjimo laiko mėginį (angl. *timed 25-foot walk test – T25W*), ir T2 pažaidų tūrio pokytis nuo pradinių reikšmių. Papildomos antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki 6 mėnesių trukmės PNP, procentinis galvos smegenų tūrio pokytis ir uždegiminės ligos aktyvumo rodmenys (recidyvų dažnis per metus [angl. *annualised relapse rate – ARR*], MRT pažaidos). Žvalgomoji vertinamoji baigtis buvo pažinimo funkcijų apdorojimo greičio rodmens įvertinimo balo pokytis atliekant Simbolių ir skaičių pakeitimo testą (angl. *Symbol Digit Modality Test*).

Tyrimo trukmė skirtingiems pacientams buvo įvairi (tyrimo trukmės mediana buvo 21 mėnuo, trukmė svyravo nuo 1 dienos iki 37 mėnesių).

Į tyrimą atsitiktine tvarka buvo įtrauktas 1 651 pacientas. Pacientams buvo paskirta 2 mg siponimodo dozė (N = 1 105) arba placebo (N = 546). 82 % siponimodo vartojusių pacientų ir 78 % placebo grupės pacientų baigė dalyvavimą šiame tyrime. Pacientų amžiaus mediana buvo 49 metai, ligos trukmės mediana buvo 16 metų, o EDSS skalės įvertinimo mediana tyrimo pradžioje buvo 6,0 balo. 64 % pacientų per paskutiniuosius 2 metus iki įtraukimo į tyrimą nebuvo nustatyta ligos recidyvų, o 76 % pacientų nebuvo nustatyta gadolinį (Gd) kaupiančių pažaidų pradiname MRT tyrime. 78 % pacientų anksčiau buvo skirtas gydymas nuo IS.

Buvo nustatyta, kad laikas iki 3 mėnesių trukmės ir 6 mėnesių trukmės PNP nustatymo pradžios buvo reikšmingai vėlesnis siponimodo vartojusiųjų grupėje, o 3 mėnesių trukmės PNP rodmens rizikos sumažėjimas buvo 21 %, lyginant su placebo poveikiu (rizikos santykis [RS] 0,79, $p = 0,0134$), bei 6 mėnesių trukmės PNP rodmens rizikos sumažėjimas buvo 26 %, lyginant su placebo poveikiu (RS 0,74, $p = 0,0058$).

1 pav. Pacientams nustatytas 3 mėnesių trukmės ir 6 mėnesių trukmės PNP rodmuo EDSS skalėje – *Kaplan-Meier* kreivės (visos analizės grupėje; A2304 tyrimo duomenys)



3 lentelė Klinikiniai ir MRT rezultatai (A2304 tyrimo duomenys)

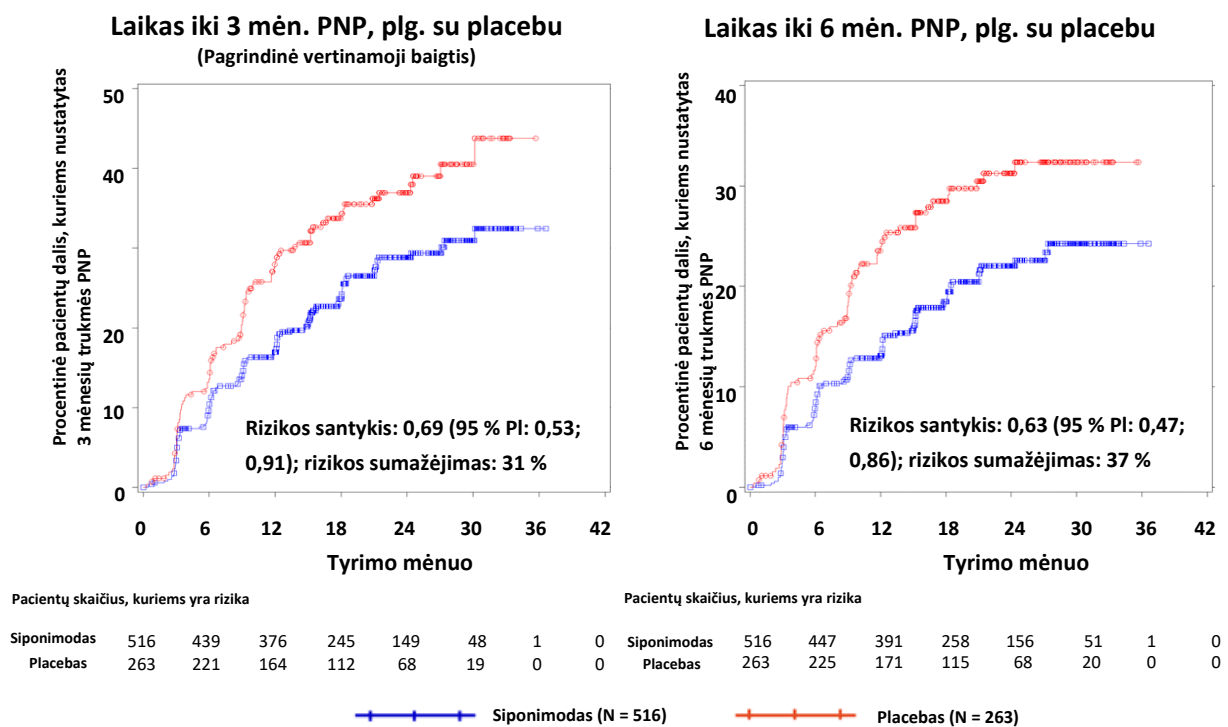
Vertinamosios baigtys	A2304 (EXPAND)	
	2 mg siponimodo (n = 1 099)	Placebas (n = 546)
Klinikinės vertinamosios baigtys		
Pagrindinė (pirminė) vertinamoji baigtis Pacientų dalis, kuriems nustatytas 3 mėnesių trukmės patvirtintas negalios progresavimas (pagrindinė vertinamoji baigtis)	26,3 %	31,7 %
Rizikos sumažėjimas ¹	21 % (p = 0,0134)	
Pacientų dalis, kuriems nustatytas 3 mėnesių trukmės 20 % padidėjęs 25 pėdų ėjimo laiko mėginio įvertinimas	39,7 %	41,4 %
Rizikos sumažėjimas ¹	6 % (p = 0,4398)	
Pacientų dalis, kuriems nustatytas 6 mėnesių trukmės patvirtintas negalios progresavimas	19,9 %	25,5 %
Rizikos sumažėjimas ¹	26 % [(p = 0,0058)] ⁶	
Recidyvų dažnis per metus (ARR)	0,071	0,152
Dažnio sumažėjimas ²	55 % [(p < 0,0001)] ⁶	
MRT vertinamosios baigtys		
T2 pažaidų tūrio pokytis nuo pradinių reikšmių (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
T2 pažaidų tūrio pokyčio skirtumas	-695 mm ³ (p < 0,0001) ⁷	
Procentinis galvos smegenų tūrio pokytis nuo pradinių reikšmių (95 % PI) ³	-0,497 %	-0,649 %
Procentinio galvos smegenų tūrio pokyčio skirtumas	0,152 % [(p = 0,0002)] ⁶	
Vidutinis kumuliacinis Gd kaupiančių T1 režime nustatomų pažaidų skaičius (95 % PI) ⁴	0,081	0,596
Dažnio sumažėjimas	86 % [(p < 0,0001)] ⁶	
Pacientų dalis, kuriems Simbolių ir skaičių pakeitimo testo (angl. <i>Symbol Digit Modality Test</i>) įvertinimas pablogėjo 4 balais ⁵	16,0 %	20,9 %
Rizikos sumažėjimas ¹	25 % [(p = 0,0163)] ⁶	
¹ Pagal laiko iki progresavimo <i>Cox</i> modeliavimą. ² Pagal pasikartojančių įvykių modelį. ³ Vidutiniai dydžiai per 12 mėnesių ir 24 mėnesius. ⁴ Iki 24-ojo mėnesio. ⁵ Patvirtintas po 6 mėnesių. ⁶ [Vertinamųjų baigčių nominalioji <i>p</i> reikšmė, kai nebuvo įtraukta hierarchinio pobūdžio analizė ir duomenys nebuvo koreguojami pagal daugialypius rodmenis]. ⁷ Ne patvirtinamoji <i>p</i> reikšmė; hierarchinio pobūdžio analizės procedūros nutrauktos prieš pasiekiant vertinamąją baigtį.		

Tyrimo rezultatai parodė kintamą, tačiau nuoseklų rizikos sumažėjimą vertinant laiką iki 3 mėnesių trukmės ir 6 mėnesių trukmės PNP rodmenys siponimodo vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, analizuojant pacientų pogrupius, sudarytus pagal lytį, amžių, iki tyrimo pradžios buvusį ligos recidyvų aktyvumą, pradinius ligos aktyvumo požymius MRT, ligos trukmę ir negalios laipsnį tyrimo pradžioje.

Analizuojant pacientų pogrupį (n = 779), kuriems buvo nustatyta aktyvi liga (apibrėžiama kaip pasireiškęs ligos recidyvas per paskutiniuosius 2 metus iki įtraukimo į tyrimą ir [arba] tyrimo pradžioje nustatytos Gd kaupiančios pažaidos T1 režime), jų pradinės ypatybės buvo panašios į bendrosios tyrimo populiacijos ypatybes. Pacientų amžiaus mediana buvo 47 metai, ligos trukmės mediana buvo 15 metų, o EDSS skalės įvertinimo mediana tyrimo pradžioje buvo 6,0 balo.

Nustatyta, kad laikas iki 3 mėnesių trukmės ir 6 mėnesių trukmės PNP nustatymo pradžios buvo reikšmingai vėlesnis siponimodo vartojusių pacientų, kuriems nustatyta aktyvi liga, grupėje; šis laikas buvo atitinkamai 31 % vėlesnis nei placebo grupėje (rizikos santykis [RS] 0,69; 95 % PI: 0,53; 0,91) ir 37 % vėlesnis nei placebo grupėje (RS 0,63; 95 % PI: 0,47; 0,86). Recidyvų dažnis per metus (*ARR* rodmuo; analizuojant patvirtintus recidyvus) sumažėjo 46 % (*ARR* santykis 0,54; 95 % PI: 0,39; 0,77), lyginant su placebo poveikiu. Kumuliacinio Gd kaupiančių T1 režime nustatomų pažaidų skaičiaus santykinis dažnio sumažėjimas per 24 mėnesius buvo 85 % (dažnio santykis 0,155; 95 % PI: 0,104; 0,231), lyginant su placebo poveikiu. T2 pažaidų tūrio pokyčio skirtumas bei procentinio galvos smegenų tūrio pokyčio skirtumas (vidutiniškai per 12 mėnesių ir 24 mėnesius), lyginant su placebo poveikiu, buvo atitinkamai -1 163 mm³ (95 % PI: -1 484; -843 mm³) ir 0,141 % (95 % PI: 0,020; 0,261 %).

2 pav. Pacientams nustatytas 3 mėnesių trukmės ir 6 mėnesių trukmės PNP rodmuo EDSS skalėje – Kaplan-Meier kreivės (pacientų, sergančių aktyvia APIS, pogrupis; visos analizės grupė; A2304 tyrimo duomenys)



Pacientų pogrupyje (n = 827), kuriems nebuvo nustatyta ligos aktyvumo požymių ir simptomų (apibrėžiama kaip per paskutiniuosius 2 metus iki įtraukimo į tyrimą nepasireiškė ligos recidyvų ir tyrimo pradžioje nenustatyta Gd kaupiančių pažaidų T1 režime), poveikis 3 mėnesių trukmės ir 6 mėnesių trukmės PNP rodmeniui buvo mažas (rizikos sumažėjimas buvo atitinkamai 7 % ir 13 %).

Atlikus A2304 (EXPAND) tyrimo duomenų *post-hoc* analizę nustatyta, kad vartojant siponimodo sulėtėjo ligos progresavimas iki EDSS skalės įvertinimo $\geq 7,0$ balo (t. y. judėjimo neįgaliojo vežimėlyje, ir toks poveikis išliko iki tyrimo pabaigos), o rizikos sumažėjimas siekė 38 % (pagal *Cox* modelį apskaičiuotas RS 0,62; 95 % PI: 0,41; 0,92). Pagal *Kaplan-Meier* apskaičiuota procentinė pacientų dalis, kurių būklė po 24 mėnesių progresavo iki EDSS skalės įvertinimo $\geq 7,0$ balo, buvo 6,97 % siponimodo vartojusiųjų grupėje ir 8,72 % placebo grupėje. Pacientų, kurie sirgo aktyvia APIS, pogrupyje rizikos sumažėjimas buvo 51 % (RS 0,49; 95 % PI: 0,27; 0,90), o pagal *Kaplan-Meier* apskaičiuota procentinė pacientų dalis po 24 mėnesių buvo 6,51 % siponimodo vartojusiųjų grupėje ir 8,69 % placebo grupėje. Kadangi šie rezultatai buvo tik žvalgomieji, juos reikėtų interpretuoti atsargiai.

Po A2304 tyrimo pagrindinės dalies (PD) vėliau buvo atlikta vienos šakos atviro tyrimo tęstinė dalis (TD). TD tikslas buvo tik žvalgomasis, siekiant įvertinti ilgalaikį siponimodo efektyvumą ir saugumą dar iki 7 papildomų gydymo metų. Iš viso atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacientų dalyvavo 68 % ($n = 1\,120$), o baigė A2304 tyrimo TD 29 % ($n = 485$). Pagal *Kaplan–Meier* apskaičiuota procentinė pacientų dalis, kuriems nustatytas 6 mėnesių trukmės PNP po 108 mėnesių buvo 64,7 % nuolatinio gydymo siponimodu grupėje ir 68,4 % toje grupėje, kai placebo buvo pakeistas į gydymą siponimodu po TD. Pacientų, kurie sirgo aktyvia APIS, pagal *Kaplan–Meier* apskaičiuota procentinė dalis, kuriems nustatytas 6 mėnesių trukmės PNP po 108 mėnesių, buvo 62,9 % nuolatinio gydymo siponimodu grupėje ir 68,1 % toje grupėje, kai placebo buvo pakeistas į gydymą siponimodu po TD.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti siponimodo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant išsėtinę sklerozę (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Laikas ($T_{\max}$) iki pasiekiamo didžiausioji koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) po kartotinių geriamųjų siponimodo dozių vartojimo yra apytikriai 4 valandos (svyravimo ribos: nuo 2 iki 12 valandų). Siponimodas absorbuojamas ekstensyviai (≥ 70 %, remiantis radioaktyviuoju izotopu žymėtos medžiagos kiekiu, pašalinamo su šlapimu, ir metabolitų kiekio išmatose skaičiavimu, ekstrapoliuojant iki begalybės). Absoliutusias per burną pavartoto siponimodo biologinis prieinamumas yra maždaug 84 %. Skiriant 2 mg siponimodo dozę kartą per parą 10 dienų, 10-ąją dieną nustatytas vidutinis $C_{\max}$ rodmuo buvo 30,4 ng/ml, o vidutinis AUC_{tau} rodmuo buvo 558 h*ng/ml. Skiriant kartotines siponimodo dozes kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija susidarė po apytikriai 6 dienų.

Nepaisant $T_{\max}$ rodmens pailgėjimo iki 8 valandų po vienkartinės dozės pavartojimo, maisto vartojimas neturėjo įtakos sisteminei siponimodo ekspozicijai ($C_{\max}$ ir AUC rodmenims), todėl siponimodo galima vartoti nepriklausomai nuo valgio (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Siponimodas pasiskirsto organizmo audiniuose, o vidutinis pasiskirstymo tūris yra 124 litrai. Žmogaus plazmoje aptinkama siponimodo frakcija sudaro 68 %. Siponimodas lengvai praeina per hematoencefalinį barjerą. Siponimodo jungimosi prie plazmos baltymų rodmuo yra $> 99,9$ % sveikiems savanoriams asmenims ir pacientams, kurių kepenų ar inkstų funkcija sutrikusi.

Biotransformacija

Siponimodas ekstensyviai metabolizuojamas, daugiausia veikiant polimorfinio CYP2C9 izofermentams (79,5 % rodmuo ekstensyviai metabolizuojantiems asmenims, turintiems CYP2C9*1*1 genotipą), o bendra jo įtaka siponimodo eliminacijai priklauso nuo jo genotipo ir fermentų aktyvumo. Likusi siponimodo eliminacija siejama su įvairiais kitais citochromais, įskaitant CYP3A4 (6,4 %), kurie laikomi mažareikšmiais asmenims, turintiems bet kurį CYP2C9 genotipą.

Nesitikima, kad svarbiausių metabolitų M3 ir M17 farmakologinis poveikis žmonėms prisidėtų prie klinikinio siponimodo poveikio ir saugumo savybių.

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad skiriant terapinę 2 mg dozę kartą per parą siponimodas bei svarbiausieji jo sisteminio poveikio metabolitai M3 ir M17 neturi jokios kliniškai reikšmingos įtakos vaistinių preparatų sąveikai, kurią lemty visi tirti CYP izofermentai ir nešikliai; todėl klinikinį tyrimų atlikti nereikia.

Eliminacija

IS sergantiems pacientams nustatytas tariamasis sisteminis klirensas (CL/F) buvo 3,11 l/val. Tariamasis siponimodo pusinės eliminacijos laikotarpis yra maždaug 30 valandų.

Iš sisteminės kraujotakos siponimodas eliminuojamas daugiausia vykstant jo metabolizmui ir vėliau ekskrecijai su tulžimi bei išmatomis. Šlapime nepakitusio siponimodo nebuvo nustatyta.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika (VTS)

Buvo pastebėtas vidutinio stiprumo CYP2C9 inhibitorių poveikis siponimodo ekspozicijai ir prognozuota, kad vartojant palaikomąją dozę AUC rodmuo gali padidėti iki 2 kartų, o C_{max} – iki 1,6 karto, nepriklausomai nuo CYP2C9 genotipo. Tarpusavio sąveikos su stipriais CYP2C9 inhibitoriais (VTS) prognozės parodė, kad ekspozicija gali padidėti maždaug 4 kartus, palyginus su CYP2C9*1*1 genotipu. Todėl kartu vartoti vidutinio stiprumo ar stiprius CYP2C9 inhibitorius nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Sveikiems savanoriams asmenims su CYP3C9*1*3 genotipu vartojant 500 mg klaritromicino (stipraus CYP3A4 inhibitoriaus) dozę per parą bei nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai ir kartu paskyrus vienkartinę 0,25 mg siponimodo dozę, siponimodo AUC rodmuo padidėjo 1,09 karto, tačiau šis padidėjimas nebuvo kliniškai reikšmingas.

Tiesinis pobūdis

Vartojant kartotines nuo 0,3 mg iki 20 mg vaistinio preparato dozes kartą per parą, didinant dozę siponimodo koncentracija didėja proporcingai.

Vaistinio preparato skiriant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama po apytikriai 6 dienų, o pusiausvyrinės koncentracijos yra apytikriai 2-3 kartus didesnės nei po pradinės dozės susidarančios koncentracijos. Naudojama dozės titravimo schema norint pasiekti klinikinę terapinę 2 mg siponimodo dozę po 6 dienų ir dar 4 dienų reikia norint pasiekti pusiausvyrinę koncentraciją plazmoje.

Specifinių grupių savybės arba ypatingos populiacijos

CYP2C9 genotipas

CYP2C9 genotipas turi įtakos siponimodo CL/F rodmeniui. Dviejų populiacijos farmakokinetikos analizių duomenys rodo, kad CYP2C9*1*1 ir *1*2 genotipų asmenims nustatomas ekstensyvus metabolizmas, *2*2 ir *1*3 genotipų asmenims nustatomas vidutinis metabolizmas, o *2*3 ir *3*3 genotipų asmenims nustatomas prastas metabolizmas. Lyginant su CYP2C9*1*1 genotipo asmenimis, tiems asmenims, kuriems nustatomi CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 ir *3*3 genotipai, CL/F rodmens reikšmės yra atitinkamai 20 %, 35-38 %, 45-48 % ir 74 % mažesnės. Todėl siponimodo ekspozicija yra atitinkamai maždaug 25 %, 61 %, 91 % ir 284 % didesnė tiems asmenims, kuriems nustatomi CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 ir *3*3 genotipai, lyginant su *1*1 genotipo asmenimis (žr. 4 lentelę) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Yra ir kitų rečiau pasitaikančių CYP2C9 polimorfizmų. Tokiems asmenims siponimodo farmakokinetika nebuvo įvertinta. Kai kurie polimorfizmai, tokie kaip *5, *6, *8 ir *11, yra susiję su fermento funkcijos sumažėjimu ar išnykimu. Apskaičiuota, kad CYP2C9 *5, *6, *8 ir *11 alelių bendras dažnis yra maždaug 10 % populiacijose, turinčiose afrikiečių protėvius, 2 % - lotynų/ispánų ir < 0,4 % - kaukaziečių ir azijiečių populiacijose.

4 lentelė. CYP2C9 genotipo įtaka siponimodo CL/F rodmeniui ir sisteminei ekspozicijai

CYP2C9 genotipas	Dažnis baltaodžių tarpe	Apskaičiuotasis CL/F rodmuo (l/val.)	% CL/F dalis, lyginant su CYP2C9*1*1	% ekspozicijos padidėjimas, lyginant su CYP2C9*1*1
Ekstensyvus metabolizmas				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Vidutinis metabolizmas				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Prastas metabolizmas				
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

Senyvi asmenys

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems) dozės koreguoti nereikia. Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta nė vieno vyresnio kaip 61 metų paciento. Senyviems pacientams siponimodą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Lytis

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad atsižvelgiant į lytį dozės koreguoti nereikia.

Rasė ir etninė grupė

Farmakokinetikos rodikliai po vienkartinės dozės vartojimo japonams ir europidams sveikiems savanoriams asmenims nesiskyrė, o tai rodo, kad etninė grupė neturi įtakos siponimodo farmakokinetikai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, siponimodo dozės koreguoti nereikia. Vidutiniai siponimodo pusinės eliminacijos laikotarpio ir C_{max} (bendrojo ir nesusijungusio) rodmenys buvo panašūs pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir sveikiems tiriamiesiems asmenims. Bendrojo ir nesusijungusio preparato AUC rodmenys buvo tik nežymiai didesni (23-33 %), lyginant su sveikais tiriamaisiais asmenimis. Galutinės inkstų ligos stadijos ar būklės, kai atliekamos hemodializės procedūros, įtaka siponimodo farmakokinetikai neiširta. Kadangi didelė siponimodo dalis susijungia su plazmos baltymais (> 99,9 %), nesitikima, kad hemodializė galėtų pakeisti bendrojo ir nesusijungusio siponimodo koncentracijas, todėl remiantis šiomis aplinkybėmis nemanoma, kad reikėtų koreguoti vaistinio preparato dozę.

Sutrikusi kepenų funkcija

Siponimodo negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, siponimodo dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, pavartojus vienkartinę tiriamąją 0,25 mg dozę, nesusijungusio siponimodo farmakokinetikos AUC rodmuo buvo atitinkamai 15 % ir 50 % didesnis, lyginant su sveikais tiriamaisiais asmenimis. Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, vidutinis siponimodo pusinės eliminacijos laikotarpis nepakito.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su pelėmis, žiurkėmis ir beždžionėmis metu nustatyta, kad siponimodas reikšmingai pažeidė limfinę sistemą (sukėlė limfopeniją, limfmazgių atrofiją ir susilpnino antikūnų atsaką), ir tai atitinka pagrindinį farmakologinį vaistinio preparato poveikį S1F1 receptoriams (žr. 5.1 skyrių).

Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, dozės pasirinkimą ribojantis toksinis poveikis buvo toks: nefrotoksinis poveikis pelėms, kūno svorio didėjimas žiurkėms bei nepageidaujami CNS ir virškinimo trakto sutrikimai beždžionėms. Svarbiausi vaistinio preparato toksiškai veikiami organai, nustatyti graužikams, buvo plaučiai, kepenys, skydliaukė, inkstai ir gimda bei makštis. Tyrimų su beždžionėmis metu papildomai nustatytas poveikis raumenims ir odai. Šis toksinis poveikis pasireiškėdavo tuomet, kai sisteminė siponimodo ekspozicija buvo daugiau kaip 30 kartų didesnė nei pagal AUC rodmenį nustatyta ekspozicija žmonėms, susidaranti vartojant palaikomąją 2 mg paros dozę.

Nustatyta, kad siponimodas nesukelia jokio fototoksinio poveikio, neturi priklausomybę sukeliančių savybių bei nėra genotoksiškas *in vitro* ir *in vivo*.

Kancerogeninis poveikis

Kancerogeninio poveikio tyrimų metu nustatyta, kad siponimodas pelėms sukėlė limfomų, hemangiomų ir hemangiosarkomų atvejų, tuo tarpu žiurkių patinams buvo nustatyta skydliaukės folikulinės adenomos ir karcinomos atvejų. Šie navikai buvo įvertinti kaip specifiški pelėms arba siejami su metaboline kepenų adaptacija ypatingai jautrioms žiurkių rūšims, ir šių duomenų reikšmė žmonėms abejotina.

Toksinis poveikis vaisingumui ir reprodukcijai

Nebuvo nustatyta siponimodo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui, tiriant didžiausias dozes, kurios atitinka maždaug 19 kartų didesnes saugaus poveikio ribas, apskaičiuotas pagal sisteminės ekspozicijos žmonėms (AUC) rodmenį, vartojant 2 mg paros dozę.

Nustatyta, kad siponimodo veikiami receptoriai (sfingozino-1-fosfato receptoriai) svarbūs kraujagyslių formavimuisi embriogenezės metu.

Su žiurkėmis ir triušiais atliktų poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų duomenys rodo, kad siponimodas sukėlė toksinį poveikį embrionams, kai nebuvo nustatyta toksinio poveikio patelėms. Abiejų rūšių gyvūnams nustatytas padidėjęs prenatalinio mirtingumo dažnis. Žiurkėms nustatytas didesnis skaičius vaisių su išoriniais, skeleto ir vidaus organų apsigimimais (pvz., gomurio nesuaugimas ir deformuoti raktikauliai, kardiomegalija bei edema), tuo tarpu triušiams daugiausia pastebėta vaisių su skeleto ir vidaus organų apsigimimais.

Su žiurkėmis atlikto poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo duomenimis, nustatytas didesnis žūčių skaičius (negyvagimių ar jauniklių žūčių iki 4-osios postnatalinės dienos) bei daugiau apsigimusių jauniklių (vyriškosios lyties jauniklių su urogenitalinės sistemos apsigimimais ir [arba] sumažėjusių tarpų tarp anogenitalinių angų; abiejų lyčių jauniklių su edema, patinusia minkšta kaukole ar sulenktomis užpakalinėmis galūnėmis).

Ekspozicijos rodmenys (AUC), kai dar nepasireiškėdavo nepageidaujamas poveikis (angl. *no-observed-adverse-effect levels (NOAELs)*) embrionams ir vaisiams (žiurkėms ir triušiams) bei prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi (žiurkėms) buvo mažesni nei žmonėms susidaranti sisteminė ekspozicija (pagal AUC rodmenį), vartojant 2 mg paros dozę; todėl jokių saugių vaistinio preparato vartojimo ribų nustatyti negalima.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Glicerolio dibehenatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangalas

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Talkas
Sojų lecitinas
Ksantano lipai

Mayzent 1 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Glicerolio dibehenatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangalas

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Talkas
Sojų lecitinas
Ksantano lipai

Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Glicerolio dibehenatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės dangalas

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Talkas
Sojų lecitinas
Ksantano lipai

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

Titravimo pakuotė, kurioje yra 12 plėvele dengtų tablečių PA/Al/PVC/Al lizdinėje plokštelėje dėkle.
Pakuotės, kuriose yra 84 arba 120 plėvele dengtų tablečių PA/Al/PVC/Al lizdinėse plokštelėse.

Mayzent 1 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotės, kuriose yra 28 arba 98 plėvele dengtos tabletės PA/Al/PVC/Al lizdinėse plokštelėse.

Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotės, kuriose yra 14, 28 arba 98 plėvele dengtos tabletės PA/Al/PVC/Al lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/19/1414/001

EU/1/19/1414/002

EU/1/19/1414/004

Mayzent 1 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/19/1414/007

EU/1/19/1414/008

Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/19/1414/003

EU/1/19/1414/005

EU/1/19/1414/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. sausio 13 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2024 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš tiekiant Mayzent į rinką kiekvienoje šalyje narėje Registruotojas privalo suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką bus tiekiamas Mayzent, visi Mayzent galintys išrašyti gydytojai būtų aprūpinti atnaujinta Gydytojo mokomąja pakuote, kurią sudarys:

- Preparato charakteristikų santrauka;
- Gydytojo žymimas kontrolinis sąrašas, kurį reikia apsvarstyti prieš išrašant Mayzent;
- Vadovas pacientui ir globėjui, kurį reikia pateikti visiems pacientams;
- Nėštumo priminimo kortelė, kurią reikia pateikti vaisingoms moterims.

Gydytojo žymimas kontrolinis sąrašas

Gydytojo žymimame kontroliniame sąrašas turi būti tokia toliau nurodyta svarbiausia informacija.

- Galima įtaka ilgalaikiam saugumui pacientams, kurių CYP2C9 metabolizmas prastas
 - Prieš pradedant skirti gydymą pacientams reikia ištirti CYP2C9 genotipą ir nustatyti palaikomąją siponimodo dozę. Tuo tikslu reikia ištirti DNR, gautą iš kraujo ar seilių (paimtų skruosto gleivinės šepetėlinės biopsijos būdu) mėginio. Tyrimo metu nustatomi du CYP2C9 alelių variantai: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C > T) ir CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A > C). Abiem jiems būdingas vieno nukleotido polimorfizmas. Genotipas gali būti nustatomas naudojant *Sanger* sekoskaitos metodą arba polimerazės grandininę reakciją (PGR) pagrįstą tyrimo metodą. Jei reikia daugiau informacijos, prašome kreiptis į vietinę laboratoriją.
 - Siponimodo negalima skirti pacientams, kuriems nustatomas homozigotinis CYP2C9*3*3 genotipas.
 - Pacientams, kuriems nustatomas CYP2C9*2*3 arba *1*3 genotipas, reikia paskirti palaikomąją 1 mg dozę.
- Bradiaritmija (įskaitant širdies laidumo sutrikimą) gydymo pradžioje
 - Gydymą reikia pradėti nuo laipsniško dozės parinkimo („titravimo“) pakuotės, o „titravimo“ laikotarpis trunka 5 dienas. Gydymą reikia pradėti skiriant 0,25 mg dozę 1-ąją dieną, vėliau ją didinant iki palaikomosios 2 mg arba 1 mg dozės (priklausomai nuo CYP2C9 metabolizmo pobūdžio), kuri skiriama nuo 6-osios dienos.
 - Jeigu per pirmąsias 6 gydymo dienas praleidžiama bent vienos dienos „titruojamoji“ dozė, gydymą reikia pradėti iš naujo imant naują „titravimo“ pakuotę.
 - Jeigu gydymas palaikomosiomis dozėmis buvo nutrauktas neskiriant 4 ar daugiau paros dozių paciliui, gydymą reikia vėl pradėti iš naujo imant naują „titravimo“ pakuotę.
 - Paciento būklės stebėjimo nurodymai pradedant gydymą
Prieš pradedant gydymą:
 - prieš pirmosios siponimodo dozės skyrimą reikia užregistruoti gyvybinius rodiklius ir pradinę EKG pacientams, kuriems nustatyta sinusinė bradikardija (širdies susitraukimų dažnis [ŠSD] < 55 kartai per minutę), kuriems anksčiau buvo pirmojo ar antrojo laipsnių [*Mobitz* 1-ojo tipo] AV blokada arba kuriems anksčiau pasireiškė miokardo infarktas ar širdies nepakankamumas (I arba II funkcinės klasės pagal NYHA klasifikaciją).*Iki 6 valandų po pirmosios dozės pavartojimo:*
 - po pirmosios siponimodo dozės pavartojimo reikia 6 valandas stebėti pacientų būklę dėl bradikardijos požymių ir simptomų pasireiškimo, jeigu pacientams nustatyta sinusinė bradikardija (ŠSD < 55 kartai per minutę), anksčiau buvo pirmojo ar antrojo laipsnių [*Mobitz* 1-ojo tipo] AV blokada arba anksčiau pasireiškė miokardo infarktas ar širdies nepakankamumas (I arba II funkcinės klasės pagal NYHA klasifikaciją), o praėjus 6 valandų stebėjimo laikotarpiui pacientams reikia užregistruoti EKG;
 - prireikus siponimodo vartojimo metu sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį galima atstatyti paskyrus parenteriniu būdu vartojamą atropino ar izoprenalino.

Ilgesnis stebėjimo laikotarpis (> 6 valandų po pirmosios dozės pavartojimo):

- jeigu praėjus 6 valandoms po pirmosios vaistinio preparato dozės pavartojimo širdies susitraukimų dažnis yra mažiausias, jį reikia matuoti toliau dar bent 2 valandas, kol širdies susitraukimų dažnis pradeda didėti;
 - širdies susitraukimų dažnį reikia matuoti toliau (mažiausiai per naktį) medicinos įstaigoje, kol simptomai išnyks, tiems pacientams, kuriems prireikė skirti farmakologinių priemonių būklės stebėjimo po pirmosios dozės vartojimo laikotarpiu arba vėl pradėjus vartoti vaistinio preparato po gydymo nutraukimo. Po antrosios siponimodo dozės vartojimo reikia kartoti visus veiksmus, kaip ir pradedant vartoti pirmąją dozę;
 - reikia skirti tinkamų gydymo priemonių ir būklę toliau stebėti, kol simptomai išnyks, jeigu kartu nustatoma toliau išvardytų reiškinių:
 - a. bet kuriuo metu naujai atsiradusi trečiojo laipsnio AV blokada,
 - b. kai po 6 valandų trukmės stebėjimo laikotarpio EKG rodo: naujai atsiradusią antrojo ar didesnio laipsnio AV blokadą arba QTc intervalą ≥ 500 ms.Jeigu prireikia skirti farmakologinių gydymo priemonių, reikia toliau per naktį stebėti paciento būklę ir pakartoti rekomenduojamus 6 valandų būklės stebėjimo laikotarpio veiksmus po antrosios vaistinio preparato dozės pavartojimo.
- Mayzent draudžiama skirti:
 - pacientams, kuriems per pastaruosius 6 mėnesius nustatytas miokardo infarktas, nestabili krūtinės angina, insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), dekompensuotas širdies nepakankamumas (reikalaujantis stacionaraus gydymo) arba Niujorko širdies asociacijos (NYHA) funkcinio pajėgumo III/IV funkcinės klasės širdies nepakankamumas;
 - pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta antrojo laipsnio Mobitz 2-ojo tipo atrioventrikulinė (AV) blokada, trečiojo laipsnio AV blokada, sinoatrialinė širdies blokada arba sinusinio mazgo silpnumo sindromas, ir jeigu pacientui neimplantuotas širdies stimulatorius.
 - Mayzent nerekomenduojama skirti:
 - pacientams, kuriems nustatyta toliau išvardytų būklių. Šiems pacientams gydymo siponimodu skyrimo galimybę reikia svarstyti tik tuomet, jeigu laukiama nauda viršija galimą riziką, taip pat reikia pasikonsultuoti su kardiologu dėl tinkamų būklės stebėjimo priemonių. Pacientų būklę rekomenduojama stebėti mažiausiai per naktį, jei nustatyta:
 - QTc intervalo pailgėjimas > 500 ms;
 - sunki negydoma miego apnėja;
 - anksčiau pasireiškusį simptominių bradikardijų;
 - anksčiau pasireiškusios pasikartojančios sinkopės;
 - nekontroliuojama hipertenzija;
 - gretutinis gydymas Ia klasės (pvz., chinidinu, prokainamidu) ar III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais, kalcio kanalų blokatoriais (pvz., verapamilu, diltiazemu) arba kitais vaistiniais preparatais (pvz., ivabradinu ar digoksinu), kurie, kaip žinoma, mažina širdies susitraukimų dažnį.
 - Infekcijos, įskaitant juostinės pūslelinės (*varicella zoster* viruso [VZV]) infekcijos reaktyvavimosi, kitų virusinių infekcijų reaktyvavimosi, progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) ir kitų retų oportunistinių infekcijų atvejus
 - Siponimodo vartojantiems pacientams yra padidėjusi infekcijų, įskaitant sunkias infekcijas, pasireiškimo rizika.

- Prieš pradėdant gydymą, reikia žinoti neseniai (t. y., paskutiniųjų 6 mėnesių laikotarpiu arba po ankstesniojo gydymo nutraukimo) atlikto bendrojo kraujo tyrimo (BKT) rezultatus. BKT taip pat rekomenduojama tirti praėjus 3-4 mėnesiams nuo gydymo pradžios ir vėliau bent kartą per metus bei pasireiškus infekcijos požymiams. Jeigu pakartotinai tiriant nustatoma, kad absoliutus limfocitų skaičius yra $< 0,2 \times 10^9/l$, vaistinio preparato dozę reikia sumažinti iki 1 mg, kadangi klinikinių tyrimų metu siponimodo dozė būdavo sumažinama, jeigu pacientams absoliutus limfocitų skaičius būdavo $< 0,2 \times 10^9/l$. Jeigu 1 mg siponimodo dozę jau vartojantiems pacientams pakartotinai tiriant nustatoma, kad absoliutus limfocitų skaičius yra $< 0,2 \times 10^9/l$, vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol limfocitų skaičius pasieks $0,6 \times 10^9/l$, o tuomet galima svarstyti gydymo siponimodu pradėjimo iš naujo galimybę.
- Prieš pradėdant gydymą siponimodu reikia iširti antikūnus prieš *varicella zoster* virusą (VZV) tiems pacientams, kuriems gydytojo nebuvo patvirtinti anksčiau persirgti vėjaraupiai arba kuriems nėra dokumentuotas visas skiepų nuo VZV kursas. Jeigu šių antikūnų nenustatoma, pacientus rekomenduojama paskiepyti, o gydymo siponimodu pradžią reikia atidėti 1 mėnesiui, kad pasireikštų visas vakcinacijos poveikis.
- Siponimodo draudžiama skirti pacientams, kuriems nustatytas imunodeficito sindromas.
- Siponimodo draudžiama skirti pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškęsi progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija ar kriptokokų sukeltas meningitas.
- Gydymo siponimodu negalima pradėti skirti pacientams, kuriems yra sunki aktyvios eigos infekcija, kol jie nepasveiks.
- Reikia laikytis atsargumo priemonių, kai kartu skiriamas gydymas priešvėžiniais, imuninę sistemą moduliuojančiais ar ją slopinančiais preparatais (įskaitant kortikosteroidus), kadangi yra adityvaus poveikio imuninei sistemai pasireiškimo rizika.
- Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami praneštų vaistinio preparato paskyrusiam gydytojui apie visus infekcijų požymius ir simptomus, pasireiškusius gydymo siponimodu metu ir iki vieno mėnesio po vaistinio preparato vartojimo pabaigos.
- Gydymo siponimodu metu ir baigus gydymą pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimų infekcijos požymių ir simptomų pasireiškimo:
 - Pacientams, kurių ligos simptomai ir požymiai atitinka encefalito, meningito ar meningoencefalito, gydymą siponimodu reikia laikinai nutraukti, kol nebus atmesta diagnozė; jei infekcijos diagnozė patvirtinama, reikia skirti atitinkamą antiinfekcinį gydymą.
 - *Herpes* virusinės infekcijos atvejai (įskaitant *varicella zoster* viruso sukeltą meningitą ar meningoencefalitą) pasireiškė vartojusiesiems siponimodo bet kuriuo gydymo metu.
 - Siponimodo vartojimo metu buvo nustatyta kriptokokų sukulto meningito (KSM) atvejų.
 - Progresuojančiosios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejų buvo nustatyta vartojant S1F receptorių moduliatorių, įskaitant siponimodo, ir kitų išsėtinės sklerozės gydymo būdų. Gydytojai turi būti budrūs vertindami klinikinius simptomus ar MRT radinius, kurie gali būti būdingi PDL. Pacientams, kuriems įtariamas PDL pasireiškimas, gydymą siponimodu reikia laikinai nutraukti, kol nebus atmesta PDL diagnozė. Patvirtinus PDL diagnozę, gydymą siponimodu būtina visam laikui nutraukti.
 - Buvo gauta pranešimų apie imuniteto atsistatymo uždegiminio sindromo (IRIS) atvejus pacientams, vartojusiems S1P receptorių moduliatorius, įskaitant siponimodo, kuriems išsivystė PDL ir vėliau gydymas buvo nutrauktas. Laikas iki IRIS pasireiškimo pacientams, sergantiems PDL, paprastai buvo nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių po S1P receptorių moduliatoriaus vartojimo nutraukimo. Reikia stebėti pacientus, ar neatsiranda IRIS, o jam atsiradus paskirti tinkamą susijusio uždegiminio atsako gydymą.

- Tinklainės geltonosios dėmės edema
 - Prieš pradėdant skirti gydymą siponimodu bei vėliau reguliariai vaistinio preparato vartojimo metu rekomenduojama ištirti akis tiems pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatytas cukrinis diabetas, uveitas arba kuriems yra gretutinė tinklainės liga;
 - Pacientams rekomenduojama ištirti akis praėjus 3-4 mėnesiams nuo siponimodo vartojimo pradžios;
 - Siponimodo vartojantiems pacientams reikia nurodyti, kad praneštų apie bet kurio metu pasireiškusius regėjimo sutrikimus;
 - Gydymo siponimodu negalima pradėti pacientams, kuriems yra tinklainės geltonosios dėmės edema, kol ji neišnyks.
- Toksinis poveikis reprodukcijai
 - Siponimodo draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos. Moterims reikia paaiškinti dėl galimos rimtos rizikos vaisiui, jeigu siponimodo bus vartojama nėštumo metu arba jeigu pacientė pastos gydymosi šiuo vaistiniu preparatu metu.
 - Prieš pradėdant gydymą vaisingoms moterims, būtina įsitikinti, kad atlikto nėštumo testo rezultatas yra neigiamas ir turi būti kartojamas atitinkamais intervalais.
 - Prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo metu vaisingoms moterims reikia paaiškinti ir priminti apie rimtą siponimodo keliamą riziką vaisiui, kartu joms pateikiant Nėštumui specifinę pacientės priminimo kortelę.
 - Vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę gydymo metu ir dar bent 10 dienų po paskutiniosios siponimodo dozės vartojimo.
 - Siponimodo vartojimą reikia nutraukti likus bent 10 dienų iki planuojamo pastojimo. Nutraukus siponimodo vartojimą dėl nėštumo planavimo, reikia įvertinti ligos aktyvumo atsinaujinimo galimybę.
 - Pacientę reikia konsultuoti, jeigu ji netyčia pastotų.
 - Jeigu moteris pastoja gydymosi metu, siponimodo vartojimą būtina nutraukti. Nėščią moterį reikia informuoti apie gydymo keliamo žalingo poveikio vaisiui riziką, taip pat reikia atlikti tyrimus ultragarsu.
 - Jeigu moteris pastotų gydymo siponimodu metu ar per 10 dienų nuo šio vaistinio preparato vartojimo pabaigos, prašytume apie tai pranešti Novartis bendrovei telefonu [įrašyti telefono numerį] arba interneto svetainėje [įrašyti interneto svetainės adresą], nepriklausomai nuo to, ar buvo stebėta nepageidaujamų išeičių.
 - Novartis bendrovė sukūrė Intensyvaus nėštumo išeičių stebėjimo (angl. *PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM*) programą. Tai yra specialus registras su būklės stebėjimo duomenų rinkimo mechanizmais, kad būtų galima rinkti informaciją apie nėštumo atvejus pacientėms, kurios siponimodo vartojo prieš pat pastojant arba nėštumo metu, o taip pat apie kūdikių išėjus iki 12 mėnesių po gimimo.
- Kiti priminimai
 - Prieš pradėdant skirti gydymą siponimodu pacientams reikia atlikti kepenų funkcijos nustatymo tyrimus. Jeigu gydymo siponimodu metu pacientams atsiranda kepenų disfunkciją rodančių simptomų, reikia ištirti kepenų fermentų aktyvumą. Jeigu patvirtinama reikšminga kepenų pažeida, gydymą reikia nutraukti. Siponimodo draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C* klasės).
 - Gydymo siponimodu metu reikia būti budriems dėl piktybinių odos navikų atsiradimo. Reikia atlikti medicininį odos įvertinimą prieš pradėdant skirti gydymą ir vėliau kas 6-12 mėnesių, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes. Skiriant ilgesnį gydymą, reikia atlikti kruopštų odos įvertinimą. Nustačius įtartinų pažeidimų, pacientą reikia nukreipti dermatologo konsultacijai. Pacientams reikia saugotis saulės spindulių poveikio, jei nesiimama apsauginių priemonių. Šiems pacientams negali būti skiriama fototerapija UV-B spinduliais arba PUVA-fotochemoterapija. Siponimodo draudžiama skirti pacientams, kuriems nustatyta aktyvios eigos piktybinių navikų.

- Jeigu pacientui atsiranda kokių nors netikėtų neurologinių arba psichiatrinių simptomų ar požymių arba jeigu greitai blogėja neurologinė būklė, reikia nedelsiant išsamiai ištirti fizinę ir nervų sistemos būklę bei apsvarstyti MRT tyrimo atlikimo poreikį.
- Reikia laikytis atsargumo priemonių vaistinio preparato skiriant senyviems pacientams, kuriems yra keletas gretutinių ligų arba kuriems yra progresavusi liga ar negalia (dėl galimos didesnės rizikos gydymo pradžioje pasireikšti, pavyzdžiui, infekcijoms ar su bradiaritmija susijusiems reiškiniams).
- Jeigu nutraukiamas gydymas siponimodu, reikia įvertinti didelio ligos aktyvumo atsinaujinimo galimybę.
- Pacientams reikia pateikti vadovą pacientui ir globėjui, o vaisingoms moterims reikia pateikti nėštumo priminimo kortelę.
- Reikia gerai susipažinti su Mayzent informaciniais dokumentais.

Vadovas pacientui ir globėjui

Vadove pacientui ir globėjui turi būti tokia toliau nurodyta svarbiausia informacija.

- Kas yra Mayzent ir kaip jis veikia.
- Kas yra išsėtinė sklerozė.
- Prieš pradėdami vartoti vaisto pacientai turi perskaityti visą pakuotės lapelį ir turi jį pasilikti tam atvejui, jeigu vėl reikėtų perskaityti gydymo metu.
- Nepageidaujamų reakcijų pranešimo svarba.
- Prieš pradėdant gydymą bus ištirtas DNR mėginys, gautas iš kraujo ar seilių (paimtų skruosto gleivinės šepetėlinės biopsijos būdu) mėginio, siekiant nustatyti CYP2C9 genotipą ir siekiant parinkti tinkamą siponimodo dozę. Tam tikrais atvejais dėl specifinio CYP2C9 genotipo nustatymo pacientui negalima skirti gydymo siponimodu.
- Pacientams reikia pasiskiepyti nuo vėjaraupių likus 1 mėnesiui iki gydymo siponimodu pradžios, jeigu pacientas nėra apsaugotas nuo šio viruso sukeltos infekcijos.
- Siponimodo nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga tam tikromis širdies ligomis arba kurie kartu vartoja vaistų, kaip žinoma, mažinančių širdies susitraukimų dažnį. Pacientai turi pasakyti visiems gydytojams, į kuriuos kreipiasi, kad jiems skiriamas gydymas siponimodu.
- Pacientams, kuriems yra tam tikrų širdies sutrikimų, prieš pradėdant skirti gydymą siponimodu reikės užregistruoti EKG. Reikia stebėti pacientų būklę (įskaitant reguliarių EKG registravimą) gydymo įstaigoje 6 valandas po pirmosios siponimodo dozės vartojimo 1-ąją dieną tuomet, jeigu pacientas serga tam tikromis širdies ligomis. Turi būti nurodyta informacija apie tai, kad būklės stebėjimas gali būti pratęstas per naktį tais atvejais, jeigu pacientui per pirmąsias 6 valandas pasireiškia tam tikrų širdies sutrikimo simptomų.
- Pacientai turi nedelsiant pasakyti apie simptomus, rodančius sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį (pavyzdžiui, svaigulį, svaigimą, pykinimą ar stiprų juntamą širdies plakimą), pasireiškusius po pirmosios siponimodo dozės vartojimo ir laipsniško dozės parinkimo („titravimo“) laikotarpiu.
- Prieš pradėdant gydymą pacientai turi pateikti neseniai atlikto bendrojo kraujo tyrimo rezultatus. Taip pat rekomenduojama BKT atlikti praėjus 3-4 mėnesiams nuo gydymo pradžios ir vėliau bent kartą per metus bei pasireiškus infekcijos požymiams.
- Pacientai turi nedelsdami pranešti vaisto paskyrusiam gydytojui apie galimus infekcijos požymius ir simptomus, pasireiškusius gydymo siponimodu metu ir iki vieno mėnesio po vaisto vartojimo pabaigos, įskaitant nurodytus:
 - galvos skausmas, lydimas sustingusio sprando, jautrumas šviesai, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, pykinimas, išbėrimas, juostinė pūslelinė ir (arba) sumišimas arba traukuliai (priepuoliai) (gali būti meningito ir (arba) encefalito simptomai, kuriuos sukelia grybelinė arba virusinė infekcija);

- jei manote, kad Jūsų IS eiga pasunkėjo arba jei pastebėjote kokių nors naujų simptomų gydymo Mayzent metu ar jam pasibaigus, pavyzdžiui, nuotaikos ar elgesio pokyčių, naujai atsiradusį arba stiprėjantį vienos kūno pusės silpnumą, regėjimo pokyčių, sumišimą, atminties sutrikimų arba kalbos ir bendravimo sunkumų. Tai gali būti PDL arba uždegiminės reakcijos (žinomos kaip imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas arba IRIS) simptomai, kurie gali pasireikšti pacientams, sergantiems PDL, kai nustojus vartoti Mayzent, vaistas pašalinamas iš organizmo.
- Pacientai turi nedelsdami pranešti vaisto paskyrusiam gydytojui apie pasireiškusius bet kokius pablogėjusios regos simptomus gydymo siponimodu metu ir iki vieno mėnesio po vaisto vartojimo pabaigos.
- Pacientai turi paskambinti gydytojui, jeigu pamiršo suvartoti vaisto dozę per pirmąsias 6 gydymo dienas arba jeigu pamiršo vartoti vaisto 4 ar daugiau dienų paeiliui po gydymo siponimodu pradžios. Tokiu atveju gydymą reikia pradėti iš naujo imant naują titravimo pakuotę.
- Prieš pradėdant gydymą pacientams reikia atlikti kepenų funkcijos įvertinimo tyrimus; šiuos tyrimus reikia kartoti tuomet, jeigu pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimą rodančių simptomų.
- Pacientai turi pranešti gydytojui apie visus netikėtus neurologinius arba psichiatrinius simptomus ar požymius (pavyzdžiui, staiga prasidėjusį stiprų galvos skausmą, sumišimą, traukulius ir pakitusį regėjimą) arba jeigu greitai blogėja jų neurologinė būklė.
- Dėl galimo teratogeninio siponimodo poveikio rizikos vaisingoms moterims:
 - prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo metu gydytojai turi pasakyti apie siponimodo keliamą rimtą riziką vaisiui ir apie tai, kad vaisto draudžiama vartoti nėštumo metu bei vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingų kontracepcijos priemonių, kartu pateikiant nėštumo priminimo kortelę;
 - prieš pradėdant skirti gydymą siponimodu reikia atlikti nėštumo nustatymo testą ir jo rezultatas turi būti neigiamas; šį testą reikia kartotinai atlikti gydymo metu tinkamais intervalais;
 - reikia naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar bent 10 dienų po vaisto vartojimo pabaigos, siekiant apsisaugoti nuo pastojimo, kadangi vaistas gali kelti žalingo poveikio riziką negimusiam kūdikiui;
 - reikia nedelsiant pranešti vaisto paskyrusiam gydytojui apie nėštumą (neplanuotą ar planuotą), nustatytą gydymo metu ir dar bent per 10 dienų po siponimodo vartojimo pabaigos.
- Pacientus reikia informuoti apie gydymo siponimodu metu kylančią piktybinių odos navikų atsiradimo riziką ir apie būtinybę atlikti medicininių odos įvertinimą prieš skiriant gydymą ir po jo. Pacientus reikia įspėti, kad saugotųsi saulės spindulių poveikio, jei nesimama apsauginių priemonių. Be to, pacientams negali būti skiriama fototerapija UV-B spinduliais arba PUVA-fotochemoterapija. Pacientai turi nedelsdami pranešti gydytojui, jeigu pastebėtų kokių nors odos gumbelių (pvz., šviesių perlo spalvos gumbelių), dėmių ar atvirų per kelias savaites negyjančių žaizdų. Odos vėžio simptomai gali būti tokie: nenormalios odos audinio išaugos ar odos pokyčiai (pvz., neįprastas apgamas), kai laikui bėgant kinta jų spalva, forma ar dydis.
- Po gydymo Mayzent pabaigos pacientai turi nedelsdami pranešti gydytojui, jeigu mano, jog jų patiriami ligos simptomai pablogėjo (pvz., pasireiškė galūnių silpnumas ar regos pokyčiai), arba jeigu pastebi naujų simptomų.
- Kontaktiniai siponimodo paskyrusio gydytojo duomenys.

Nėštumo priminimo kortelė vaisingoms moterims

Nėštumui specifinėje pacientės priminimo kortelėje turi būti tokia toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- Siponimodo draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos.
- Prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo metu gydytojai konsultuos dėl galimo teratogeninio siponimodo poveikio ir kaip sumažinti šią riziką.

- Pacientes gydytojas informuos apie būtinybę naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar bent 10 dienų po vaisto vartojimo pabaigos.
- Prieš pradedant gydymą pacientėms privaloma atlikti nėštumo nustatymo testą ir gydytojas turi patvirtinti, kad testo rezultatas yra neigiamas. Nėštumo nustatymo testą reikia kartotinai atlikti gydymo metu tinkamais intervalais.
- Pacientės privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo siponimodu metu.
- Gydymo metu moterims negalima pastoti. Jeigu moteris pastoja arba ketina pastoti, siponimodo vartojimą reikia nutraukti. Veiksmingas kontracepcijos priemones reikia toliau naudoti dar bent 10 dienų po gydymo siponimodu pabaigos.
- Pacientės turi nedelsdamos pranešti gydytojui, jei mano, kad pastoję. Moteriai pastojus gydytojai ją konsultuos ir stebės dėl nėštumo išeičių.
- Pacientės turi nedelsdamos pranešti gydytojui, jeigu nutraukus siponimodo vartojimą jų išsėtinė sklerozė pablogėtų.
- Nėštumo metu siponimodo vartojusios moterys raginamos prisijungti prie nėštumo išeičių stebėjimo programos (angl. *PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM*), kurios metu stebimos nėštumų baigtys.
- Jeigu moteris pastotų gydymo siponimodu metu ar per 10 dienų nuo šio vaisto vartojimo pabaigos, apie tai reikia nedelsiant pranešti gydytojui arba Novartis bendrovei telefonu [įrašyti telefono numerį] arba interneto svetainėje [įrašyti interneto svetainės adresą], nepriklausomai nuo to, ar buvo stebėta nepageidaujamų išeičių.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės
siponimodum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 0,25 mg siponimodo (fumaro rūgšties pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir sojų lecitino. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Titravimo pakuotė
12 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

Titravimo pakuotė, kurioje yra 12 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Mayzent 0,25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖKLAS, KURIAME YRA LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (titravimo pakuotė, kurioje yra 12 plėvele dengtų tablečių po 0,25 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės
siponimodum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 0,25 mg siponimodo (fumaro rūgšties pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir sojų lecitino. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Titravimo pakuotė
12 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartoti tabletę (-es) kasdien tuo pačiu metu.

Pradžia

Diena 1

Diena 2

Diena 3

Diena 4

Diena 5

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1414/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (pakuotės, kuriose yra 84 ir 120 plėvele dengtų tablečių po 0,25 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės
siponimodum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mayzent 1 mg plėvele dengtos tabletės
siponimodum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 1 mg siponimodo (fumaro rūgšties pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir sojų lecitino. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1414/007

EU/1/19/1414/008

28 plėvele dengtos tabletės

98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Mayzent 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mayzent 1 mg plėvele dengtos tabletės
siponimodum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.
P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės
siponimodum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg siponimodo (fumaro rūgšties pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir sojų lecitino. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

28 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Mayzent 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės
siponimodum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.
P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

Mayzent 1 mg plėvele dengtos tabletės

Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės

siponimodas (*siponimodum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Mayzent ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Mayzent
3. Kaip vartoti Mayzent
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Mayzent
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Mayzent ir kam jis vartojamas

Kas yra Mayzent

Mayzent sudėtyje yra veikliosios medžiagos siponimodo. Siponimodas priklauso vaistų, kurie vadinami sfingozino-1-fosfato (S1F) receptorių modulatoriais, grupei.

Kam Mayzent vartojamas

Mayzent vartojamas antrine progresuojančia išsėtine skleroze (APIS) sergantiems suaugusiems, kuriems nustatyta aktyvi liga, gydyti. Aktyvi APIS liga nustatoma tuomet, kai pacientui vis dar pasireiškia ligos recidyvų arba kai MRT (magnetinės tomografijos tyrimo) rezultatai rodo uždegimo požymius.

Kaip Mayzent veikia

Mayzent padeda apsaugoti centrinę nervų sistemą (CNS) nuo paties organizmo imuninės sistemos atakų. Vaistas taip veikia:

- mažindamas kai kurių baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų) gebėjimą laisvai judėti žmogaus organizme, ir
- apsaugodamas nuo šių ląstelių patekimo į galvos bei nugaros smegenis.

Dėl tokio poveikio sumažėja APIS sukeliamas nervų pažeidimas ir tokiu būdu Mayzent padeda sulėtinti aktyvios ligos keliamus reiškinius (pavyzdžiui, negalios progresavimą, galvos smegenų pažeidimus ir ligos paūmėjimų pasireiškimą).

2. Kas žinotina prieš vartojant Mayzent

Mayzent vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija siponimodui, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jums yra imunodeficito sindromas;
- jeigu Jums kada nors anksčiau buvo nustatyti progresuojančioji daugiažidininė leukoencefalopatija ar kriptokokų sukeltas meningitas;

- jeigu sergate aktyvios eigos vėžiu;
- jeigu Jums yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas;
- jeigu per pastaruosius 6 mėnesius Jūs patyrėte širdies smūgį, nestabilią krūtinės anginą, insultą ar tam tikro tipo širdies nepakankamumo atvejų;
- jeigu Jums nustatytas tam tikro tipo nereguliarus ar sutrikęs širdies susitraukimų ritmas (aritmija) ir Jums nėra implantuotas širdies stimulatorius;
- jeigu atliktų kraujo tyrimų rezultatai rodo, kad dėl tam tikrų Jūsų organizmo ypatybių šis vaistas negali būti tinkamai skaidomas ir todėl Jums negalima šio vaisto vartoti (žr. toliau poskyrį „Tyrimai prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu“);
- jeigu esate nėščia arba esate galinti pastoti moteris ir nenaudojate veiksmingų kontracepcijos priemonių.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju **prieš** pradėdami vartoti Mayzent:

- jeigu Jums yra infekcija arba jeigu Jūsų imuninės sistemos veikla sutrikusi (pavyzdžiui, dėl kitos ligos ar vartojamų vaistų, kurie slopina imuninę sistemą; taip pat žr. poskyrį „Kiti vaistai ir Mayzent“);
- jeigu anksčiau nesirgote vėjaraupiais ir nebuvote nuo jų paskiepyti. Jums gali būti didesnė komplikacijų rizika, jeigu susirgtumėte vėjaraupiais Mayzent vartojimo metu. Prieš pradėdamas Jums skirti gydymą, gydytojas gali norėti Jus paskiepyti nuo vėjaraupių;
- jeigu Jūs planuojate skiepytis kokia nors vakcina. Gydytojas Jus duos tinkamų patarimų (žr. poskyrį „Kiti vaistai ir Mayzent“);
- jeigu Jums anksčiau buvo arba yra regos sutrikimų (ypač geltonosios dėmės edema vadinama būklė) arba akies uždegimas ar infekcija (uveitas). Gydytojas gali Jums paskirti atlikti akių tyrimus prieš Jums pradėdant gydymą ir reguliariai šio vaisto vartojimo metu. Vartojant Mayzent gali pasireikšti tinklainės geltonosios dėmės (akies srities, kuri Jums leidžia aiškiai matyti daiktų formas ir spalvas) patinimas, vadinamoji geltonosios dėmės edema. Jums yra didesnė tikimybė pasireikšti geltonosios dėmės edemai, jeigu šis sutrikimas Jums yra buvęs anksčiau arba jeigu anksčiau sirgote uveitu (akies uždegimu);
- jeigu sergate cukriniu diabetu. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams yra didesnė tikimybė pasireikšti geltonosios dėmės edemai (žr. anksčiau);
- jeigu Jums anksčiau buvo bet kuri iš toliau išvardytų būklių (net ir tais atvejais, kai Jums skiriamas šių būklių gydymas): sunki širdies liga, nereguliarus ar sutrikęs širdies susitraukimų ritmas (aritmija), insultas ar kitos su galvos smegenų kraujotakos sutrikimais susijusios ligos, sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis, alpimas, sutrikęs širdies ritmas (rodo pakitę EKG tyrimo rodmenys);
- jeigu Jums yra sunkus kvėpavimo sutrikimas miego metu (miego apnėja);
- jeigu Jums yra padidėjęs kraujospūdis, kurio negalima tinkamai kontroliuoti vartojant vaistų. Reikia reguliariai matuoti Jūsų kraujospūdį;
- jeigu Jums anksčiau buvo kepenų sutrikimų. Prieš paskirdamas Mayzent gydytojas gali Jums paskirti atlikti kraujo tyrimus ir patikrinti Jūsų kepenų funkciją;
- jeigu galėjote pastoti, kadangi siponimodo vartojimas nėštumo metu gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Prieš Jums paskirdamas gydymą gydytojas paaiškins apie Jums kylančią riziką bei paprašys atlikti nėštumo testą, kad galėtų įsitikinti, jog nesate nėščia. Gydymosi metu ir mažiausiai 10 dienų po gydymo pabaigos privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. poskyrį „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).

Jeigu bet kuri iš šių būklių Jums tinka, **prieš** pradėdami vartoti Mayzent pasakykite apie tai gydytojui.

Mayzent vartojimo metu stebėkite toliau nurodytas būkles

Jeigu Mayzent vartojimo metu Jums pasireikštų kuri nors iš toliau nurodytų būklių, **nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui**, kadangi tai gali lemti sunkius padarinius:

- jeigu sergate infekcine liga. Vartojant Mayzent sumažėja baltųjų ląstelių skaičius Jūsų kraujyje. Baltosios kraujo ląstelės kovoja su infekcijomis, todėl vartodami Mayzent (ir dar iki 3-4 savaičių po šio vaisto vartojimo pabaigos) galite lengviau susirgti infekcinėmis ligomis. Tai gali lemti sunkius padarinius ir net lemti pavojų gyvybei;

- jeigu manote, kad Jūsų išsėtinės sklerozės (IS) eiga pablogėjo arba jeigu pastebite kokių nors naujų ar neįprastų simptomų. Reta galvos smegenų infekcinė liga, vadinama progresuojančiąja daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL), gali sukelti į APIS panašių simptomų. Ši infekcinė liga gali pasireikšti pacientams, kurie vartoja į Mayzent panašių vaistų ir kitų IS gydyti skiriamų vaistų. Jei PDL patvirtinama, gydytojas nutrauks gydymą Mayzent. Kai kuriems žmonėms pasireiškia uždegiminė reakcija, kai Mayzent pašalinamas iš organizmo. Ši reakcija (žinoma kaip imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas arba IRIS) gali pabloginti Jūsų būklę, įskaitant galvos smegenų funkcijos pablogėjimą;
- jeigu karščiuojate, jaučiatės lyg sirgdami gripu arba Jums pasireiškia galvos skausmas kartu su sustingusiu kaklu, padidėjusiu jautrumu šviesai, pykinimu ar sumišimu. Tai gali būti meningito ir (arba) encefalito, sukkelto virusinės arba grybelinės infekcijos (tokios, kaip kriptokokų sukkelto meningito), simptomai;
- jeigu pakito Jūsų rega, pavyzdžiui, jeigu Jūsų regėjimo lauko centras tapo neryškus arba su šešėliais, jeigu regėjimo lauko centre atsirado akloji dėmė arba jeigu Jums sutriko spalvų ar smulkių detalių matymas. Tai gali būti tinklainės geltonosios dėmės edemos simptomai. Ankstyvojoje tinklainės geltonosios dėmės edemos stadijoje Jūs galite nepastebėti jokių simptomų, taip pat šis reiškinys gali pasireikšti kai kuriais panašiais regos sutrikimo simptomais kaip ir IS recidyvas (regos nervo neuritas). Gydytojas gali Jums paskirti atlikti akių tyrimus praėjus 3-4 mėnesiams nuo gydymo pradžios ir galimai pakartotinai vėliau. Jeigu patvirtinama tinklainės geltonosios dėmės edemos diagnozė, gydytojas gali Jums patarti nutraukti Mayzent vartojimą;
- jeigu Jums pasireiškia tokių simptomų kaip staiga prasidėjęs stiprus galvos skausmas, sumišimas, traukuliai ir regos pokyčiai. Tai gali būti užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu (UGES) vadinamos būklės simptomai;
- jeigu Jums pasireiškia tokių simptomų kaip nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, odos ir akių baltymų pageltimas bei nenormaliai tamsios spalvos šlapimas. Tai gali būti kepenų funkcijos sutrikimo simptomai;
- jei pastebėjote kokių nors odos mazgelių (pvz., blizgių perlamutrinių mazgelių), dėmių ar atvirų opų, kurie negyja kelias savaites.

Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (bradikardija) ir nereguliarus širdies susitraukimų ritmas

Pirmosiomis gydymo dienomis Mayzent gali sumažinti širdies susitraukimų dažnį (sukelti bradikardiją). Dėl to Jums gali nepasireikšti jokių simptomų arba Jūs galite jausti svaigulį ar nuovargį. Gydymo pradžioje Jūs taip pat galite jausti nereguliarų širdies plakimą. Jeigu kokie nors požymiai rodo, kad Jums gali būti didesnė tokio poveikio pasireiškimo rizika, gydytojas gali nuspręsti gydymo pradžioje atidžiau stebėti Jūsų būklę, pirmiausia nukreipti Jus širdies ligų specialisto (kardiologo) konsultacijai arba pasirinkti Jums neskirti gydymo Mayzent.

Tyrimai prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu

Įvairiems pacientams skiriasi šio vaisto skaidymo organizme greitis (jo metabolizmas), todėl skirtingiems žmonėms reikia skirti kitokias vaisto dozes. Prieš pradėdamas skirti gydymą gydytojas atliks Jūsų kraujo ar seilių tyrimą ir nustatys, kokia vaisto dozė Jums yra tinkamiausia. Retais atvejais šio tyrimo rezultatai gali rodyti, kad Jums negalima vartoti Mayzent.

• Bendrasis kraujo tyrimas

Norimas gydymo Mayzent poveikis yra baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus Jūsų kraujyje sumažėjimas. Paprastai jis atsistato per 3-4 savaites po gydymo pabaigos. Jeigu Jums reikia atlikti kokius nors kraujo tyrimus, pasakykite gydytojui, kad vartojate Mayzent. Priešingu atveju gydytojas gali nesuprasti tyrimo rezultatų, o kai kuriems kraujo tyrimams atlikti gali reikėti paimti daugiau kraujo nei įprastai.

Prieš pradėdant skirti Mayzent, gydytojas patvirtins, ar Jūsų kraujyje yra pakankamai baltųjų kraujo ląstelių, ir vėliau gali reguliariai tikrinti Jūsų kraują. Tuo atveju, jei baltųjų ląstelių kiekis Jūsų kraujyje nepakankamas, gydytojui gali tekti Jums laikinai nutraukti Mayzent vartojimą ar sumažinti vaisto dozę.

Prieš pradėdant skirti gydymą Jums taip pat bus atliekami kraujo tyrimai, siekiant ištirti Jūsų kepenų veiklą.

Odos vėžys

Gauta pranešimų apie odos vėžio atvejus ligoniams, sergantiems IS ir gydytiems Mayzent. Iš karto pasitarkite su gydytoju, jei pastebėjote kokių nors odos mazgelių (pavyzdžiui, blizgių perlamutrinų mazgelių), dėmių ar atvirų opų, kurie negyja kelias savaites. Odos vėžio simptomai gali pasireikšti nenormaliu augimu ar odos audinių pokyčiais (pvz., neįprastais apgamais), laikui bėgant gali pakisti spalva, forma ar dydis. Prieš pradėdant vartoti Mayzent, būtina atlikti odos tyrimą, siekiant nustatyti, ar Jūs neturite kokių nors odos mazgelių. Mayzent gydymo metu gydytojas taip pat atliks reguliarius odos patikrinimus. Jei atsirado odos problemų, gydytojas gali Jus nusiųsti dermatologo konsultacijai, kuris nuspręs ar Jums būtina tikrintis reguliariai.

Saulės poveikis ir apsauga nuo saulės

Mayzent vartojimas silpnina Jūsų imuninę sistemą. Dėl to Jums gali padidėti odos vėžio atsiradimo rizika. Turite vengti saulės ir UV spindulių:

- dėvėdami tinkamus apsauginius drabužius;
- reguliariai naudodami priemonės nuo saulės nudegimo su didele apsauga nuo UV spindulių.

IS paūmėjimas nutraukus gydymą Mayzent

Nenutraukite Mayzent vartojimo ir nekeiskite Jums paskirtos dozės, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu manote, kad nutraukus Mayzent vartojimą Jūsų patiriami IS simptomai pablogėjo (žr. 3 skyriuje poskyrį „Nustojus vartoti Mayzent“).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Neturima Mayzent vartojimo patirties senyviems pacientams. Jeigu tai susiję su Jumis, pasitarkite su gydytoju.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kadangi vaisto poveikis dar nebuvo tirtas šios amžiaus grupės pacientams.

Kiti vaistai ir Mayzent

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Būtinai pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurių toliau išvardytų vaistų arba Jums skiriamas koks nors toliau išvardytas gydymas:

- nereguliariam širdies susitraukimų ritmui gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, amjodarono, prokainamido, chinidino ar sotalolio. Gydytojas gali nuspręsti Jums neskirti Mayzent, kadangi šis vaistas gali stiprinti nereguliaraus širdies susitraukimų ritmo riziką;
- širdies susitraukimų dažnį mažinančių vaistų, pavyzdžiui, diltiazemo ar verapamilio (kurie priklauso kalcio kanalų blokatoriais vadinamų vaistų grupei), digoksino ar ivabradino. Gydytojas gali nukreipti Jus širdies ligų specialisto konsultacijai, kadangi gali reikėti pakeisti Jūsų vartojamus vaistus kitais, nes pirmosiomis vartojimo dienomis Mayzent gali taip pat sumažinti Jūsų širdies susitraukimų dažnį. Jeigu vartojate beta adrenoblokatorių, pavyzdžiui, atenololio ar propranololio, gydytojas gali nurodyti Jums laikinai nutraukti beta adrenoblokatoriaus vartojimą, kol Jūs pasieksite visą Mayzent paros dozę;
- imuninę sistemą veikiančių vaistų, pavyzdžiui, chemoterapijos vaistų, imunosupresantų ar kitų IS gydyti vartojamų vaistų. Gydytojas gali nurodyti nutraukti pastarųjų vaistų vartojimą, kad būtų išvengta sustiprėjusio poveikio imuninei sistemai;
- vakcinų; jeigu Jums reikia skiepytis, pirmiausia pasitarkite su gydytoju. Mayzent vartojimo metu ir dar 4 savaites po gydymo pabaigos Jūsų negalima skiepyti tam tikro tipo vakcinomis (vadinamosiomis gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis), kadangi jos pačios gali sukelti tas infekcijas, nuo kurių vakcinos turi apsaugoti (žr. 2 skyrių);
- stiprių CYP2C9 inhibitorių, kurie gali padidinti Mayzent kiekį kraujyje ir kurių nerekomenduojama vartoti kartu su Mayzent. Gydytojas Jums pateiks su tuo susijusių patarimų;

- karbamazepino ir tam tikrų kitų vaistų, kurie gali sumažinti Mayzent kiekį Jūsų kraujyje ir tokiu būdu sutrikdyti tinkamą šio vaisto veikimą. Gydytojas Jums nurodys, ar tai Jums tinka;
- modafinilio ir tam tikrų kitų vaistų, kurie gali sumažinti Mayzent kiekį kai kurių pacientų kraujyje ir tokiu būdu sutrikdyti tinkamą šio vaisto veikimą. Gydytojas Jums nurodys, ar tai Jums tinka;
- fototerapiją UV spinduliais ar PUVA fotochemoterapiją. Terapija UV spinduliais Mayzent vartojimo metu gali Jums padidinti riziką atsirasti odos vėžiui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Mayzent negalima vartoti nėštumo metu, jeigu ketinate pastoti arba jeigu esate vaisinga moteris ir nenaudojate veiksmingos kontracepcijos. Mayzent vartojimas nėštumo metu kelia žalingo poveikio riziką negimusiam kūdikiui. Jeigu esate vaisinga (galinti pastoti) moteris, prieš pradėdant vartoti Mayzent gydytojas Jus informuos apie šią riziką ir Jūsų paprašys atlikti nėštumo testą, kad įsitikintų, jog nesate nėščia. Mayzent vartojimo metu ir dar bent 10 dienų po vaisto vartojimo pabaigos privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, kad apsisaugotumėte nuo pastojimo. Pasitarkite su gydytoju dėl patikimos kontracepcijos metodų.

Jeigu Mayzent vartojimo metu pastotumėte, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui. Gydytojas nuspręs Jums nutraukti gydymą (žr. 3 skyriuje poskyrį „Nustojus vartoti Mayzent“). Jums bus atlikti specialūs prenatalinio kūdikio stebėjimo tyrimai.

Mayzent vartojimo metu žindyti negalima. Mayzent gali patekti į motinos pieną, tokiu atveju yra sunkių šalutinių reiškinių kūdikiui pasireiškimo pavojus.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūsų gydytojas pasakys, ar dėl Jūsų ligos galite saugiai vairuoti transporto priemones ir valdyti mechanizmus. Nesitikima, kad Mayzent vartojimas veiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, kai vartojate įprastą gydomąją vaisto dozę. Tačiau gydymo pradžioje Jums retkarčiais gali pasireikšti svaigulys. Todėl pirmąją Mayzent vartojimo dieną neturėtumėte vairuoti ar valdyti mechanizmų.

Mayzent sudėtyje yra laktozės ir sojų lecitino

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima.

3. Kaip vartoti Mayzent

Gydymą Mayzent skirs ir prižiūrės IS sergančių pacientų gydymo patirties turintis gydytojas.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kokią Mayzent dozę vartoti

Gydymo pradžia

Jums bus duota titravimo pakuotė, ją vartojant vaisto dozė Jums bus laipsniškai didinama per 5 dienas. Laikykitės ant pakuotės pateiktų nurodymų (taip pat žr. „Titravimo pakuotės“ lentelę).

Laipsniško dozės parinkimo („titravimo“) laikotarpio tikslas yra sumažinti šalutinio poveikio Jūsų širdžiai riziką gydymo pradžioje. Gydymo pradžioje gydytojas gali atidžiau stebėti Jūsų būklę, jeigu Jums yra padidėjusi rizika, kad Jūsų širdies susitraukimų dažnis gali sumažėti ar tapti nereguliariu.

Titravimo pakuotė

Diena	Dozė	Mayzent 0,25 mg tablečių, kurias reikia vartoti, skaičius
1-oji diena	0,25 mg	1 tabletė
2-oji diena	0,25 mg	1 tabletė
3-ioji diena	0,5 mg	2 tabletės
4-oji diena	0,75 mg	3 tabletės
5-oji diena	1,25 mg	5 tabletės

6-ąją dieną Jūs pradėsite vartoti Jums įprastą gydomąją dozę.

Pirmosiomis 6 gydymo dienomis rekomenduojama, kad tabletes vartotumėte rytais valgio metu ar nevalgius.

Gydomoji dozė

Rekomenduojama dozė yra 2 mg kartą per parą (viena 2 mg Mayzent tabletė), kurią galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Gydytojas gali Jums nurodyti vartoti tik 1 mg dozę kartą per parą (vieną Mayzent 1 mg stiprumo tabletę arba keturias Mayzent 0,25 mg stiprumo tabletes), jeigu prieš pradėdant gydymą Jums atlikto kraujo tyrimo rezultatai parodė, kad Jūsų organizme Mayzent skaidomas lėčiau (žr. poskyrį „Tyrimai prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu“). Jeigu Jums tinka ši anksčiau nurodyta informacija, atkreipkite dėmesį, kad nepaisant to Jums yra saugu 5-ąją titravimo laikotarpio dieną vartoti penkias 0,25 mg stiprumo tabletes, kaip nurodyta anksčiau pateiktoje lentelėje.

Mayzent reikia vartoti per burną. Tabletę vartokite užgerdami vandeniu.

Ką daryti pavartojus per didelę Mayzent dozę?

Jeigu pavartojote per daug Mayzent tablečių arba jeigu netyčia pirmąją tabletę išgėrėte iš gydomosios dozės pakuotės, o ne iš titravimo pakuotės, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti ilgiau stebėti Jūsų būklę.

Pamiršus pavartoti Mayzent

Jeigu per pirmąsias 6 gydymo dienas pamiršote išgerti vaisto dozę vieną dieną, prieš vartodami kitą dozę paskambinkite gydytojui. Gydytojas turės Jums paskirti naują titravimo pakuotę. Turėsite vėl pradėti gydymą iš naujo nuo pirmosios dienos dozės.

Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, kai jau vartojate įprastinę gydomąją dozę (nuo 7-osios dienos ar vėliau), vartokite vaisto kuo greičiau, kai tik prisiminsite. Tačiau jeigu jau beveik atėjo laikas kitos dozės vartojimui, pamirštąją dozę praleiskite, o toliau vaisto vartokite įprastai. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu pamiršote Mayzent vartoti 4 ar daugiau dienų paeiliui, prieš vartodami kitą dozę paskambinkite gydytojui. Gydytojas turės Jums paskirti naują titravimo pakuotę ir turėsite vėl pradėti gydymą iš naujo nuo 1-osios dienos dozės.

Nustojus vartoti Mayzent

Nenutraukite Mayzent vartojimo ir nekeiskite vaisto dozės, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Nutraukus vaisto vartojimą, Mayzent išliks Jūsų organizme dar iki 10 dienų. Jūsų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (limfocitų skaičius) gali išlikti sumažėjęs iki 3-4 savaičių nuo Mayzent vartojimo pabaigos. O šiuo laikotarpiu vis dar gali pasireikšti šiame lapelyje aprašytas šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Jeigu Jums reikia vėl pradėti vartoti Mayzent po didesnės kaip 4 dienų pertraukos, kai gydymas buvo nutrauktas, gydytojas Jums paskirs naują titravimo pakuotę ir turėsite vėl pradėti gydymą iš naujo nuo 1-osios dienos dozės.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu manote, kad nutraukus Mayzent vartojimą Jūsų patiriami IS simptomai pablogėjo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutinio poveikio reiškiniai

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Išbėrimas su mažomis skysčiu užpildytomis pūslelėmis, atsirandančiomis ant paraudusios odos (virusinės infekcijos, kuri vadinama juostine pūsleline ir kuri gali būti sunki, simptomai).
- Odos vėžio tipas, vadinamas bazalinių (pamatinių) ląstelių karcinoma, kuris dažnai atrodo kaip perlinis mazgelis, nors jis gali būti ir kitokių formų.
- Karščiavimas, ryklės skausmas ir (arba) opų susidarymas burnos gleivinėje dėl infekcijos (limfopenija).
- Traukuliai, priepuoliai.
- Sutrikusi rega, pavyzdžiui, matomi šešėliai ar akloji dėmė regėjimo lauko centre, neryškus matymas, sutrikęs spalvų ar smulkių detalių matymas (tinklainės geltonosios dėmės edemos simptomai, atsirandantys dėl užpakalinėje akies dalyje esančios tinklainės geltonosios dėmės srities patinimo).
- Nereguliarus širdies susitraukimų ritmas (atrioventrikulinė blokada).
- Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (bradikardija).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Odos vėžio tipas, vadinamas plokščialąsteline karcinoma, kuris gali pasireikšti kaip tvirtas raudonas mazgelis, žaizda padengta pluta arba nauja žaizda ant jau esamo rando.
- Odos vėžio tipas, vadinamas piktybine melanoma, kuris paprastai išsivysto iš pakitusio apgamo. Galimi melanomos požymiai yra apgamai, kurie laikui bėgant gali keisti dydį, formą, iškilumą ar spalvą, arba naujų apgamų atsiradimas. Apgamai gali niežėti, kraujuoti ar išopėti.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Galvos smegenų infekcija, vadinama progresuojančiąja daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL). PDL simptomai gali būti panašūs į IS, tokie kaip silpnumas ar regėjimo pokyčiai, atminties praradimas, mąstymo sutrikimas ar vaikščiojimo sunkumas.
- Uždegiminis sutrikimas nutraukus gydymą Mayzent (žinomas kaip imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas arba IRIS).

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Kriptokokų sukelta infekcija (tam tikro tipo grybelinė infekcija) arba virusinės infekcijos (sukeliamos *herpes* arba vėjaraupių viruso), įskaitant meningitą ir (arba) encefalitą, kurio simptomais gali būti galvos skausmas kartu su sustingusiu kaklu, padidėjusiu jautrumu šviesai, pykinimu ar sumišimu.
- Alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimo ar niežtinčios dilgėlinės simptomus, lūpų, liežuvio ar veido patinimą.

Jeigu Jums pasireikštų bet kurių iš šių sutrikimų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

Taip pat gali pasireikšti kitų toliau išvardytų šalutinių reiškinių. Jeigu kuris nors iš šių šalutinių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui.**

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;

- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija), kartais pasireiškiantis tokiais simptomais kaip galvos skausmas ir svaigulys;
- padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą kraujyje rodantys kraujo tyrimų rezultatai.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nauji apgamai;
- svaigulys;
- nevalingas kūno drebėjimas (tremoras);
- viduriavimas;
- pykinimas;
- plaštakų ar pėdų skausmas;
- plaštakų, kulkšnių, kojų ar pėdų patinimas (periferinė edema);
- silpnumas (astenija);
- plaučių funkcijos tyrimų rezultatai, rodantys susilpnėjusią plaučių funkciją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Mayzent

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės folijos po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Pastebėjus, kad pakuotė pažeista ar sugadinta, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Mayzent sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra siponimodas.

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

- Kiekvienoje tabletėje yra 0,25 mg siponimodo (siponimodo fumaro rūgšties pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
tabletetės šerdis: laktozė monohidratas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Mayzent sudėtyje yra laktozės ir sojų lecitino“), mikrokristalinė celiuliozė, krosopovidonas, glicerolio dibehenatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas;
tabletetės dangalas: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), talkas, sojų lecitinas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Mayzent sudėtyje yra laktozės ir sojų lecitino“), ksantano lipai.

Mayzent 1 mg plėvele dengtos tabletės

- Kiekvienoje tabletėje yra 1 mg siponimodo (siponimodo fumaro rūgšties pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
tabletės šerdis: laktozė monohidratas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Mayzent sudėtyje yra laktozės ir sojų lecitino“), mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, glicerolio dibehenatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas;
tabletės dangalas: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), talkas, sojų lecitinas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Mayzent sudėtyje yra laktozės ir sojų lecitino“), ksantano lipai.

Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės

- Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg siponimodo (siponimodo fumaro rūgšties pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
tabletės šerdis: laktozė monohidratas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Mayzent sudėtyje yra laktozės ir sojų lecitino“), mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, glicerolio dibehenatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas;
tabletės dangalas: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), talkas, sojų lecitinas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Mayzent sudėtyje yra laktozės ir sojų lecitino“), ksantano lipai.

Mayzent išvaizda ir kiekis pakuotėje

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai raudonos spalvos, apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra bendrovės logotipas, o kitoje pusėje – „T“.

Mayzent 1 mg plėvele dengtos tabletės yra baltai violetinės spalvos, apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra bendrovės logotipas, o kitoje pusėje – „L“.

Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai geltonos spalvos, apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra bendrovės logotipas, o kitoje pusėje – „II“.

Mayzent 0,25 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos toliau nurodytose pakuotėse:

- titravimo pakuotėje – dėkle, kuriame yra 12 tablečių, ir
- pakuotėse, kuriose yra 84 arba 120 tablečių.

Mayzent 1 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 28 arba 98 tabletės.

Mayzent 2 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 14, 28 arba 98 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.