

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Mayzent 0.25 mg pilloli miksija b'rita
Mayzent 1 mg pilloli miksija b'rita
Mayzent 2 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Mayzent 0.25 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha siponimod fumaric acid ekwivalenti għal 0.25 mg siponimod.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola fiha 59.1 mg lattosju (bħala monoidrat) u 0.092 mg leċitina tas-soja.

Mayzent 1 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha siponimod fumaric acid ekwivalenti għal 1 mg siponimod.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola fiha 58.3 mg lattosju (bħala monoidrat) u 0.092 mg leċitina tas-soja.

Mayzent 2 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha siponimod fumaric acid ekwivalenti għal 2 mg siponimod.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola fiha 57.3 mg lattosju (bħala monoidrat) u 0.092 mg leċitina tas-soja.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Mayzent 0.25 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita b'dijametru ta' madwar 6.1 mm lewn aħmar mitfi, tonda, bikonvessa, bix-xfar imċanfra bil-lowgo tal-kumpanija fuq naħa minnhom u "T" fuq in-naħa l-oħra.

Mayzent 1 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita b'dijametru ta' madwar 6.1 mm lewn abjad fil-vjola, tonda, bikonvessa, bix-xfar imċanfra bil-lowgo tal-kumpanija fuq naħa minnhom u "L" fuq in-naħa l-oħra.

Mayzent 2 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita b'dijametru ta' madwar 6.1 mm lewn isfar mitfi, tonda, bikonvessa, bix-xfar imċanfra bil-lowgo tal-kumpanija fuq naħa minnhom u "II" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mayzent huwa indikat bħala trattament għal pazjenti adulti bi sklerożi multipla progressiva sekondarja (SPMS) bil-marda attiva ppruvata permezz ta' rikaduti jew immaġinijiet bażilari li jixhdu attività infjammatorja (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'siponimod għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib li għandu l-esperjenza fil-kontroll tal-isklerożi multipla.

Qabel it-tnedija tat-trattament, il-pazjenti għandhom ikunu ġġenotipati għal CYP2C9 biex tkun iddeterminata l-qagħda tal-metabolizzatur CYP2C9 tagħhom (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

F'każ ta' pazjenti b'ġenotip CYP2C9*3*3, siponimod m'għandux jintuża (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Pożoloġija

Tnedija tat-trattament

It-trattament għandu jinbeda b'pakkett ta' titrazzjoni li jservi hamest ijiem. It-trattament jibda b'0.25 mg darba kuljum fil-ewwel u t-tieni ġurnata, segwiti b'doża waħda kuljum ta' 0.5 mg fit-tielet ġurnata, 0.75 mg fir-raba' ġurnata, u 1.25 mg fil-hames ġurnata, biex tintlaħaq id-doża ta' manutenzjoni ta' siponimod preskritta għall-pazjent fis-sitt ġurnata (ara Tabella 1).

Matul l-ewwel sitt ijiem mit-tnedija tat-trattament id-doża rrakkomandata għal kuljum għandha tittiehed darba kuljum filgħodu mal-ikel jew waħidha.

Tabella 1 Titrazzjoni tar-reġim tad-doża sabiex tintlaħaq id-doża ta' manutenzjoni

Titrazzjoni	Doża ta' titrazzjoni	Reġim ta' titrazzjoni	Doża
Jum 1	0.25 mg	1 x 0.25 mg	TITRAZZJONI
Jum 2	0.25 mg	1 x 0.25 mg	
Jum 3	0.5 mg	2 x 0.25 mg	
Jum 4	0.75 mg	3 x 0.25 mg	
Jum 5	1.25 mg	5 x 0.25 mg	
Jum 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	MANUTENZJONI
¹ Fil-każ ta' pazjenti b'ġenotip CYP2C9*2*3 jew *1*3, id-doża ta' manutenzjoni rrakkomandata hi ta' 1 mg meħuda darba kuljum (1 x 1 mg jew 4 x 0.25 mg) (ara hawn fuq u s-sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Espozizzjoni addizzjonali ta' 0.25 mg fil-hames jum ma jikkompromettix is-sigurtà tal-pazjent.			

Manutenzjoni tat-trattament

Fil-każ ta' pazjenti b'ġenotip CYP2C9*2*3 jew *1*3, id-doża ta' manutenzjoni rrakkomandata hi ta' 1 mg (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Id-doża ta' manutenzjoni rrakkomandata ta' siponimod fil-pazjenti l-oħra kollha bil-ġenotip CYP2C9 hi ta' 2 mg.

Mayzent jittiehed darba kuljum.

Doża(i) maqbuża matul it-tnedija tat-trattament

Matul l-ewwel sitt ijiem mit-trattament, jekk tinqabeż doża ta' titrazzjoni fi kwalunkwe ġurnata jkun meħtieġ li jerġa' jinbeda t-trattament mill-ġdid permezz ta' pakkett ta' titrazzjoni ġdid.

Doża maqbuża wara s-sitt jum

Jekk tinqabeż doża, id-doża preskritta għandha tittiehed fil-hin skedat li jmiss; id-doża li jmiss m'għandhiex tittiehed darbtejn.

Tnedija mill-ġdid tat-terapija ta' manutenzjoni wara interruzzjoni tat-trattament

Jekk it-trattament ta' manutenzjoni jitwaqqaf għal erba' doži kuljum wara xulxin jew aktar, ikun meħtieġ li siponimod jerga' jinbada mill-ġdid permezz ta' pakkett ta' titrazzjoni ġdid.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Siponimod ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar. Studji kliniċi kienu jinkludu pazjenti sal-età ta' 61 sena. Siponimod għandu jintuża b'għaqal mal-anzjani minhabba n-nuqqas ta' data dwar is-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Skont studji kliniċi farmakoloġiċi, mhuwiex meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Siponimod m'għandux jintuża ma' pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi (Child-Pugh klassi C) (ara sezzjoni 4.3). Minkejja li mhuwiex meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat, wieħed għandu joqgħod attent meta jibda jagħti dan it-trattament lil dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' siponimod fit-tfal u l-adolesxenti minn età 0 sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Siponimod mal-ikel jew le.

Il-kapsuli miksija b'rita għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, jew għall-karawett, għas-soja jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Sindrome tal-immunodefiċjenza.
- Storja ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva jew meningite kriptokokkali.
- Tumuri malinni attivi.
- Indeboliment tal-fwied gravi (Child-Pugh klassi C).
- Pazjenti li fl-aħħar sitt xhur kellhom infart mijokardijaku (MI), angina pettorali instabbli, puplesija/attakk iskemiku tranżitorju (TIA), insuffiċjenza tal-qalb dekompensata (li teħtieġ trattament l-isptar), jew insuffiċjenza tal-qalb fi klassi III/IV skont in-New York Heart Association (NYHA) (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti bi storja ta' imblokk atrijsventrikulari (AV) tat-tip Mobitz II tat-tieni grad, imblokk AV tat-tielet grad, imblokk sinoatrijali tal-qalb jew is-sindrome tas-sinus marid, jekk ma jgħorrux pacemaker (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti omozigoti għall-ġenotip CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (metabolizzatur dgħajfef).
- Matul it-tqala u f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal u mhux jużaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Infezzjonijiet

Riskju ta' infezzjonijiet

Effett farmakodinamiku ewlieni ta' siponimod huwa t-tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti periferali għal 20-30% mill-valuri fil-linja bażi bis-saħħa tad-doża. Dan isehh minhabba s-sekwestrazzjoni reversibbli tal-limfoċiti f'tessuti limfatiċi (ara sezzjoni 5.1).

L-effetti ta' siponimod fuq is-sistema immuni jistgħu jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

Qabel ma jinbeda t-trattament, għandu jkun hemm disponibbli għadd tad-demem sħiħ (CBC) reċenti (jiġifieri li sar fl-aħħar sitt xhur jew wara li titwaqqaf it-terapija ta' qabel). Huwa rrakkomandat ukoll li jsiru valutazzjonijiet tas-CBC bejn 3 u 4 xhur wara t-tnedija tat-trattament u wara mill-inqas darba fis-sena, u f'każ ta' sinjal ta' xi infezzjoni. Għadd assolut tal-limfoċiti ta' $<0.2 \times 10^9/l$, jekk ikkonfermat, għandu jwassal biex titnaqqas id-doża għal 1 mg, minhabba li waqt studji kliniċi d-doża ta' siponimod tnaqqset f'pazjenti b'għadd assolut tal-limfoċiti ta' $<0.2 \times 10^9/l$. Għadd assolut ikkonfermat tal-limfoċiti ta' $<0.2 \times 10^9/l$ f'pazjent li diġà jingħata 1 mg siponimod għandu jwassal sabiex titwaqqaf it-terapija b'siponimod sakemm il-livell ma jilhaqx $0.6 \times 10^9/l$ biex terġa' titqies it-tnedija mill-ġdid ta' siponimod.

It-tnedija tat-trattament għandha tinbeda aktar tard f'pazjenti b'infezzjoni attiva qawwija sakemm din titfieq. Minhabba li xi effetti farmakodinamiċi, fosthom effetti li jbaxxu l-għadd tal-limfoċiti periferali, jaf jibqgħu jidhru bejn tlieta u erba' ġimgħat wara li jitwaqqaf it-trattament, wiehed għandu jibqa' joqgħod attent għal xi infezzjoni matul dan il-perjodu (ara s-sezzjoni ta' hawn taht "Twaqqif tat-terapija b'siponimod").

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jirrapportaw is-sintomi tal-infezzjoni lit-tabib tagħhom minnufih. Wiehed għandu juża strateġiji dijanjostiċi u terapewtiċi effettivi f'pazjenti b'sintomi ta' infezzjoni waqt li qed jingħataw it-terapija. Wiehed għandu jikkunsidra li ma jibqax jagħti siponimod jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja.

Kienu rrapportati każijiet ta' meningite kriptokokkali (CM) waqt siponimod. Pazjenti b'sintomi u sinjali konsistenti ta' CM għandhom jagħmlu evalwazzjoni tad-dijanjożi minnufih. It-trattament b'siponimod għandu jitwaqqaf sakemm ma tkunx eskluża CM. Jekk ikun hemm dijanjosi ta' CM, għandu jinbeda trattament xieraq.

Lewkoenċefaloftija multifokali progressiva

Kienu rrapportati każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) b'siponimod, (ara sezzjoni 4.8). It-tobba għandhom ikunu viġilanti għal sintomi kliniċi jew sejbiet mill-immaġnijiet tar-reżonanza manjetika (MRI) li jistgħu jissuġġerixxu PML. Jekk hemm suspett ta' PML, it-trattament b'siponimod għandu jitwaqqaf sakemm tiġi eskluża PML. Jekk tiġi kkonfermata PML, it-trattament b'siponimod għandu jitwaqqaf.

Is-sindrome infjammatorju ta' rikonstituzzjoni immuni (IRIS - *immune reconstitution inflammatory syndrome*) ġie rrapportat f'pazjenti ttrattati b'modulatori tar-riċetturi ta' sphingosine 1-phosphate (S1P), inkluż siponimod, li żviluppaw PML u sussegwentement waqqfu t-trattament. IRIS jippreżenta bħala tnaqqis kliniku fil-kundizzjoni tal-pazjent li jista' jkun rapidu, jista' jwassal għal kumplikazzjonijiet newroloġiċi serji jew mewt, u hafna drabi huwa assoċjat ma' bidliet karatteristiċi fuq l-MRI. Iż-żmien għall-bidu ta' IRIS f'pazjenti b'PML kien ġeneralment minn ġimgħat sa xhur wara t-twaqqif tal-modulator tar-riċettur ta' S1P. Għandu jsir monitoraġġ għall-iżvilupp ta' IRIS u jitwettagħ trattament xieraq tal-infjammazzjoni assoċjata.

Infezzjoni bil-virus tal-erpipe

Kienu rrapportati każijiet ta' infezzjoni bil-virus tal-erpipe (li jinkludu każijiet ta' meningoencefalite kkawżata mill-virus tal-varicella zoster [VZV]) li sehhew waqt siponimod fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament. Jekk issehh meningite tal-erpipe jew meningoencefalite, siponimod għandu jitwaqqaf u għandu jingħatawa trattament xieraq għall-infezzjoni rispettiva. Pazjenti mingħajr storja kkonfermata minn tabib ta' ġidri r-riħ jew mingħajr dokumentazzjoni ta' kors shiħ ta' tilqim kontra l-VSV għandhom jagħmlu testijiet għall-antikorpi għall-VZV qabel ma jinbada siponimod (ara s-sezzjoni hawn taħt "Tilqim").

Tilqim

Huwa rrakkomandat kors shiħ ta' tilqim għall-ġidri r-riħ għall-pazjenti negattivi għall-antikorp qabel ma jinbada t-trattament b'siponimod, bil-konsegwenza li t-tnedija tat-trattament għandha tiġi posposta b'xahar biex jithalla żmien halli jintlaħaq l-effett shiħ tat-tilqim (ara sezzjoni 4.8).

L-użu ta' tilqimiet haġġin attenwati għandu jkun evitat waqt li l-pazjenti qed jiehdu siponimod u għal erba' ġimgħat wara li jitwaqqaf it-trattament (ara sezzjoni 4.5).

Tipi oħra ta' tilqimiet jistgħu jkunu anqas effettivi jekk jingħataw matul it-trattament b'siponimod (ara sezzjoni 4.5). Huwa rrakkomandat li jitwaqqaf it-trattament ġimgħa qabel it-tilqim ippjanat sa erba' ġimgħat wara. Jekk titwaqqaf it-terapija b'siponimod minhabba t-tilqim, wiehed għandu jikkunsidra li taf terġa' tfeġġ l-attività tal-marda (ara s-sezzjoni ta' hawn taħt "Twaqqif tat-terapija b'siponimod").

Trattament flimkien ma' terapija b'antineoplastiċi, immunomodulatorji jew b'immunosuppressivi

Terapija b'antineoplastiċi, immunomodulatorji jew b'immunosuppressivi (li jinkludu kortikosteroidi) għandhom jingħataw flimkien b'kawtela minhabba r-riskju ta' effetti addittivi fuq is-sistema immuni waqt it-tali terapija (ara sezzjoni 4.5).

Edima makulari

Edima makulari b'sintomi viżivi jew mingħajrhom kienu rrapportati b'aktar frekwenza b'siponimod (1.8%) milli bil-placebo (0.2%) waqt l-istudju kliniku f'fażi III (ara sezzjoni 4.8). Il-biċċa l-kbira tal-każijiet sehhew tul l-ewwel tliet xhur sa erba' xhur ta' terapija. Għaldaqstant huwa rrakkomandat li ssir evalwazzjoni oftalmoloġika bejn tliet u erba' xhur wara li jinbada t-trattament. Minhabba li sehhew ukoll każijiet ta' edima makulari waqt trattament fit-tul, il-pazjenti għandhom jirrapportaw disturbi fil-vista fi kwalunkwe żmien waqt it-terapija b'siponimod u huwa rrakkomandat li ssir evalwazzjoni tal-fundus, inkluż tal-makula.

It-terapija b'siponimod m'għandhiex tinbada ma' pazjenti b'edima makulari sakemm din ma tgħaddix.

Siponimod għandu jintuża b'għaqal f'pazjenti bi storja ta' dijabete mellitus, uveitis jew li diġà għandhom mard tar-retina ma' kundizzjonijiet oħrajn jew le minhabba li jista' jiżdied ir-riskju ta' edima makulari (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li dawn il-pazjenti ssirihom evalwazzjoni oftalmoloġika qabel ma tinbada t-terapija u b'mod regolari waqt li qed jingħataw terapija b'siponimod biex wiehed jara jekk hemmx edima makulari.

Ma saritx evalwazzjoni dwar it-tkomplija tat-terapija b'siponimod f'pazjenti b'edima makulari. Huwa rrakkomandat li siponimod jitwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa edima makulari. Deċizzjoni dwar jekk it-terapija b'siponimod għandhiex tinbada mill-ġdid wara l-fejqan għandha tittiehed billi jitqiesu l-benefiċċji u r-riskji li jista' jkun hemm għall-pazjent individwali.

Bradiarritmija

It-tnedija tat-trattament b'siponimod twassal għal tnaqqis tranżitorju fir-rata tat-taħbit tal-qalb u tista' wkoll tkun assoċjata ma' dewmien fit-trażmissjoni atrijsventrikulari (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Għaldaqstant fil-bidu tat-trattament għandha tkun applikata skema ta' titrazzjoni sabiex tintlaħaq id-doża ta' manutenzjoni fis-sitt jum (ara sezzjoni 4.2).

Wara l-ewwel doża ta' titrazzjoni, it-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb jibda fi żmien siegħa u t-tnaqqis fl-ewwel jum jilhaq il-quċċata tiegħu wara madwar tliet sa erba' sigħat. Aktar ma tissokta t-titrazzjoni, aktar se jidher tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb fil-ġranet ta' wara, bl-ogħla tnaqqis mill-ewwel ġurnata (linja bażi) jintlaħaq bejn il-ħames u s-sitt jum. L-ogħla tnaqqis wara li tittiehed id-doża ta' kuljum fir-rata medja assoluta tat-taħbit tal-qalb fis-siegħa tidher fl-ewwel jum, bi tnaqqis fil-polz ta' madwar ħames sa sitt taħbitiet fil-minuta (bpm). It-tnaqqis li jseħħ fil-ġranet ta' wara wara li tittiehed id-doża huwa anqas qawwi. Malli jitkomplew id-doži r-rata medja tat-taħbit tal-qalb tibda tiżdied wara s-sitt jum u tilhaq il-livelli tal-placebo fi żmien għaxart ijiem wara li jinbeda t-trattament.

Rari deheru rati tat-taħbit tal-qalb taħt 1-40 bpm. Id-dewmien fit-trażmissjoni atriyoventrikulari deher f' bosta mill-każijiet ta' mblokki atriyoventrikulari (AV) tal-ewwel grad (intervall PR imtawwal fuq l-elettrokardjogramma). Fi studji kliniċi, deheru mblokki AV tat-tieni grad, normalment tat-tip Mobitz I (Wenckebach), f' anqas minn 1.7% tal-pazjenti fil-perjodu tat-tnedija tat-trattament.

Ħafna mill-avvenimenti bradiarritmiċi jew ta' dewmien fit-trażmissjoni atriyoventrikulari kienu asintomatiċi, temporanji u għaddew fi żmien 24 siegħa u ma kinux jeħtieġu li twaqqaf it-trattament. Jekk isehħu sintomi wara d-doża (sturdament, uġiġ fis-sider mhux kardijaku u uġiġ ta' ras), għandha tinbeda ġestjoni klinika xierqa u l-monitoraġġ għandu jitkompla sakemm is-sintomi jkunu għaddew. Jekk meħtieġ, it-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb indotta minn siponimod jista' jitreġġa' lura permezz ta' doži parenterali ta' atropine jew isoprenaline.

Rakkomandazzjoni biex jitnieda t-trattament f'pazjenti li diġà għandhom ċerti kundizzjonijiet kardijaċi
Bħala miżura ta' prekawzjoni, il-pazjenti li għandhom il-kundizzjonijiet kardijaċi li ġejjin għandhom ikunu osservati għal sitt sigħat wara l-ewwel doża ta' siponimod għal sinjali u sintomi ta' bradikardija (ara wkoll sezzjoni 4.3):

- bradikardija tas-sinus (rata tat-taħbit tal-qalb ta' <55 bpm),
- storja ta' imblokk AV tal-ewwel jew it-tieni grad [tip Mobitz I],
- storja ta' infart mijokardijaku,
- storja ta' insuffiċjenza tal-qalb (pazjenti b'NYHA klassi I u II).

Huwa rrakkomandat li, f'dawn il-pazjenti, isir elettrokardjogramma (ECG) qabel ma tingħata l-ewwel doża u fi tmiem il-perjodu ta' osservazzjoni. Jekk wara li tingħata d-doża jkun hemm bradiarritmija jew sintomi relatati mat-trażmissjoni jew jekk l-ECG li jsir sitt sigħat wara li tingħata d-doża juri li reġa' kien hemm imblokk AV għdid tat-tieni grad jew ogħla jew QTc ta' ≥ 500 msek, għandu jitwettag monitoraġġ xieraq u titkompla l-osservazzjoni sakemm is-sintomi/iċ-ċirkostanzi ma jissolvewx. Jekk meħtieġ trattament farmakoloġiku, għandek tkompli tosserva matul il-lejl u għandek terġa' tosserva għal sitt sigħat wara t-tieni doża.

Minhabba r-riskju ta' disturbi serji fir-ritmu kardijaku jew bradikardija serja, siponimod **m'għandux jintuża** f'pazjenti li għandhom:

- storja ta' bradikardija sintomatika jew sinkope rikorrenti,
- pressjoni għolja mhux ikkontrollata, jew
- apnea tal-irqad gravi mhux ittrattata.

F'dawn il-pazjenti, it-trattament b'siponimod għandu jitqies biss jekk il-benefiċċji mbassra jegħlbu r-riskji li jista' jkun hemm, u wiehed għandu jitlob parir minn kardijaku qabel ma jibda t-trattament sabiex tkun iddeterminata l-aktar strateġija xierqa ta' monitoraġġ.

Studju ddettaljat tal-QT ma wera l-ebda effett qawwi u dirett fuq it-titwil tal-QT u siponimod mhuwiex marbut mal-possibbiltà ta' disturbi aritmoġeniċi minhabba titwil tal-QT. Malli jinbeda t-trattament jista' jkun hemm tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb u titwil indirett tal-intervall QT matul il-fażi ta' titrazzjoni. Siponimod ma ġiex studjat f'pazjenti b'titwil qawwi tal-QT (QTc >500 msek) jew li kienu ttrattati bi prodotti mediċinali li jtawlu l-QT. Jekk it-trattament b'siponimod jitqies għal pazjenti li diġà għandhom titwil qawwi tal-QT jew li diġà qed jingħataw trattament bi prodotti mediċinali li jtawlu l-QT u li għandhom proprjetajiet aritmoġeniċi magħrufin, wiehed għandu jitlob il-parir ta' kardjologu qabel ma jinbeda t-trattament sabiex tingħażel l-aktar strateġija ta' monitoraġġ xierqa għal meta jinbeda t-trattament.

Siponimod ma' ġieħ studjat f' pazjenti b' aritmija li jeħtieġu trattament bi prodotti mediċinali antiaritmici ta' klassi Ia (eż. quinidine, procainamide) jew ta' klassi III (eż. amiodarone, sotalol). Prodotti mediċinali antiaritmici ta' klassi Ia u klassi III kienu assoċjati ma' każijiet ta' torsades de pointes f' pazjenti bi bradikardija. Minħabba li t-tnedija tat-trattament twassal għal tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb, siponimod m'għandux jintuża flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali matul it-tnedija tat-trattament.

L-esperjenza hi limitata f' pazjenti li fl-istess ħin qed jirċievu terapija b'imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju li jbaxxu r-rata tat-taħbit tal-qalb (bħalma huma verapamil jew diltiazem) jew sustanzi oħrajn li jistgħu jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb (eż. ivabradine jew digoxin) minħabba li dawn il-prodotti mediċinali ma' ġewx studjati f' pazjenti mogħtija siponimod waqt studji kliniċi. L-użu flimkien ta' dawn is-sustanzi waqt it-tnedija tat-trattament jista' jwassal għal bradikardija qawwija u mblokk tal-qalb. Minħabba l-effett potenzjali addittiv fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb, it-trattament b'siponimod normalment m'għandux jinbada f' pazjenti li qed jieħdu fl-istess ħin kura b'dawn is-sustanzi (ara sezzjoni 4.5). F'dawn il-pazjenti, it-trattament b'siponimod għandu jitqies biss jekk il-benefiċċji mbassra jegħlbu r-riskji li jista' jkun hemm.

Jekk waqt it-tnedija tat-trattament b'siponimod titqies il-ħtieġa li t-trattament jingħata flimkien ma' wahda mis-sustanzi ta' hawn fuq, wieħed għandu jitlob parir ta' kardjologu dwar il-qalba għal prodott mediċinali li ma' jbaxxix ir-rata tat-taħbit tal-qalb jew għal monitoraġġ xieraq meta jinbada t-trattament.

L-effetti bradiaritmici jidhru aktar meta siponimod jiżdied ma' terapija b'imblukkatur beta. F'każ ta' pazjenti li qed jirċievu doża stabbli ta' mblukkatur beta, għandha titqies ir-rata tat-taħbit tal-qalb waqt il-mistrieħ qabel ma jinbada t-trattament. Jekk ir-rata tat-taħbit tal-qalb waqt il-mistrieħ hi ta' >50 bpm waqt trattament b'imblukkatur beta kroniku, jista' jinbada siponimod. Jekk ir-rata tat-taħbit tal-qalb waqt il-mistrieħ hi ta' ≤ 50 bpm, mela t-trattament b'imblukkatur beta għandu jitwaqqaf sakemm il-linja bażi tar-rata tat-taħbit tal-qalb ma tkunx ta' >50 bpm. It-trattament b'siponimod jista' mbagħad jinbada u t-trattament b'imblukkatur beta jista' jerġa' jitnieda wara li sseħħ titrazzjoni ta' siponimod sakemm tintlaħaq id-doża ta' manutenzjoni mixtieqa (ara sezzjoni 4.5).

Il-funzjoni tal-fwied

Il-livelli reċenti (jiġifieri tal-aħħar sitt xhur) tat-transaminasi u l-bilirubina għandhom ikunu disponibbli qabel it-tnedija tat-trattament b'siponimod.

Waqt l-istudju kliniku f' fażi III, kien hemm żieda ta' tliet darbiet tal-ogħla limitu tan-normal (ULN) fl-alanina aminotransferasi (ALT) jew fl-aspartat aminotransferasi (AST) f' 5.6% tal-pazjenti ttrattati b' 2 mg siponimod imqabbel ma' 1.5% tal-pazjenti mogħtija placebo (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kliniċi t-trattament twaqqaf jekk iż-żieda kienet ta' aktar minn tliet darbiet u l-pazjent wera sintomi b'rabta mal-funzjoni tal-fwied jew jekk iż-żieda ta' kienet aktar minn ħames darbiet. Waqt l-istudju kliniku f' fażi III, 1% tal-każijiet li wasslu bied jitwaqqaf it-trattament kien minħabba wieħed minn dawn il-kriterji.

Pazjenti li jiżviluppaw sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni tal-fwied għandu jkollhom l-enzimi tal-fwied tagħhom iċċekkjati u għandu jitwaqqaf siponimod jekk ikun ikkonfermat li saret ħsara qawwija lill-fwied. It-tnedija mill-ġdid tat-terapija tiddependi fuq jekk kienx hemm jew le xi haġa oħra li kkawżat ħsara fil-fwied u fuq il-benefiċċji għall-pazjent li jerġa' jibda t-terapija mqabbel mar-riskji li jista' jerġa' jkun hemm disfunzjoni tal-fwied.

Avolja m'hemmx data li tistabbilixxi li pazjenti li diġà għandhom mard tal-fwied jinsabu f'riskju akbar li jkollhom testijiet li jindikaw żieda fil-funzjoni tal-fwied waqt li qed jieħdu siponimod, wieħed għandu joqgħod attent f' pazjenti bi storja ta' mard tal-fwied qawwi.

Neoplażmi tal-ġilda

Kienu rrapportati karċinoma taċ-ċellula bażali (BCC) u neoplażmi oħra tal-ġilda, inkluża karċinoma taċ-ċelluli skwamużi (SCC) u melanoma malinna, f'pazjenti li kien qad jirċievu siponimod, b'mod speċjali f'pazjenti bi trattament aktar fit-tul (ara sezzjoni 4.8).

Hija rakkomandata eżaminazzjoni tal-ġilda għall-pazjenti kollha fil-bidu tat-trattament, u mbagħad kull 6 sa 12-il xahar b'konsiderazzjoni tal-ġudizzju kliniku. Eżaminazzjonijiet bir-reqqa tal-ġilda għandhom jinżammu bi trattamenti aktar fit-tul. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw minnufih kwalunkwe leżjoni suspettuża tal-ġilda lit-tabib tagħhom. Pazjenti ttrattati b'siponimod għandhom jitwisew kontra espożizzjoni għar-raġġi tax-xemx mingħajr protezzjoni. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jingħataw fototerapija fl-istess hin b'radjazzjoni UV-B jew fotokemjoterapija PUVA.

Sintomi/sinjali newroloġiċi jew psikjatriċi mhux mistennija

Kienu rrapportati każijiet rari ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES) għal modulator iehor tar-riċettur tal-isfingosina-1-fosfat (S1P). Dawn l-episodji ma ġewx irrappurtati għal siponimod waqt il-programm ta' żvilupp. Madanakollu, jekk pazjent mogħti trattament b'siponimod jiżviluppa xi sintomi/sinjali newroloġiċi jew psikjatriċi bla mistenni (eż. defiċit konjittiv, tibdil fl-imġiba, disturbji viżwali kortikali jew kwalunkwe sintomu/sinjal iehor kortikali newroloġiku jew kwalunkwe sintomu/sinjal li jissuġġerixxi żieda fil-pressjoni intrakranjali) jew deterjorazzjoni newroloġika mghaġġla, għandu jsir eżami fiżiku u newroloġiku shih minnufih u għandu jitqies li jsir MRI.

Trattament minn qabel b'terapiji b'immunosuppressivi jew immunomodulatorji

Meta l-pazjenti jgħaddu minn terapiji oħrajn li jimmodifikaw il-marda, il-half-life u l-mod ta' azzjoni tat-terapija l-oħra għandhom jitqiesu sabiex ikun evitat xi effett immuni miżjud u biex fl-istess hin jitnaqqas ir-riskju li terġa'tfiġġ il-marda. Huwa rakkomandat li jsir test tal-ghadd tal-limfoċiti periferali (CBC) qabel ma jibda jingħata siponimod biex wiehed ikun żgur li l-effetti immuni tat-terapija ta' qabel (jigifieri ċitopenija) jkunu għaddew.

Minhabba l-karatteristiċi u d-dewmien tal-effetti suppressivi immuni ta' alemtuzumab deskritti fil-fuljett informativ tiegħu, mhuwiex irrakkomandat li wara alemtuzumab jinbeda t-trattament b'siponimod.

Normalment siponimod jista' jinbeda minnufih wara li jitwaqqfu l-interferon beta jew il-glatiramer aċetat.

Effetti fuq il-pressjoni tad-demmi

Pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata bil-prodotti mediċinali kienu esklużi milli jieħdu sehem fi studji kliniċi u huwa ssuġġerit li tingħata kura speċjali jekk pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata jingħataw trattament b'siponimod.

Il-pressjoni għolja kienet irrappurtata b'aktar frekwenza fil-pazjenti mogħtija siponimod (12.6%) milli f'dawk mogħtija placebo (9.0%) waqt l-istudju kliniku f'fażi III fost pazjenti b'SPMS. It-trattament b'siponimod wassal għal żieda fil-pressjoni sistolika u diastolika tad-demmi li dehret bikri wara t-tnedija tat-trattament, u li laħqet l-effett massimu wara madwar sitt xhur ta' trattament (sistolika 3 mmHg, diastolika 1.2 mmHg) u baqgħet stabbli minn dak iż-żmien 'l hemm. L-effett baqa' waqt li tkompla t-trattament.

Il-pressjoni tad-demmi għandha tiġi mmonitorata regolarment waqt it-trattament b'siponimod.

Ġenotip CYP2C9

Qabel it-tnedija tat-trattament b'siponimod, il-pazjenti għandhom ikunu ġġenotipati għal CYP2C9 biex tkun iddeterminata l-qagħda tal-metabolizzant CYP2C9 tagħhom (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti omozigoti għall-ġenotip CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3: madwar 0.3 sa 0.4% tal-popolazzjoni) m'għandhomx jingħataw trattament b'siponimod. L-użu ta' siponimod f'dawn il-pazjenti jwassal għal żieda sostanzjali fil-livelli ta' siponimod fil-plażma. Id-doża ta' manutenzjoni rrakkomandata hi ta' 1 mg kuljum f'pazjenti bil-ġenotip CYP2C9*2*3 (2.4–1.7% tal-popolazzjoni) u f'pazjenti bil-ġenotip *1*3 (9-12% tal-popolazzjoni) biex tkun evitata żieda fl-espożizzjoni għal siponimod (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Minhabba r-riskju għall-fetu, siponimod huwa kontraindikant matul it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni effettiva. Qabel it-tnedija tat-trattament, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom ikunu mgħarrfa dwar dan ir-riskju għall-fetu, irid ikollhom test negattiv tat-tqala u jridu jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal mill-inqas għaxart ijiem wara li jitwaqqaf it-trattament (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Twaqqif tat-terapija b'siponimod

Tharrix gravi tal-marda, inkluż rikaduta tal-marda, rari ġie rrapportat wara li twaqqaf modulatur ieħor tar-riċettur S1P. Wiehed għandu jqis il-possibbiltà li jkun hemm tharrix gravi tal-marda wara li jitwaqqaf it-trattament b'siponimod. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati minhabba sinjali rilevanti li jixhdu possibbiltà ta' tharrix gravi jew li l-attività tal-marda terġa' tfeġġ b'qawwa wara li jitwaqqaf siponimod u għandu jingħata trattament xieraq skont il-htieġa.

Wara li titwaqqaf it-terapija b'siponimod, siponimod jibqa' fid-demmm sa għaxart ijiem. Jekk jinbdew terapiji oħrajn matul dan iż-żmien se jwassal biex ikun hemm espożizzjoni konkomitanti għal siponimod.

Wara li titwaqqaf it-terapija b'siponimod fl-ambjent ta' PML, huwa rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għall-iżvilupp ta' sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni (PML-IRIS) (ara s-sezzjoni "Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva" hawn fuq).

Fil-bieċa l-kibra (90%) tal-pazjenti b'SPMS, l-għadd tal-limfoċiti reġa' lura għall-firxa tan-normalità fi żmien għaxart ijiem minn meta titwaqqaf it-terapija. Madanakollu, jafu jibqgħu jidhru xi effetti farmakodinamici, fosthom effetti li jibaxxu l-għadd tal-limfoċiti periferali sa tliet jew erba' ġimgħat wara l-aħħar doża. L-użu ta' immunosuppressanti matul dan il-perjodu jista' jwassal għal effett miżjud fuq is-sistema immuni u għaldaqstant wiehed għandu joqgħod attent matul it-tliet sa erba' ġimgħat wara l-aħħar doża.

Interferenza mal-ittestjar ematologiku

Minhabba li siponimod inaqqas l-għadd tal-limfoċiti fid-demmm permezz ta' distribuzzjoni mill-ġdid f'organi limfatiċi sekondarji, l-għadd tal-limfoċiti periferali fid-demmm ma jistax jintuża sabiex issir evalwazzjoni tal-qagħda tas-sottogrupp tal-limfoċiti f'pazjent ttrattat b'siponimod. Testijiet fil-laboratorju li jinvolvu l-użu ta' ċelluli mononukleari ċirkulanti jehtieġu volumi akbar ta' demmm minhabba t-tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti ċirkulanti.

Eċċipjenti

Il-pilloli fihom il-leċitina tas-soja. Pazjenti li għandhom sensittività eċċessiva għall-karawett jew għas-soja m'għandhomx jieħdu siponimod (ara sezzjoni 4.3).

Il-pilloli fihom il-lattosju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lattosju jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Terapiji b'antineoplastiċi, immunomodulatorji jew b'immunosuppressivi

Siponimod ma' ġiex studjat meta mogħti flimkien ma' terapiji b'antineoplastiċi, immunomodulatorji jew b'immunosuppressivi. Wiehed għandu joqgħod attent meta jingħata ma' xi haġa ohra minhabba r-riskju ta' effetti immuni miżjudi waqt din it-terapija u matul il-ġimgħat wara li jkun twaqqaf jingħata kwalunkwe wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjoni 4.4).

Minhabba l-karatteristiċi tal-effetti suppressivi immuni ta' alemtuzumab u t-tul ta' żmien deskritti fil-fuljett informativ tiegħu, mhuwiex irrakkomandat li jinbeda t-trattament b'siponimod wara alemtuzumab sakemm il-benefiċċji tat-trattament ma jegħlbux b'mod ċar ir-riskji għall-pazjent individwali (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali antiarritmiċi, prodotti mediċinali li jtaqlu l-QT, prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb

Waqt it-tneġġja tat-trattament siponimod m'għandux jingħata lil pazjenti li diġà qed jirċievu prodotti mediċinali antiarritmiċi ta' klassi Ia (eż. quinidine, procainamide) jew klassi III (eż. amiodarone, sotalol), prodotti mediċinali li jtaqlu l-QT u għandhom proprjetajiet aritmogeniċi magħrufin, imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju li jbaxxu r-rata tat-taħbit tal-qalb (bħalma huma verapamil jew diltiazem) jew sustanzi oħrajn li jistgħu jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb (eż. ivabradine jew digoxin) minhabba l-effetti miżjudi li jista' jkun hemm fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb (ara sezzjoni 4.4). M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-użu flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali ma' siponimod. L-użu flimkien ta' dawn is-sustanzi matul it-tneġġja tat-trattament jaf ikun assoċjat ma' bradikardija gravi u mblokk kardijaku. Minhabba l-effett miżjud li jista' jkun hemm fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb, it-trattament b'siponimod ġeneralment m'għandux jinbeda f'pazjenti li qed jingħataw fl-istess hin trattament b'dawn is-sustanzi (ara sezzjoni 4.4). Jekk wiehed jikkunsidra t-trattament b'siponimod, għandu jintalab parir ta' kardjologu dwar il-qalba għal prodotti mediċinali li ma jbaxxux ir-rata tat-taħbit tal-qalb jew għal monitoraġġ xieraq meta jinbeda t-trattament.

Imblukkaturi beta

Wiehed għandu joqgħod attent meta siponimod jingħata lil pazjenti li qed jirċievu imblukkaturi beta minhabba l-effetti miżjudi li jwasslu biex titbaxxa r-rata tat-taħbit tal-qalb (ara sezzjoni 4.4). It-trattament b'imblukkatur beta jista' jtnieda f'pazjenti mogħtija dożi stabbli ta' siponimod.

L-effett kronotropiku negattiv meta siponimod jingħata flimkien ma' propranolol kien evalwat waqt studju dwar il-farmakodinamiċità/is-sigurtà. Iż-żieda ta' propranolol fuq il-qagħda stabbli farmakokinetika/farmakodinamika ta' siponimod kellha anqas effetti kronotropiċi negattivi qawwijin (anqas milli miżjudin) imqabbla maż-żieda ta' siponimod fuq il-qagħda stabbli farmakokinetika/farmakodinamika ta' propranolol (effett HR miżjud).

Tilqim

L-użu ta' tilqimiet haġġin attenwati jista' joħloq riskju ta' infezzjoni u għaldaqstant għandu jkun evitat matul it-trattament b'siponimod għal erba' ġimgħat wara t-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Matul u sa erba' ġimghat wara t-trattament b'siponimod it-tilqimiet jistgħu jkunu anqas effettivi. L-effikaċja tat-tilqim ma titqiesx mhedda jekk it-trattament b'siponimod jitwaqqaf għal ġimgha qabel it-tilqim u sa erba' ġimghat wara t-tilqima. Fi studju ddedikat dwar voluntiera b'saħħithom f'fażi I, trattament b'siponimod flimkien ma' tilqim kontra l-influenza jew twaqqif tat-trattament għal perjodu iqsar (minn 10 ijiem qabel sa 14-il jum wara t-tilqima) intwerew rati ta' rispons inferjuri (madwar 15% sa 30% aktar baxxi) imqabbel mal-placebo, filwaqt li l-effikaċja ta' tilqim PPV 23 ma kenitx compromessa meta ngħata trattament flimkien ma' siponimod (ara sezzjoni 4.4).

Il-potenzjal li prodotti mediċinali oħrajn jaffettwaw il-farmakokinetiċi ta' siponimod

Siponimod hu mmetabolizzat primarjament biċ-ċitokromu P450 2C9 (CYP2C9) (79.3%) u b'ammont anqas biċ-ċitokromu P450 3A4 (CYP3A4) (18.5%). CYP2C9 hu enzim polimorfiku u hu mbassar li l-effett tat-taħlit bejn mediċina u oħra (DDI) fil-preżenza tal-inibituri jew indutturi CYP3A jew CYP2C9 jistrieħ fuq il-ġenotip CYP2C9.

Inibituri CYP2C9 u CYP3A4

Minhabba zieda qawwija fl-espożizzjoni għal siponimod, mhuwiex irrakkomandat l-użu flimkien ta' siponimod ma' prodotti mediċinali li jwasslu għall-inibizzjoni ta' CYP2C9 moderat u ta' CYP3A4 moderat jew qawwi. Dan ir-reġim ta' mediċini konkomitanti jista' jikkonsisti f'inibitur doppju moderat ta' CYP2C9/CYP3A4 (eż. fluconazole) jew inibitur moderat ta' CYP2C9 flimkien ma' inibitur moderat jew qawwi ta' CYP3A4 separat.

L-ġhoti flimkien ta' 200 mg flunconazole (inibitur doppju moderat ta' CYP2C9/CYP3A4) kuljum f'qagħda stabbli ma' doża wahda ta' 4 mg siponimod f'voluntiera b'saħħithom b'ġenotip CYP2C9*1*1 wassal għal zieda doppja fiż-żona taħt il-kurva (AUC) ta' siponimod. Skont l-evalwazzjoni tal-potenzjal ta' interazzjoni tal-mediċina bl-użu ta' mmudellar farmakokinetiku bbażat fuq il-fiżjoloġija (PBPK), qed titbassar zieda massima doppja fl-AUC ta' siponimod fost il-ġenotipi bi kwalunkwe tip ta' inibitur ta' CYP3A4 u CYP2C9 hlief għal pazjenti bil-ġenotip CYP2C9*2*2. F'pazjenti b'CYP2C9*2*2, hi mistennija zieda ta' 2.7 drabi fl-AUC ta' siponimod fil-preżenza ta' inibituri moderati ta' CYP2C9/CYP3A4.

Indutturi ta' CYP2C9 u CYP3A4

Siponimod jista' jingħata ma' bosta tipi ta' indutturi ta' CYP2C9 u CYP3A4. Madanakollu, minhabba tnaqqis mhux mistenni fl-espożizzjoni ta' siponimod, wiehed għandu jqis kemm jixraq tassew it-trattament u x'inhuwa l-benefiċċju possibbli tiegħu meta siponimod jingħata flimkien ma':

- indutturi doppji qawwija ta' CYP3A4/moderati ta' CYP2C9 (eż. carbamazepine) jew induttur moderat ta' CYP2C9 flimkien ma' induttur qawwi separat ta' CYP3A4 fil-pazjenti kollha indipendentament mill-ġenotip
- indutturi moderati ta' CYP3A4 (eż. modafinil) jew indutturi qawwija ta' CYP3A4 f'pazjenti b'ġenotip CYP2C9*1*3 jew *2*3.

Hu mistenni tnaqqis qawwi fl-espożizzjoni ta' siponimod (sa 76% u 51%, rispettivament) taħt dawn il-kundizzjonijiet skont l-evalwazzjoni tal-interazzjoni tal-mediċina li jista' jkun hemm meta jintuża l-immudellar PBPK. L-ġhoti flimkien ta' 2 mg siponimod kuljum fil-preżenza ta' doži ta' 600 mg rifampin (induttur qawwi ta' CYP3A4 u moderat ta' CYP2C9) kuljum naqqas l-AUC_{tau,ss} u s-C_{max,ss} ta' siponimod b'57% u 45%, rispettivament, f'suġġetti CYP2C9*1*1.

Kontraċettivi mill-halq

L-ġhoti flimkien ma' siponimod ma kixef l-ebda effett rilevanti klinikament fuq il-farmakokinetiċi u l-farmakodinamiċi tal-kontraċettivi orali magħmul minn ethinylestradiol u levonorgestrel flimkien. Għaldaqstant, l-effikaċja tal-kontraċettivi orali investigat inżammet waqt it-trattament b'siponimod.

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ma' kontraċettivi orali li fihom progestaġeni oħrajn, madanakollu mhuwiex mistenni li siponimod jaffettwa l-effikaċja tal-kontraċettivi orali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Siponimod huwa kontraindikata għal nisa li jistgħu jgħidli qal u li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjoni 4.3). Għaldaqstant, qabel it-tneċċja tat-trattament f'nisa li jistgħu jgħidli qal irid ikollhom disponibbli riżultat tat-test tat-tqala negattiv u għandhom jingħataw pariri dwar riskju serju għall-fetu. Nisa li jistgħu jgħidli qal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal mill-inqas għaxart ijiem wara l-aħħar doża ta' siponimod (ara sezzjoni 4.4).

Huma inkluzi wkoll miżuri speċifiċi fil-Pakkett Edukattiv għat-Tabib. Dawn il-miżuri għandhom jitwettqu qabel ma siponimod jingħata lil pazjenti nisa u matul it-trattament.

Meta titwaqqaf it-terapija b'siponimod sabiex dak li jkun ikun jista' jhejji għat-tqala, wiehed irid iqis il-possibbiltà li terġa' tfigg l-attività tal-marda (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' siponimod f'nisa tqala. Studji fl-animali wrew tossiċità lill-embrijun u lill-fetu ta' firien u fniek u teratoġeniċità fil-firien minhabba siponimod, inkluz imwiet ta' embrijuni u feti u malformazzjonijiet skeletriċi jew vixxerali f'livelli ta' espożizzjoni komparabbli mal-espożizzjoni fil-bniedem b'doża ta' 2 mg kuljum (ara sezzjoni 5.3). Barra minn hekk, l-esperjenza klinika ma' modulatur ieħor tar-riċettur tal-isfingosina-1-fosfat uriet zieda ta' darbtejn aktar fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali magġuri meta mogħti matul it-tqala mqabbel mar-rata osservata fil-popolazzjoni ġenerali.

Għaldaqstant, siponimod huwa kontraindikata matul it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Siponimod għandu jitwaqqaf mill-inqas għaxart ijiem qabel tibda tippjana tqala (ara sezzjoni 4.4). Jekk mara toħroġ tqila waqt it-trattament, siponimod għandu jitwaqqaf. Għandu jingħata parir mediku dwar ir-riskju li tista' ssir ħsara lill-fetu minhabba t-trattament u għandhom jitwettqu eżamijiet ultrasonografiċi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk siponimod jew il-metaboliti ewlenin tiegħu jgħaddux mal-ħalib tas-sider tal-bniedem. Siponimod u l-metaboliti tiegħu jgħaddu mal-ħalib tal-firien. Siponimod m'għandux jintuża waqt li qed tredda'.

Fertilità

L-effett ta' siponimod fuq il-fertilità tal-bnedmin ma ġiex evalwat. Siponimod ma kellu l-ebda effett fuq l-organi riproduttivi tar-raġel fil-firien u x-xadini jew fuq il-parametri tal-fertilità fil-firien.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Siponimod m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madanakollu, kultant wiehed jaf iħossu stordut meta tinbeda t-terapija b'siponimod. Għaldaqstant, il-pazjenti m'għandhomx isuqu jew jużaw magni matul l-ewwel jum li fih jinbeda t-trattament b'siponimod (ara sezzjoni 4.4).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' siponimod kien ibbażat fuq *data* mill-istudju kliniku ewlieni. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni identifikati fil-parti ewlenija tal-istudju A2304 kienu l-uġiġħ ta' ras (15%) u l-pessjoni għolja (12.6%). L-informazzjoni relatata mas-sigurtà mill-parti ta' estensjoni tal-istudju fit-tul A2304 kienet konsistenti ma' dik osservata fil-parti ċentrali.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

F'kull sistema tal-klassifika tal-organu, ir-reazzjonijiet avversi mhux mixtieqa qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tissejjes fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); rari hafna (<1/10 000); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 2 Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni	Erpitemia zoster
Rari	Lewkoencefalopatija multifokali progressiva
Mhux magħruf	Meningite kriptokokkali
Neoplażmi benigni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
Komuni	Nevus melanoċitiku Karċinoma taċ-ċellula bażali
Mhux magħruf	Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi Melanoma malinna
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni	Limfopenija
Disturbi tas-sistema immunitarja	
Rari	Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni (IRIS)
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna	Ugħigħ ta' ras
Komuni	Sturdament Aċċessjoni Tregħid
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni	Edima makulari
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Bradikardija Imblokk atrijuventrikulari (tal-ewwel u t-tieni grad)
Disturbi vaskulari	
Komuni hafna	Pressjoni għolja
Disturbi gastrointestinali	
Komuni	Dardir Dijarrea
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Ugħigħ fl-estremitàjiet
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Edima periferali Astensja
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna	Żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied
Komuni	Tnaqqis fit-test tal-funzjoni tal-pulmun

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa magħżula

Infezzjonijiet

Waqt l-istudju kliniku f'fażi III fost pazjenti b'SPMS ir-rata totali ta' infezzjonijiet kienet komparabbli bejn il-pazjenti mogħtija siponimod u dawk mogħtija placebo (49.0% kontra 49.1%, rispettivamente). Madanakollu, kienet irrappurtata żieda fir-rata ta' infezzjonijiet minn erpitemia zoster fost dawk mogħtija siponimod (2.5%) mqabbel ma' dawk mogħtija placebo (0.7%).

Kienu rrapportati każijiet ta' meningite jew meningoenċefalite kkawżati mill-viruses tal-variċella zoster li sehhew waqt siponimod fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament. Kienu rrapportati wkoll każijiet ta' meningite kriptokokkali (CM) għal siponimod (ara sezzjoni 4.4).

Edima makulari

L-edima makulari kienet irrappurtata b'aktar frekwenza fost pazjenti mogħtija siponimod (1.8%) milli f'dawk mogħtija placebo (0.2%). Minkejja li l-biċċa l-kbira tal-każijiet sehhew fi żmien tliet sa erba' xhur mit-tnedija ta' siponimod, kienu wkoll irrappurtati każijiet f'pazjenti ttrattati b'siponimod għal aktar minn sitt xhur (ara sezzjoni 4.4). Xi pazjenti kellhom vista mċajpra jew tnaqqis fl-akutezza tal-vista, imma oħrajn kienu asintomatiċi u saritlhom dijanjożi waqt viżta oftalmoloġika ta' rutina. L-edima makulari tjiebet b'mod ġenerali jew għaddiet waħedha wara li twaqqaf it-trattament. Ma saritx evalwazzjoni tar-riskju li din terġa' tfigg' wara li jerġa' jinbeda t-trattament.

Bradiarritmija

It-tnedija tat-trattament b'siponimod twassal għal tnaqqis tranżitorju fir-rata tat-taħbit tal-qalb u tista' twassal ukoll għal dewmien għal trażmissjoni atriyoventrikulari (ara sezzjoni 4.4). Il-bradikardija kienet irrappurtata f'6.2% tal-pazjenti ttrattati b'siponimod imqabbel ma' 3.1% mogħtija l-placebo u l-imblokk AV f'1.7% tal-pazjenti ttrattati b'siponimod imqabbel ma' 0.7% mogħtija l-placebo (ara sezzjoni 4.4).

It-tnaqqis massimu fir-rata tat-taħbit tal-qalb jidher fl-ewwel sitt sigħat wara d-doża.

Kien osservat tnaqqis tranżitorju dipendenti fuq id-doża fir-rata tat-taħbit tal-qalb matul il-fażi inizjali tal-ghoti tal-medicina u laħqet livell stabbli b'doži ta' ≥ 5 mg. L-episodji bradiarritmiċi (imblokki AV u pawżiet tas-sinus) deħru b'aktar incidenza meta mogħti t-trattament b'siponimod imqabbel mal-placebo.

L-aktar imblokki AV u pawżiet tas-sinus sehhew meta ngħatat doża terapewtika oghla minn 2 mg, b'incidenza oghla mill-aktar ovvja taħt kundizzjonijiet li ma jinvolvux titrazzjoni mqabbel ma' kundizzjonijiet li jinvolvu titrazzjoni tad-doża.

It-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb imqanqal b'siponimod jista' jitregg'a' lura b'atropine jew isoprenaline.

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied

Kienu rrapportati żidiet fl-enzimi epatiċi (l-aktar żidiet fl-ALT) f'pazjenti b'MS ittrattati b'siponimod. Waqt l-istudju f'fażi III fost pazjenti b'SPMS, iż-żidiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied deħru b'aktar frekwenza f'pazjenti mogħtija siponimod (11.3%) milli f'dawk mogħtija placebo (3.1%), l-aktar minhabba żidiet tat-transaminasi fil-fwied (ALT/AST) u fil-GGT. Il-biċċa l-kbira taż-żidiet sehhew fi żmien sitt xhur wara t-tnedija tat-trattament. Il-livelli tal-ALT reggħu lura għan-normal fi żmien bejn wieħed u ieħor xahar wara t-twaqqif ta' siponimod (ara sezzjoni 4.4).

Pressjoni tad-demmi

Il-pressjoni għolja kienet irrappurtata b'aktar frekwenza fil-pazjenti mogħtija siponimod (12.6%) milli f'dawk mogħtija placebo (9.0%) waqt l-istudju kliniku f'fażi III fost pazjenti b'SPMS. It-trattament b'siponimod wassal għal zieda fil-pressjoni sistolika u diastolika tad-demmi li deħret bikri wara t-tnedija tat-trattament, u li laħqet l-effett massimu wara madwar sitt xhur ta' trattament (sistolika 3 mmHg, diastolika 1.2 mmHg) u baqgħet stabbli minn dak iż-żmien 'l hemm. L-effett baqa' waqt li tkompla t-trattament.

Aċċessjonijiet

L-aċċessjonijiet kienu rrapportati f'1.7% tal-pazjenti ttrattati b'siponimod imqabbel ma' 0.4% mogħtija l-placebo waqt l-istudju kliniku f'fażi III fost pazjenti b'SPMS.

Effetti respiratorji

Kien osservat tnaqqis żgħir fil-volum espiratorju sfurzat f'sekonda (FEV₁) u fil-kapaċità tal-pulmun ta' tixrid tal-valuri tal-monossidu tal-karbonju (DLCO) waqt it-trattament b'siponimod. Fit-tielet u s-sitt xahar ta' trattament waqt l-istudju kliniku f'fażi III f'pazjenti b'SPMS, il-bidliet medji mil-linja bażi fl-FEV₁ fil-grupp mogħti siponimod kienu ta' -0.1 L f'kull mument, mingħajr ebda bidla fil-grupp mogħti l-placebo. Dawn l-osservazzjonijiet kienu ħarira oġġla (bidla medja ta' madwar 0.15 L mil-linja bażi tal-FEV₁) f'pazjenti b'disturbi respiratorji bħalma huma l-marda tal-ostruzzjoni pulmonari kronika (COPD) jew ażma ttrattati b'siponimod. Waqt trattament kroniku, dan it-tnaqqis ma ssarrafx f'episodji avversi qawwija klinikament u ma kienx assoċjat ma' żieda fl-għadd ta' rapporti ta' soġġla jew deni (ara sezzjoni 5.1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'suġġetti b'saħħithom, ġie deċiż li d-doża massima singola ttollerata tkun 25 mg u dan skont il-frekwenza ta' bradikardija sintomatika wara doži singoli ta' 75 mg. Xi suġġetti ngħataw doži mhux intenzjonati sa 200 mg kuljum għal tliet jew erbat ijiem u kellhom żidiet tranżitorji asintomatiċi minn ħfief sa moderati fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

Pazjent wieħed (bi storja ta' depressjoni) li ħa 84 mg siponimod kellu żieda żgħira tat-transaminasi fil-fwied.

Jekk id-doża eċċessiva tikkonsistwixxi l-ewwel espożizzjoni għal siponimod jew isseħħ matul il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża ta' siponimod hu importanti li wieħed josserva jekk hemmx sinjali u s-sintomi ta' bradikardija, li jista' jinkludi monitoraġġ matul il-lejl. Hu meħtieġ li jitkejlu regolarment ir-rata tal-polz u l-pressjoni tad-demm u għandhom isiru elettrokardjogrammi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

M'hemmx antidotu speċifiku disponibbli għal siponimod. La d-dijalizi u lanqas il-bdil tal-plażma m'għandhom iwasslu għal tneħħija sinifikanti ta' siponimod mill-ġisem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti, modulator tar-riċettur sphingosine-1-phosphate (S1P), Kodiċi ATC: L04AE03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Siponimod huwa modulator tar-riċettur tal-isfingosina-1-fosfat (S1P). Siponimod jeħel b'mod selettiv ma' tnejn mill-ħames riċetturi akkoppjati mal-proteina G (GPCRs) għal S1P, primarjament S1P1 u S1P5. Billi jaġixxi bħala antagonist funzjonali tar-riċetturi ta' S1P1 fuq il-limfoċiti, siponimod ma jhallix il-kapaċità tal-limfoċiti li joħorġu mill-għeqiedi limfatiċi. Dan inaqqas iċ-ċirkulazzjoni mill-ġdid taċ-ċelluli T fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) biex tkun limitata l-infjammazzjoni ċentrali.

Effetti farmakodinamiċi

Tnaqqis tal-limfoċiti tad-demm periferali

Siponimod iqanqal tnaqqis li jiddependi mid-doża fl-għadd tal-limfoċiti tad-demm periferali fi żmien sitt sigħat mill-ewwel doża, minħabba sekwestrazzjoni reversibbli tal-limfoċiti f'tessuti limfatiċi.

Billi titkompla tinghata d-doża kuljum, l-ghadd tal-limfoċiti jkompli jinżel, u jilhaq l-ghadd medjan ta' limfoċiti min-nadir (90% CI) ta' madwar 0.560 (0,271–1.08) ċelluli/nL f'pazjent b'SPMS mhux Ġappuniz b'CYP2C9*1*1 jew *1*2 tipiku, li jikkorrispondi għal 20–30% tal-linja bażi. L-ghadd tal-limfoċiti jibqa' jinżamm baxx permezz tad-doża ta' kuljum.

Fil-biċċa l-kibra (90%) tal-pazjenti b'SPMS, l-ghadd tal-limfoċiti jerga' lura għall-firxa tan-normalità fi żmien għaxart ijiem minn meta titwaqqaf it-terapija. Wara li jitwaqqaf it-trattament b'siponimod jafu jibqgħu jidhru xi effetti li jibaxxu l-ghadd tal-limfoċiti periferali sa tliet jew erba' ġimgħat wara l-aħħar doża.

Ir-rata u r-ritmu tat-taħbit tal-qalb

Siponimod iwassal għal tnaqqis tranżitorju fir-rata tat-taħbit tal-qalb u fit-trażmissjoni atriyoventrikulari wara li jinbeda t-trattament (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8), li huwa relatat b'mod mekkanistiku mal-attivazzjoni tal-kanali tal-potassju rretifikanti 'l ġewwa akkopjati mal-proteina G (GIRK) permezz ta' stimolazzjoni tar-riċettur S1P1 li twassal għal iperpolarizzazzjoni ċellulari u eċċitabbiltà mnaqqsa. Minhabba l-antagoniżmu funzjonali tiegħu fuq livell ta' riċetturi ta' S1P1, it-titrazzjoni inizjali ta' siponimod tiddisensitizza eventwalment il-kanali ta' GIRK sakemm tintlaħaq id-doża ta' manutenzjoni.

Potenzjal li jitwal l-intervall tal-QT

L-effetti ta' doži terapewtiċi (2 mg) u supratherapewtiċi (10 mg) ta' siponimod fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka kienu investigati waqt studju ddettaljat tal-QT. Ir-riżultati ma jissuġġerixx potenzjal aritmogeniku relatat mat-titwil tal-QT b'siponimod. Siponimod żied il-medja tal-QTcF korretta bil-placebo u aġġustata fil-linja bażi ($\Delta\Delta QTcF$) b'aktar minn 5 ms, b'effett medju massimu ta' 7.8 ms (2 mg) u 7.2 ms (10 mg), rispettivament, fi 3 h wara d-doża. L-ogħla żieda fuq naħa waħda tal-95% CI għall- $\Delta\Delta QTcF$ fi kwalunkwe mument baqa' taħt l-10 ms. Analiżi kategorika ma wriet l-ebda valur tal-QTc emergenti mit-trattament 'il fuq minn 480 ms, l-ebda żidiet fil-QTc mil-linja bażi ta' aktar minn 60 ms u l-ebda valur tal-QT/QTc korrett jew mhux korrett li jaqbeż il-500 ms.

Funzjoni tal-pulmun

It-trattament b'siponimod b'doża waħda jew multipla għal 28 jum mhuwiex assoċjat ma' żidiet relevanti klinikament fir-reżistenza tal-passaġġi respiratorji kif imkejjejl fil-volum espiratorju sfurzat f'sekonda (FEV_1) u fir-rata tal-fluss espiratorju sfurzat (FEF) matul l-espirazzjoni ta' 25 sa 75% tal-kapaċità vitali sfurzata ($FEF_{25-75\%}$). Dehret tendenza żgħira ta' FEV_1 imnaqqas meta mogħtija doži singoli mhux terapewtiċi (>10 mg). Doži multipli ta' siponimod kienu assoċjati ma' tibdiliet ħfief sa moderati fl- FEV_1 u $FEF_{25-75\%}$ li ma kenux dipendenti fuq id-doża u l-hin tal-ġurnata u ma kenux assoċjati ma' xi sinjali kliniċi ta' żieda fir-reżistenza tal-passaġġi respiratorji.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' siponimod ġiet investigata waqt studju f'fażi III li jevalwa doži ta' 2 mg mogħtija darba kuljum lil pazjenti b'SPMS.

Studju A2304 (EXPAND) f'SPMS

Il-parti ewlenija tal-istudju A2304 kien studju f'fażi III randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-placebo, dipendenti fuq kemm idum l-episodju u l-follow-up fost pazjenti b'SPMS li kellhom evidenza ddokumentata ta' progressjoni fis-sentejn ta' qabel fl-assenza ta' rikaduti jew indipendenti minn rikaduti, ma kellhom ebda evidenza ta' rikaduta fit-tliet xhur ta' qabel ma ssieħbu fl-istudju u li kellhom puntegg fl-Expanded Disability Status Scale (EDSS) ta' 3.0 sa 6.5 fil-mument ta' shubija fl-istudju. L-EDSS medjan kien ta' 6.0 fil-linja bażi. Pazjenti li għandhom aktar minn 61 sena ma kenux inkluzi. Rigward l-attività tal-marda, il-karatteristiċi bażilari tal-attività infjammatorja jistgħu jkunu relatati ma' rikaduti jew immaġnijiet [i.e. leżjonijiet T1 li jidhru aħjar b'Gd jew leżjonijiet T2 attivi [ġodda jew imkabbra]].

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod randomizzat 2:1 biex jirċievu jew 2 mg siponimod darba kuljum jew placebo. Saru evalwazzjonijiet kliniċi waqt l-iscreening u kull tliet xhur u kull meta kien hemm rikaduta. L-evalwazzjonijiet tal-MRI twettqu fil-mument tal-iscreening u kull 12-il xahar.

L-endpoint primarju tal-istudju kien minn dak iż-żmien sa tliet xhur ta' progressjoni kkonfermata tad-dizabbiltà (CDP) kif iddeterminat b'mill-inqas żieda ta' punt mil-linja bażi tal-EDSS (żieda ta' 0.5 punti f'pazjenti bil-linja bażi tal-EDSS ta' 5.5 jew aktar) miżmum għal tliet xhur. L-endpoints sekondarji ewlenin kienu minn dak iż-żmien sa tliet xhur ta' aggravar ikkonfermat ta' mill-inqas 20% mil-linja bażi fit-test ta' 25 pass imkejjel bil-ħin (T25W) u l-bidla mil-linja bażi fil-volum tal-leżjoni T2. Endpoints sekondarji oħrajn kienu minn dak iż-żmien sa sitt xhur ta' CDP, il-perċentwali ta' bidla fil-volum tal-moħħ u l-miżuri ta' attività tal-marda infjammatorja (rata ta' rikaduta fis-sena, leżjonijiet MRI). Il-bidla fil-ħeffa tal-ipproċessar konjittiv tal-punteġġ fis-Symbol Digit Modality Test kienet endpoint esploratorju.

It-tul ta' żmien tal-istudju kien iwarja skont il-pazjenti individwali (id-dewmien medjan tal-istudju kien ta' 21 xahar, medda: minn jum 1 sa 37 xahar).

L-istudju kien jinvolvi għażla randomizzata ta' 1 651 pazjent mogħtija jew 2 mg siponimod (N=1 105) jew placebo (N=546); 82% tal-pazjenti ttrattati b'siponimod u 78% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo temmew l-istudju. L-età medjana kienet ta' 49 snin, id-dewmien medjan tal-marda kien ta' 16.0 snin u l-punteġġ medjan tal-EDSS kien ta' 6.0 fil-linja bażi. 64% tal-pazjenti ma kellhomx rikaduta fis-sentejn ta' qabel ma ssieħbu fl-istudju u 76% ma kellhomx leżjonijiet li jidhru aħjar b'gadolinium fi scan bl-MRI fil-linja bażi tagħhom. 78% tal-pazjenti kienu ġew ittrattati qabel b'terapija għall-MS tagħhom.

Iż-żmien sakemm kien hemm CDP għal tliet xhur u sitt xhur ittardja b'ħafna b'siponimod, bi tnaqqis fir-riskju ta' CDP għal tliet xhur ta' 21% imqabbel mal-placebo (rata ta' periklu [HR] 0.79, $p=0.0134$) u tnaqqis fir-riskju ta' CDP għal sitt xhur ta' 26% imqabbel mal-placebo (HR 0.74, $p=0.0058$).

Figura 1 Pazjenti b'CDP għal tliet u sitt xhur skont il-kurvaturi EDSS-Kaplan-Meier (sett ta' analiżi shiha, studju A2304)

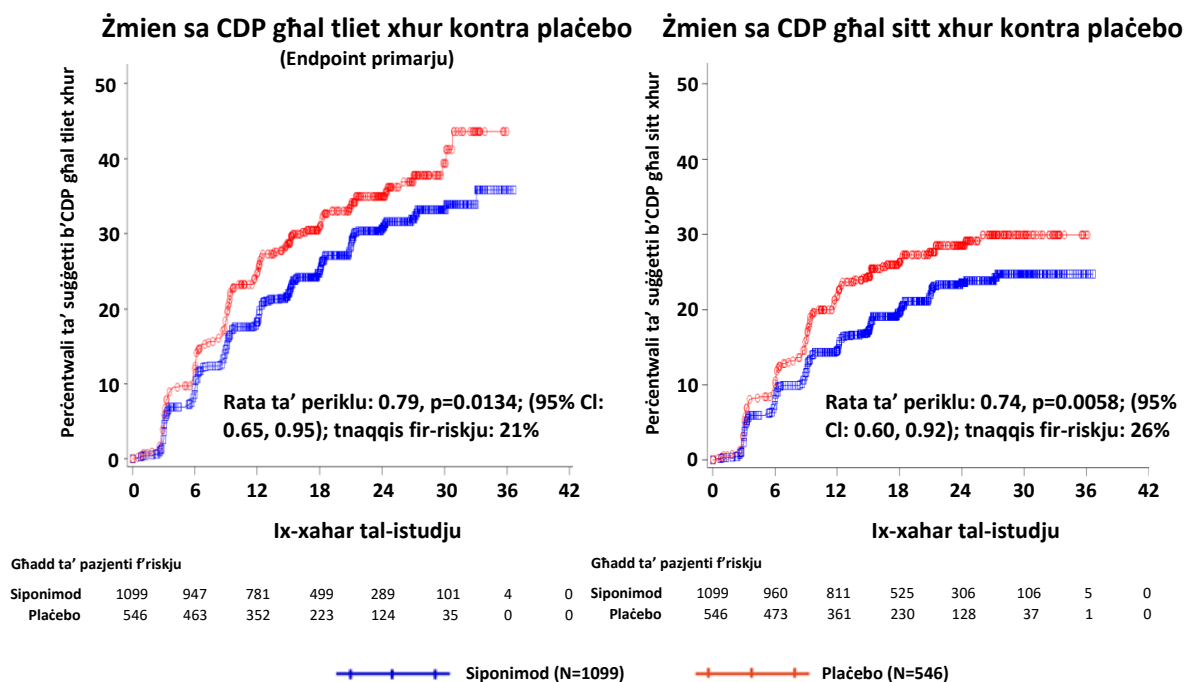


Tabella 3 Ir-riżultati kliniċi u tal-MRI fl-istudju A2304

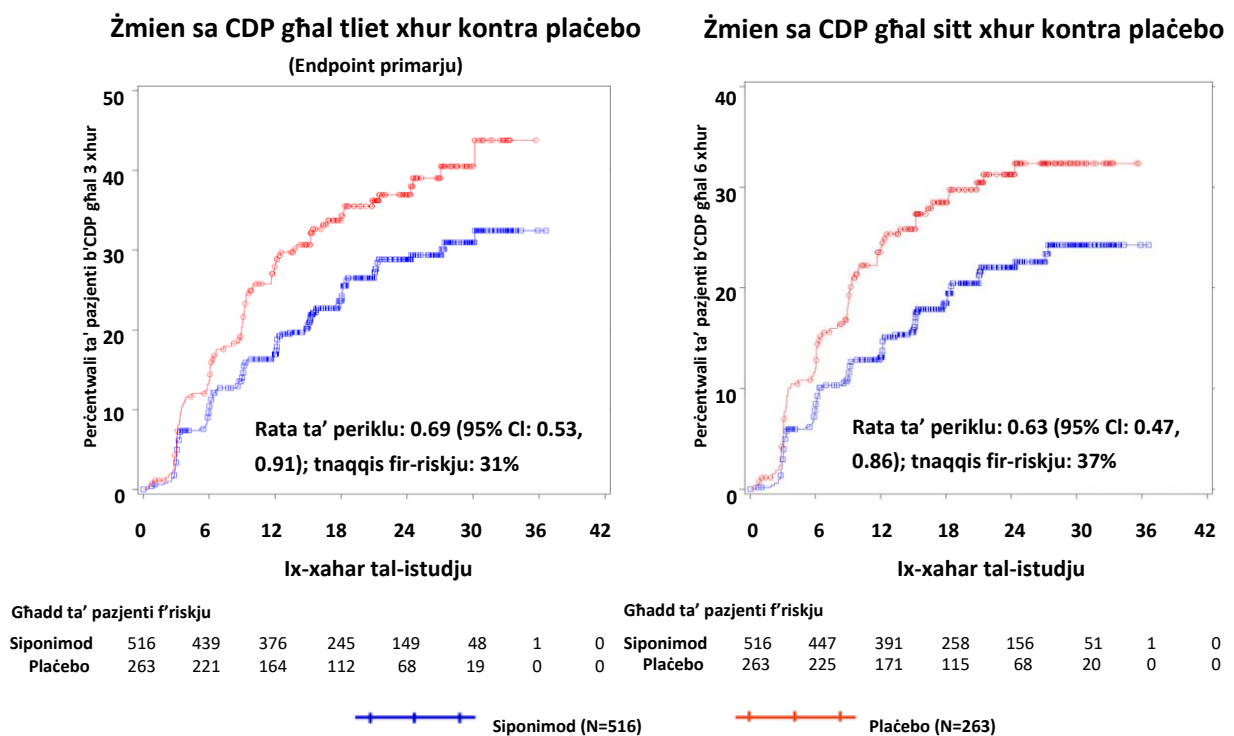
Endpoints	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1 099)	Plaċebo (n=546)
Endpoints kliniċi		
Endpoint primarju tal-effikaċja: Proporzjon ta' pazjenti bi progressjoni kkonfermata tad-diżabbiltà għal tliet xhur (endpoint primarju)	26.3%	31.7%
Tnaqqis fir-riskju ¹	21% (p=0.0134)	
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda kkonfermata ta' 20% fit-test ta' 25 pass imkejjel bil-hin għal tliet xhur	39.7%	41.4%
Tnaqqis fir-riskju ¹	6% (p=0.4398)	
Proporzjon ta' pazjenti bi progressjoni kkonfermata tad-diżabbiltà għal sitt xhur	19.9%	25.5%
Tnaqqis fir-riskju ¹	26% [(p=0.0058)] ⁶	
Rata ta' rikaduta fis-sena (ARR)	0.071	0.152
Tnaqqis fir-rata ²	55% [(p<0.0001)] ⁶	
Endpoints tal-MRI		
Bidla mil-linja bażi fil-volum tal-leżjoni T2 (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Differenza fit-tibdil tal-volum tal-leżjoni T2	-695 mm ³ (p<0.0001) ⁷	
Bidla perċentwali fil-volum tal-moħħ relattiva għal-linja bażi (95% CI) ³	-0.497%	-0.649%
Differenza fil-bidla perċentwali fil-volum tal-moħħ	0.152% [(p=0.0002)] ⁶	
Għadd kumulattiv medju ta' leżjonijiet T1 miżuna li jidhru aħjar b'Gd (95% CI) ⁴	0.081	0.596
Tnaqqis fir-rata	86% [(p<0.0001)] ⁶	
Proporzjon ta' pazjenti li marru għall-agħar b'4 punti fis-Symbol Digit Modality Test ⁵	16.0%	20.9%
Tnaqqis fir-riskju ¹	25% [(p=0.0163)] ⁶	
¹ Mill-immudellar Cox saż-żmien ta' progressjoni		
² Minn mudell ta' episodji rikorrenti		
³ Medja tat-12-il xahar u l-24 xahar		
⁴ Sal-24 xahar		
⁵ Ikkonfermata fis-sitt xahar		
⁶ [Il-valur-p nominali għall-endpoints mhuwiex inkluż fl-ittestjar ġerarkiku u mhuwiex aġġustat għall-multipliċità]		
⁷ Il-valur-p mhux konformi; il-proċedura ta' ttestjar ġerarkiku ntemmet qabel ma ntlahaq l-endpoint		

Ir-riżultati mill-istudju wrew tnaqqis varjabbli imma konsistenti fir-riskju minn dak iż-żmien sa tliet xhur u sitt xhur ta' CDP b'siponimod imqabbel mal-plaċebo fost is-sottogruppi ddefiniti skont is-sess, l-età, l-attività ta' rikaduta qabel l-istudju, l-attività tal-marda skont l-MRI fil-linja bażi, id-dewmien tal-marda u l-livelli ta' diżabbiltà fil-linja bażi.

Fis-sottogrupp ta' pazjenti (n=779) bil-marda attiva (iddefiniti bħala pazjenti b'rikaduta fis-sentejn ta' qabel l-istudju u/jew fil-preżenza ta' leżjonijiet T1 li jidhru aħjar b'Gd fil-linja bażi) il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu jixbhu lil dawg tal-popolazzjoni ġenerali. L-età medjana kienet ta' 47 sena, id-dewmien medjan tal-marda kien ta' 15-il sena u l-punteġġ medjan tal-EDSS fil-linja bażi kien ta' 6.0.

Iż-żmien sakemm kien hemm CDP għal tliet xhur u sitt xhur ittardja b'ħafna fost il-pazjenti bil-marda attiva ttrattati b'siponimod, b'31% imqabbel mal-plaċebo (proporzjon ta' periklu [HR] 0.69; 95% CI: 0.53, 0.91) u b'37% imqabbel mal-plaċebo (HR 0.63; 95% CI: 0.47, 0.86), rispettivament. L-ARR (rikaduti kkonfermati) tnaqqas b'46% (proporzjoni tal-ARR 0.54; 95% CI: 0.39, 0.77) imqabbel mal-plaċebo. Ir-rata relattiva ta' tnaqqis tal-ghadd kumulattiv ta' leżjonijiet T1 miżuna li jidhru aħjar b'Gd tul 24 xahar kienet ta' 85% (il-proporzjon tar-rata 0.155; 95% CI: 0.104, 0.231) imqabbel mal-plaċebo. Id-differenzi fit-tibdil tal-volum tal-leżjonijiet T2 u t-tibdil fil-perċentwali tal-volum tal-moħħ (il-medja tul it-12 u l-24 xahar) imqabbel mal-plaċebo kienu ta' -1 163 mm (95% CI: -1 484, -843 mm³) u 0.141% (95% CI: 0.020, 0.261%), rispettivament.

Figura 2 Pazjenti b'CDP għal tliet u sitt xhur skont il-kurvaturi EDSS-Kaplan-Meier – Sottogrupp b'SPMS attiva (sett ta' analiżi shiha, studju A2304)



Fis-sottogrupp ta' pazjenti (n=827) mingħajr sinjali u sintomi tal-marda attiva (iddefiniti bhala pazjenti mingħajr rikaduta fis-sentejn ta' qabel l-istudju u mingħajr leżjonijiet T1 li jidhru aħjar b'Gd fil-linja bażi), l-effetti ta' CDP għal 3 xhur u 6 xhur kienu żgħar (it-tnaqqis fir-riskju kien ta' 7% u 13%, rispettivament).

Analiżi post-hoc tal-istudju A2304 (EXPAND) uriet li siponimod idewwem il-progressjoni għal EDSS ≥ 7.0 (miżmuma sa tmiem l-istudju, i.e. żmien sas-siġġu tar-roti), li jwassal għal tnaqqis fir-riskju bi 38% (HR mill-mudell Cox 0.62; 95% CI: 0.41, 0.92). L-istima skont Kaplan-Meier tal-perċentwali ta' pazjenti li pprogressaw għal EDSS ≥ 7.0 fl-24 xahar kienet ta' 6.97% fil-grupp mogħti siponimod u ta' 8.72% fil-grupp mogħti plaċebo. Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'SPMS attiva, it-tnaqqis fir-riskju kien ta' 51% (HR 0.49; 95% CI: 0.27, 0.90) u l-istimi skont Kaplan-Meier fl-24 xahar kienu ta' 6.51% fil-grupp mogħti siponimod u ta' 8.69% fil-grupp mogħti plaċebo. Dawn ir-riżultati kollha kienu esploratorji fin-natura tagħhom, u għandhom ikunu interpretati b'kawtela.

Il-parti ewlenija (CP) tal-istudju A2304 kienet segwita minn parti ta' estensjoni (EP) open-label u bi grupp wiehed. L-objettiv tal-EP kien esploratorju fin-natura tiegħu u ġie stabbilit biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' siponimod għal sa 7 snin addizzjonali ta' trattament. Min-numru totali ta' pazjenti randomizzati, 68% (n=1 120) dahlu u 29% (n=485) lestew l-EP tal-istudju A2304. L-istima Kaplan-Meier tal-perċentwal ta' pazjenti b'CDP ta' 6 xhur fix-xahar 108 kien ta' 64.7% fil-grupp ta' siponimod kontinwu u ta' 68.4% fil-grupp ta' pazjenti li qalbu minn placebo għal siponimod wara s-CP. Fil-pazjenti b'SPMS attiva, l-istima Kaplan-Meier tal-perċentwali ta' pazjenti b'CDP ta' 6 xhur fix-xahar 108 kien ta' 62.9% fil-grupp ta' siponimod kontinwu u ta' 68.1% fil-grupp ta' pazjenti li qalbu minn placebo għal siponimod wara s-CP.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'siponimod f'waħda jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-isklerożi multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Iż-żmien (T_{max}) sakemm jintlaħqu l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (C_{max}) wara l-ġhoti mill-ħalq ta' siponimod għal bosta drabi hi ta' madwar erba' sigħat (medda: minn sagħtejn sa 12-il siegħa). L-assorbiment ta' siponimod hu estensiv ($\geq 70\%$, skont l-ammont ta' radjuattività li tghaddi mal-awrina u l-ammont ta' metaboliti fl-ippurgar estrapolati għall-infinit). Il-bijodisponibbiltà orali assoluta għal siponimod hi ta' madwar 84%. F'każ ta' 2 mg siponimod mogħtija darba kuljum għal għaxart ijiem, is- C_{max} medju ta' 30.4 ng/ml u l-AUC_{tau} medja ta' 558 h*ng/ml deheru fl-għaxar jum. Il-qagħda wieqfa ntlahqet wara madwar sitt ijiem ta' ġhoti ta' siponimod darba kuljum għal bosta drabi.

Minkejja li t- T_{max} ittardja sa 8 sigħat wara doża waħda, it-teħid tal-ikel ma kellu l-ebda effett fuq l-espożizzjoni sistemika ta' siponimod (C_{max} u AUC), għalhekk siponimod jista' jittiehed mal-ikel jew le (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Siponimod jinfirx fit-tessuti tal-ġisem permezz ta' volum medju ta' distribuzzjoni moderata ta' 124 litru. Il-frazzjoni ta' siponimod misjuba fil-plażma hi ta' 68% fil-bnedmin. Siponimod malajr jaqşam il-barriera tad-dem-moħħ. It-twaħħil ta' siponimod mal-proteini hu ta' >99.9% f'suġġetti b'saħħithom u f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika jew renali.

Bijotrasformazzjoni

Siponimod hu mmetabolizzat b'mod estensiv, l-aktar permezz taċ-ċitokromu P450 2C9 (CYP2C9) (79.3%), u b'qanqas qawwa biċ-ċitokromu P450 3A4 (CYP3A4) (18.5%).

L-attività farmakoloġika tal-metaboliti ewlenin M3 u M17 mhux mistennija li jkollha sehem fl-effett kliniku u fis-sigurtà ta' siponimod fil-bnedmin.

Investigazzjonijiet *in vitro* wrew li siponimod u l-metaboliti sistemici ewlenin tiegħu M3 u M17 ma jurux xi interazzjoni potenzjali rilevanti klinikament bejn mediċina u oħra b'doži terapewtiċi ta' 2 mg darba kuljum għall-enzimi u t-trasportaturi kollha ta' CYP mistħarrġa, u ma jehtigux investigazzjoni klinika.

CYP2C9 hu polimorfiku u l-ġenotip jinfluwenza l-kontribuzzjonijiet frazzjonali taż-żewġ mogħdijiet tal-metabolizmu ossidattiv sal-eliminazzjoni shiha. L-immudellar PBPK jindika inibizzjoni differenzjali dipendenti fuq il-ġenotip CYP2C9 u induzzjoni tal-mogħdijiet CYP3A4. Bi tnaqqis fl-attività metabolika ta' CYP2C9 fil-ġenotipi rispettivi, hu mbassar li jkun hemm effett akbar tal-perpetraturi CYP3A4 fuq l-espożizzjoni ta' siponimod (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Kienet stmata tnehhija sistemika apparenti (CL/F) ta' 3.11 l/h f'pazjenti b'MS. Il-half-life apparenti tal-eliminazzjoni ta' siponimod hi ta' madwar 30 siegħa.

Siponimod jitneħħa miċ-ċirkulazzjoni sistemika primarjament permezz tal-metaboliżmu u sussegwentament mal-bili/mal-ippurgar. Ma deherx li kien hemm siponimod mhux mibdul mal-awrina.

Linearità

Jidher li l-konċentrazzjoni ta' siponimod tiżdied proporzjonalment skont id-doża wara doži multipli ta' 0.3 mg sa 20 mg siponimod darba kuljum.

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma f'qagħda wieqfa jintlaħqu wara madwar sitt ijiem ta' doża waħda kuljum u l-livelli f'qagħda wieqfa huma madwar darbtejn sa tliet darbiet akbar minn wara l-ewwel doża. Jintuża reġim ta' żieda fit-titrazzjoni sabiex tintlaħaq id-doża terapewtika klinika ta' 2 mg siponimod wara sitt ijiem u huma meħtieġa erbat ijiem oħra ta' doża sabiex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet ta' qagħda wieqfa fil-plażma.

Karatteristiċi fi gruppi speċifiċi jew popolazzjonijiet speċjali

Ġenotip CYP2C9

Il-ġenotip CYP2C9 jinfluwenza s-CL/F ta' siponimod. Żewġ analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni indikaw li s-suġġetti CYP2C9*1*1 u *1*2 iġibu ruħhom bħala metabolizzaturi estensivi, is-suġġetti *2*2 u *1*3 bħala metabolizzaturi intermedji u s-suġġetti *2*3 u *3*3 bħala metabolizzaturi dgħajfa. Imqabbel mas-suġġetti CYP2C9*1*1, individwi b'ġenotipi CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 u *3*3 għandhom il-valuri tas-CL/F 20%, 35-38%, 45-48% u 74% iżgħar, rispettivament. Għaldaqstant l-espożizzjoni ta' siponimod hi ta' madwar 25%, 61%, 91% u 284% oghla fis-suġġetti CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 u *3*3, rispettivament, imqabbel mas-suġġetti *1*1 (ara Tabella 4) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Hemm polimorfiżmi oħra għal CYP2C9 li jseħhu anqas frekwentement. Il-farmakokinetika ta' siponimod ma ġietx evalwata f'individwi bħal dawn. Xi polimorfiżmi bħal *5, *6, *8 u *11 huma assoċjati ma' tnaqqis fi jew telf tal-funzjoni tal-enzimi. Huwa stmat li l-alleli ta' CYP2C9 *5, *6, *8 u *11 għandhom frekwenza kombinata ta' madwar 10% fil-popolazzjonijiet b'dixxendenza Afrikana, 2% f'Latinos/Ispaniċi u <0.4% f'Kawkassi u Asjatiċi.

Tabella 4 L-effett tal-ġenotip CYP2C9 fuq is-CL/F ta' siponimod u l-espożizzjoni sistemika

Ġenotip CYP2C9	Frekwenza fost il-Kawkażjatiċi	CL/F stmat (L/h)	% ta' CL/F f'CYP2C9*1*1	% ta' żieda fl-espożizzjoni kontra CYP2C9*1*1
Metabolizzaturi estensivi				
CYP2C9*1*1	62-65	3.1-3.3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3.1-3.3	99-100	-
Metabolizzaturi intermedji				
CYP2C9*2*2	1-2	2.5-2.6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1.9-2.1	62-65	61
Metabolizzaturi dgħajfa				
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

Anzjani

Ir-riżultati mill-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni jissuggerixxu li mhux meħtieġ aġġustament tad-doża fost pazjenti anzjani (li għandhom 65 sena u aktar). Fl-istudji kliniċi ma ssieheb l-ebda pazjent li għandu aktar minn 61 sena. Siponimod għandu jintuża b'għaqal mal-anzjani (ara sezzjoni 4.2).

Sessi

Riżultati mill-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni jissuggerixxu li mhux meħtieġ aġġustament tad-doża abbażi tas-sess tal-individwu.

Razza/etnicità

Il-parametri tal-farmakokinetika ta' doża waħda ma kenux differenti bejn suġġetti b'saħħithom Ġappuniżi u Kawkazjaċi, li jindika nuqqas ta' sensitività etnika fuq il-farmakokinetiċi ta' siponimod.

Indeboliment tal-kliwi

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża ta' siponimod għal pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi ħafifa, moderata jew gravi. Il-half-life medja u s- C_{max} ta' siponimod (totali u mhux imwaħħal) kienu komparabbli bejn is-suġġetti b'insuffiċjenza renali gravi u suġġetti b'saħħithom. L-AUCs totali u mhux imwaħħla żdiedu biss bi ftit (bi 23 sa 33%) imqabbel mas-suġġetti b'saħħithom. L-effetti ta' mard renali fl-aħħar stadji jew emodijaliżi fuq il-farmakokinetiċi ta' siponimod ma ġewx studjati. Minhabba li siponimod jehel mal-proteini fil-plażma b'rata għolja (>99.9%), mhuwiex mistenni li l-emodijaliżi tbiddel il-konċentrazzjoni shiħa u mhux imwaħħla ta' siponimod u mhux imbassar aġġustamenti fid-doża minhabba dawn il-kunsiderazzjonijiet.

Indeboliment tal-fwied

Siponimod m'għandhux jintuża ma' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi (ara sezzjoni 4.3). Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża ta' siponimod għal pazjenti b'insuffiċjenza epatika ħafifa jew moderata. Il-farmakokinetiċi tal-AUC ta' siponimod mhux imwaħħal huma 15% u 50% oġġla fost suġġetti b'insuffiċjenza epatika moderata u gravi, rispettivament, imqabbel ma' suġġetti b'saħħithom għal doża waħda studjata ta' 0.25 mg. Il-half-life medja ta' siponimod ma nbidlitx fil-każ ta' insuffiċjenza epatika.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Waqt studji dwar tossiċità minn doži ripetuti fil-ġrieden, il-firien u fix-xadini, siponimod affettwa b'mod ċar is-sistema limfatika (limfopenija, atrofiya limfatika u tnaqqis fir-rispons tal-antikorpi), li hu konsistenti mal-attività farmakoloġika primarja tiegħu skont ir-riċetturi ta' S1P1 (ara sezzjoni 5.1).

It-tossiċitajiet li llimtaw id-doża fost l-ispeċi ta' annimali kienu nefrotossiċità fil-ġrieden, żieda fil-piż fil-firien u CNS avversi u effetti gastrointestinali fix-xadini. L-organi ewlenin milquta minn tossiċità fir-rodenti kienu jinkludu l-pulmun, il-fwied, it-tirojde, il-kliwi u l-utru/il-vaġina. Fix-xadini, deheru wkoll effetti fuq il-muskoli u l-ġilda. Dawn it-tossiċitajiet kienu aktar minn 30 darba l-espożizzjoni sistemika superjuri ta' siponimod imqabbel mal-espożizzjoni umana skont l-AUC b'doża ta' manutenzjoni ta' 2 mg/kuljum.

Siponimod ma weriex xi potenzjal fototossiku jew dipendenza u ma kienx ġenotossiku *in vitro* u *in vivo*.

Kanċeroġenità

Waqt investigazzjonijiet kanċeroġeniċi, siponimod qanqal limfoma, emanġjoma u emanġjosarkoma fil-firien, filwaqt li l-adenoma follikulari u l-karċinoma tal-glandola tat-tirojde kienu identifikati f'firien irġiel. Dawn tumuri misjuba kien meqjusa jew speċifiċi għall-ġrieden jew attribwiti għall-adattamenti metabolici tal-fwied b'mod partikulari fost dawġ l-ispeċi ta' firien sensitivi u hemm dubju dwar ir-relevanza tagħhom għall-bnedmin.

Fertilità u tossicità riproduttiva

Siponimod ma affettwax il-fertilità tal-firien irġiel u nisa meta ttestjat sal-ogħla doża, li tirrappreżenta madwar 19-il darba aktar mill-marġni ta' sigurtà skont l-espożizzjoni sistemika umana (AUC) b'doża ta' 2 mg kuljum.

Ir-riċettur affettwat minn siponimod (riċettur tal-isfingosina-1-fosfat) huwa magħruf li għandu sehem fil-formazzjoni vaskulari waqt l-embrijoġenesi.

Waqt studji dwar l-iżvilupp embrijofetali mwettqa fost il-firien u l-fniek, siponimod qanqal ettetti embrijotossiċi fin-nuqqas ta' tossicità maternali. Fiż-żewġ speċijiet, żdiedet il-mortalità prenatali. Filwaqt li fil-firien kien innutat numru ogħla ta' feti b'malformazzjonijiet esterni, skelettriċi u vixxerali (eż. saqaf tal-ħalq mixquq u deformazzjonijiet klavikoli, kardjomegalija u edima), fil-fniek kienu osservati b'mod predominanti varjazzjonijiet skelettriċi u vixxerali fil-feti.

Waqt studju dwar l-iżvilupp prenatali u postnatali mwettaq fil-firien, kien hemm żieda fl-għadd ta' mwiet (frieħ imwielda mejta jew misjuba mejta qabel ir-4 jum mit-twelid) u frieħ deformati (frieħ irġiel b'malformazzjonijiet uroġenitali u/jew żieda fid-distanza anopenitali; frieħ taż-żewġ sessi b'edima, bil-kranju artab minfuħ, jew bir-riġlejn ta' wara mgħawġin).

Il-livelli ta' espożizzjoni (AUC) fl-NOAELs rispettivi għall-iżvilupp embrijofetali (firien u fniek) u pre/postnatali (firien) kienu taħt l-espożizzjoni sistemika (AUC) fil-bniedem b'doża ta' 2 mg kuljum u bħala konsegwenza m'hemm l-ebda marġini ta' sigurtà.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mayzent 0.25 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Crospovidone
Glycerol dibehenate
Colloidal anhydrous silica

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)
Black iron oxide (E172)
Talc
Soya lecithin
Xanthan gum

Mayzent 1 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Crospovidone
Glycerol dibehenate
Colloidal anhydrous silica

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)
Black iron oxide (E172)
Talc
Soya lecithin
Xanthan gum

Mayzent 2 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Crospovidone
Glycerol dibehenate
Colloidal anhydrous silica

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)
Talc
Soya lecithin
Xanthan gum

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Mayzent 0.25 mg pilloli miksija b'rita

Pakketti ta' titrazzjoni ta' 12-il pillola miksija b'rita f'folja PA/alu/PVC/alu f'pokit.
Pakketti ta' 84 jew 120 pillola miksija b'rita f'folji PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 1 mg pilloli miksija b'rita

Pakketti ta' 28 jew 98 pillola miksija b'rita f'folji PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 2 mg pilloli miksija b'rita

Pakketti ta' 14, 28 jew 98 pillola miksija b'rita f'folji PA/alu/PVC/alu.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mayzent 0.25 mg pilloli miksija b'rita

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

Mayzent 1 mg pilloli miksija b'rita

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

Mayzent 2 mg pilloli miksija b'rita

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 Jannar 2020

Data tal-aħħar tiġdid: 19 Settembru 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Mayzent f'kull Stat Membru id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel mal-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet tat-tqassim, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali (NCA).

L-MAH għandu jara li f'kull Stat Membru (MS) fejn jinbiegħ Mayzent, it-tobba kollha li għandhom il-ħsieb li jippreskrivu Mayzent ikunu ngħataw Pakkett Edukattiv għat-Tabib aġġornat, li jinkludi:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott;
- Ċekkjatura għat-Tabib li jrid jikkunsidra qabel ma jippreskrivi Mayzent
- Gwida għall-Kuratur/Pazjent li tird tingħata lill-pazjenti kollha
- Kartuna ta' Tfakkir dwar Tqala għan-nisa li jistgħu joħorġu tqal.

Lista ta' kontroll għat-tabib:

Il-lista ta' kontroll għat-tabib għandha tinkludi l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- L-implikazzjonijiet dwar is-sigurtà fit-tul li jista' jkun hemm f'każ ta' metabolizzaturi dgħajfin:
 - Wettaq ġenotipazzjoni għal CYP2C9 qabel it-tnedija tat-trattament sabiex tiddetermina d-doża ta' manutenzjoni ta' siponimod. It-test jitlob kampjun tad-DNA miksub permezz tad-demem jew ir-riq (tajjara orali). It-test jidentifika żewġ varjazzjonijiet tal-alleli għal CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) u CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). It-tnejn huma polimorfiżmi nukleotidi singoli. Din il-ġenotipazzjoni tista' ssir billi jintuza l-metodu sekwenzjali Sanger jew il-metodi ta' provi msejsa fuq il-PCR. Għal aktar kjarifikazzjonijiet jekk jogħġbok irreferi għand il-laboratorju lokali tiegħek.
 - Tagħtix siponimod għall-omozigoti tal-pazjenti għal CYP2C9*3*3.
 - Aġġusta d-doża ta' manutenzjoni għal 1 mg f'pazjenti b'ġenotipi ta' CYP2C9*2*3 jew *1*3.
- Bradiarritimija (li tinkludi difetti ta' konduzzjoni) matul it-tnedija tat-trattament:
 - Ibda t-trattament b'pakkett ta' titrazzjoni li jdum hamest ijiem. Ibda t-trattament b'0.25 mg fl-ewwel jum, b'titrazzjoni 'l fuq sa ma tintlaħaq id-doża ta' manutenzjoni ta' 2 mg jew 1 mg fis-sitt jum skont il-qagħda tal-metabolizzatur ta' CYP2C9.
 - Jekk id-doża ta' titrazzjoni tinqabeż f'xi ġurnata minnhom matul l-ewwel sitt ijiem mit-trattament, it-trattament għandu jerġa' jinbada b'pakkett ta' titrazzjoni ġdid.
 - Jekk id-doża ta' manutenzjoni tiġi interrotta għal erba' dożi kuljum jew aktar wara xulxin, it-trattament għandu jerġa' jinbada b'pakkett ta' titrazzjoni ġdid.
 - Ir-rekwiziti għall-monitoraġġ mat-tnedija tat-trattament:
Qabel it-tnedija tat-trattament:
 - Wettaq ECG vitali u fil-linja bażi qabel l-ewwel doża ta' siponimod f'pazjenti bi bradikardija tas-sinus (ir-rata tat-tahbit tal-qalb [HR] <55 bpm), bi storja ta' imblokk AV tal-ewwel jew tat-tieni grad [Mobitz tat-tip II], jew bi storja ta' infart mijokardijaku jew insuffiċjenza kardijaka (pazjenti b'NYHA klassi I u II).
 - Sa sitt sigħat wara l-ewwel doża:*
 - Osserva l-pazjenti bi bradikardija tas-sinus (ir-rata tat-tahbit tal-qalb <55 bpm), bi storja ta' imblokk AV tal-ewwel jew it-tieni grad [Mobitz tip I] jew bi storja ta' infart mijokardijaku jew insuffiċjenza kardijaka (pazjenti b'NYHA klassi I u II) għal tul ta' sitt sigħat wara l-ewwel doża ta' siponimod għal sinjali u sintomi ta' bradikardija u aghmel ECG fi tmien il-perjodu ta' monitoraġġ ta' sitt sigħat.
 - Jekk meħtieġ, it-tnaqqis fir-rata tat-tahbit tal-qalb imqanqal b'siponimod jista' jitreġġa' lura b'atropine jew isoprenaline.
 - Osservazzjoni estiża (>sitt sigħat wara l-ewwel doża):*
 - Jekk, mas-sitt siegħa, ir-rata tat-tahbit tal-qalb tinsab fl-anqas valur wara l-ewwel doża, estendi l-monitoraġġ tar-rata tat-tahbit tal-qalb b'mill-inqas sagħtejn oħra u sakemm ir-rata tat-tahbit tal-qalb terġa' toghla.

- Estendi l-monitoraġġ tar-rata tat-taħbit tal-qalb għal mill-inqas matul il-lejl kollu f'faċilità medika u sakemm ma jissolvewx is-sejbiet f'pazjenti li jeħtieġu intervent farmakoloġiku matul il-monitoraġġ wara t-tnedija/it-tnedija mill-ġdid tat-trattament. Irrepeti l-monitoraġġ tal-ewwel doża wara t-tieni doża ta' siponimod.
- Wieħed għandu jiehu azzjoni amministrattiva xierqa u jibqa' josserva sakemm is-sintomi/is-sejbiet ikunu ssolvew jekk jidhru l-episodji li ġejjin:
 - a. Ikun hemm imblokk AV ġdid tat-tielet grad u li jseħh fi kwalunkwe żmien
 - b. Meta fis-sitt siegħa l-ECG juri: Imblokk AV ġdid tat-tieni grad jew oġġla, jew intervall tal-QTc ta' ≥ 500 msek
 Jekk hu meħtieġ trattament farmakoloġiku, għandek tkompli bil-monitoraġġ matul il-lejl u għandek terġa' tosserva għal sitt sigħat wara li tingħata t-tieni doża.
- Mayzent huwa kontraindikat f':
 - Pazjenti li, fl-aħħar sitt xhur, kellhom infart mijokardijaku, anġina pettorali instabbli, puplesija/attakk iskemiku tranzitorju (TIA), insuffiċjenza kardijaka ddekompensata (li teħtieġ trattament l-isptar), jew insuffiċjenza kardijaka klassi III/IV skont il-New York Heart Association (NYHA).
 - Pazjenti bi storja ta' imblokk atriyoventrikulari (AV) tat-tip Mobitz II tat-tieni grad, imblokk AV tat-tielet grad, imblokk sinoatrijali tal-qalb jew is-sindrome tas-sinus marid, jekk ma jgorrux pacemaker.
- Mayzent mhuwiex irrakkomandat f':
 - Pazjenti bil-kundizzjonijiet li ġejjin. It-trattament b'siponimod għandu jitqies għal dawn il-pazjenti biss kemm-il darba l-benefiċċji mbassra jegħlbu r-riskji li jista' jkun hemm u għandha ssir konsulta ma' kardjologu biex ikun iddeterminat monitoraġġ xieraq. Huwa rrakkomandat li jkun hemm ħal monitoraġġ estiż għal mill-inqas matul il-lejl.
 - Titwil tal-QTc > 500 msek
 - Apnea tal-irqad gravi mhux ittrattata
 - Storja ta' bradikardija sintomatika
 - Storja ta' sinkope rikorrenti
 - Pressjoni għolja mhux ikkontrollata
 - Trattament konkomitanti b'mediċini antiarritmiċi ta' klassi Ia (eż. quinidine, procainamide) jew III, b'imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju (bħalma huma verapamil, diltiazem) u mediċini oħrajn (eż. ivabradine jew digoxin) li huma magħrufin li jbaxxu r-rata tat-taħbit tal-qalb
- Infezzjonijiet, li jinkludu l-attivazzjoni mill-ġdid tal-varicella zoster, attivazzjoni mill-ġdid tal-infezzjonijiet virali l-oħrajn, PML u infezzjonijiet opportunistiċi rari oħrajn:
 - Hemm zieda fir-riskju ta' infezzjonijiet li jinkludu infezzjonijiet serji, f'pazjenti ttrattati b'siponimod.
 - Qabel ma jitnieda t-trattament, għandu jkun disponibbli test riċenti tal-għadd shiħ tad-dem (CBC) (i.e. fi żmien sitt xhur jew wara li titwaqqaf it-terapija ta' qabel). Huwa rrakkomandat ukoll li jsiru evalwazzjonijiet tas-CBC bejn 3 u 4 xhur wara t-tnedija tat-trattament u wara mill-inqas darba fis-sena, u f'każ ta' sinjal ta' xi infezzjoni. Għadd assolut tal-limfoċiti ta' $< 0.2 \times 10^9/l$, jekk ikkonfermat, għandu jwassal biex id-doża titnaqqas għal 1 mg, minhabba li waqt studji kliniċi d-doża ta' siponimod tnaqqset f'pazjenti b'għadd assolut tal-limfoċiti ta' $< 0.2 \times 10^9/l$. Għadd assolut tal-limfoċiti kkonfermat ta' $< 0.2 \times 10^9/l$ f'pazjenti mogħtija diġà siponimod 1 mg għandu jwassal biex titwaqqaf it-terapija b'siponimod għal kollox sakemm il-livell ma jilhaqx $0.6 \times 10^9/l$ u f'dan il-każ wieħed ikun jista' jikkunsidra li jintroduċi mill-ġdid siponimod.
 - Qabel ma jittiehed siponimod, ittestja għall-antikorpi tal-ġidri r-riħ (VZV) f'pazjenti li m'għandhomx storja kkonfermata minn tabib ta' ġidri r-riħ jew mingħajr dokumentazzjoni li tixhed kors shiħ ta' tilqim kontra l-VZV. Jekk it-test jirriżulta fin-negattiv, huwa rrakkomandat li tingħata tilqima u t-trattament b'siponimod għandu jiċċaqilaq b'xahar biex it-tilqima tilhaq l-effett shiħ tagħha.
 - Siponimod huwa kontraindikat f'pazjenti bis-sindrome tal-immunodefiċjenza.

- Siponimod huwa kontraindikata f'pazjenti bi storja ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva jew meningite kriptokokkali.
- Tibdiex it-trattament b'siponimod f'pazjenti b'infazzjoni attiva gravi sakemm ma tgħaddix l-infazzjoni.
- Oqgħod attent meta tagħti trattament flimkien ma' terapiji antineoplastiċi, immunomodulanti jew immunospressivi (li jinkludu kortikosteroidi) minhabba r-riskju ta' effetti miżjuda fuq is-sistema immuni.
- Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jirrappurtaw sinjali u sintomi ta' infazzjonijiet minnufih lit-tabib tagħhom matul it-trattament u sa xahar wara t-trattament b'siponimod.
- Aghmel monitoraġġ xieraq tal-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infazzjonijiet matul u wara t-trattament b'siponimod:
 - Għandha titwettaq evalwazzjoni dijanjostika minnufih f'pazjenti b'sintomi u sinjali konsistenti ma' encefalite, meningite jew meningoencefalite; it-trattament b'siponimod għandu jitwaqqaf sakemm jiġi eskluż bħala l-kawża; għandu jinbeda trattament xieraq tal-infazzjoni, jekk tiġi dijanjostikata.
 - Każijiet ta' infazzjoni tal-virus tal-erpate (inkluzi każijiet ta' meningite jew meningoencefalite kkawżati mill-virus tal-varicella zoster) sehhew waqt siponimod fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament.
 - Kien irrappurtati każijiet ta' meningite kriptokokkali (CM) għal siponimod.
 - Kienu rrappurtati każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) fil-każ ta' modulatori tar-riċettur S1P, inkluz siponimod, u terapiji oħrajn għal sklerozi multipla. It-tobba għandhom ikunu viġilanti għas-sintomi kliniċi jew ir-riżultati tal-MRI li jissuggerixxu PML. Jekk hemm suspett ta' PML, it-trattament b'siponimod għandu jitwaqqaf sakemm tiġi eskluża PML. Jekk tiġi kkonfermata PML, it-trattament b'siponimod għandu jitwaqqaf. Is-sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni (IRIS) ġie rrappurtat f'pazjenti ttrattati b'modulatori tar-riċetturi ta' S1P, inkluz siponimod, li żviluppaw PML u sussegwentement waqqfu t-trattament. Iż-żmien għall-bidu ta' IRIS f'pazjenti b'PML kien ġeneralment minn ġimghat sa xhur wara t-twaqqif tal-modulator tar-riċetturi ta' S1P. Għandu jsir monitoraġġ għall-iżvilupp ta' IRIS u għandu jingħata trattament xieraq għall-infjammazzjoni assoċjata
- Edima makulari:
 - Hejji evalwazzjoni oftalmoloġika qabel ma tibda t-terapija u ibqa' għaddej bl-evalwazzjonijiet waqt li qed jirċievu t-terapija pazjenti bi storja ta' dijabete mellitus, uveite jew mard retinali eżistenti/koeżistenti.
 - Hija rrakkomandata evalwazzjoni oftalmoloġika kull tlieta u erba' xhur wara t-tnedija tat-trattament b'siponimod.
 - Ghid lill-pazjent sabiex jirrapporta disturbi fil-vista fi kwalunkwe żmien waqt li għaddej bit-terapija b'siponimod.
 - Tibdiex it-trattament b'siponimod f'pazjenti b'edima makulari sakemm din ma tgħaddix.
- Tossicità riproduttiva:
 - Siponimod huwa kontraindikata għal waqt it-tqala u għal nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumix qed jużaw kontraċezzjoni effettiva. Avża lin-nisa dwar riskji serji li jista' jkun hemm għall-fetu jekk jintuza siponimod waqt it-tqala jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li qed tiehu siponimod.
 - Huwa meħtieġ test tat-tqala negattiv qabel ma jitnieda t-trattament f'każ ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal.
 - Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw il-pariri meħtieġa qabel it-tnedija tat-trattament u wara b'mod regolari dwar ir-riskji serji ta' siponimod fuq il-fetu, bl-għajnuna tal-kartuna ta' tfakkir dwar tqala speċifikament għall-pazjent.
 - Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal mill-inqas għaxart ijiem wara li jkun waqqfu t-trattament b'siponimod.

- Siponomid għandu jitwaqqaf mill-inqas għaxart ijiem qabel ma tkun ippjanata tqala. Meta titwaqqaf siponimod minhabba li qed tigi pplanata tqala wiehed għandu jikkunsidra li l-attività tal-marda taf terġa' tfigg.
- Agħti pariri lill-pazjent f'każ ta' tqala mhux mahsuba.
- Jekk mara tohrög tqila waqt li għaddejja bit-trattament b'siponimod, it-trattament għandu jitwaqqaf. Nisa tqal għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskji serji li jista' jkun hemm għall-fetu, u għandhom jitwettqu eżamijiet ultrasonografiċi.
- Jekk ikun hemm tqala waqt it-trattament jew fi żmien 10 ijiem mit-twaqqif tat-trattament b'siponimod, jekk jogħġbok irrapporta li Novartis billi ċċempel fuq [dahhal in-numru tat-telefown lokali] jew iżżur is-sit elettroniku [dahhal il-URL], irrispettivament mir-riżultati avversi osservati.
- Novartis fasslet il-programm PRegnancy outcomes Intensive Monitoring (PRIM), li huwa registru msejjes fuq mekkanizmi msahha ta' follow-up sabiex tingabar informazzjoni dwar it-tqala f'pazjenti esposti għal siponimod eżatt qabel it-tqala jew waqtha u fi trabi sa 12-il xahar wara l-hlas.
- Affarijiet oħra x'tiftakar:
 - Wettaq testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel ma jinbeda t-trattament b'siponimod. Jekk il-pazjenti jiżviluppaw sintomi li jissuggerixxu disfunzjoni tal-fwied matul it-trattament, itlob li jkunu ċċekkjati l-enzimi tal-fwied. Waqqaf it-trattament jekk tkun ikkonfermata hsara serja lill-fwied. Siponimod huwa kontraindikant f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-fwied (Child-Pugh klassi Ċ).
 - Żomm għajnejk miftuhin għal malinni tal-ġilda waqt it-trattament b'siponimod. Wettaq eżaminazzjoni tal-ġilda qabel il-bidu tat-trattament u mbagħad kull 6 sa 12-il xahar b'konsiderazzjoni tal-ġudizzju kliniku. Eżaminazzjonijiet bir-reqqa tal-ġilda għandhom jinżammu bi trattamenti aktar fit-tul. Il-pazjenti għandhom jigu referuti għand dermatologu jekk jigu osservati leżjonijiet suspettużi. Wissi lill-pazjenti biex ma jesponux ruhhom għar-raġġi tax-xemx mingħajr ilqugħ. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jirċievu fototerapija bir-radjażzjoni UV-B jew fotokemjoterapija PUVA. Siponimod huwa kontraindikant f'pazjenti b'malinni attivi.
 - F'każ li pazjent jiżviluppa bla mistenni sintomi/sinjali newroloġiċi jew psikjatriċi jew tiżdied id-deterjorazzjoni newroloġika, għandu jitwettaq minnufih eżami fiżiku u newroloġiku komplut u għandu jkun ikkunsidrat MRI.
 - Wiehed għandu joqgħod attent f'każ ta' pazjenti anzjani b'komorbiditajiet multipli, jew b'mard/diżabbiltà avvanzati (minhabba l-possibbiltà li jżided ir-riskju ta', ngħidu aħna, infezzjonijiet, episodji bradiarritmiċi matul it-tnedija tat-trattament).
 - Jekk jitwaqqaf siponimod, wiehed għandu jikkunsidra l-possibbiltà li terġa' tfigg b'qawwa l-attività tal-marda.
 - Agħti lill-pazjenti l-Gwida għall-Pazjent/Kuratur u l-Kartuna ta' Tfakkir dwar Tqala għal nisa li jistgħu joħroġu tqal.
 - Kun midhla tal-Infurmazzjoni dwar il-Preskrizzjoni ta' Mayzent.

Gwida għall-Pazjent/Kuratur:

Il-Kartuna għall-Pazjent/Kuratur għandha tinkludi l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- X'inhu Mayzent u kif jaħdem
- X'inhu l-isklerożi multipla.
- Il-pazjenti għandhom jaqraw il-fuljett ta' tagħrif sew qabel jinbeda t-trattament u għandhom iżommu l-fuljett ta' tagħrif f'każ li jkollhom bżonn jirreferu għalih mill-ġdid waqt it-trattament.
- Il-htieġa li jirrapportaw reazzjonijiet mhux mixtieqa.
- Qabel ma jinbeda t-trattament, se jittiehed kampjun tad-DNA permezz tad-demem jew tar-riq (tajora orali) sabiex ikun iddeterminat il-ġenotip CYP2C9 u hekk jgħinu jiddetermina d-doża x-xierqa ta' siponimod. F'ċerti każijiet il-pazjent jaf ma jingħatax it-trattament b'siponimod minhabba l-qagħda speċifika tal-ġenotip CYP2C9.

- Il-pazjenti għandhom bżonn li tingħatalhom tilqima kontra l-ġidri r-riħ sa xahar qabel it-tnedija tat-trattament b'siponimod, jekk il-pazjent mhuwiex imlaqqam kontra l-mikrobu.
- Siponimod mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti b'mard tal-qalb jew li qed jehdu mediċini oħrajn fl-istess hin magħrufin li jbaxxu r-rata tat-taħbit tal-qalb. Il-pazjenti għandhom jgħidu lil kwalunkwe tabib li jaraw li qed jingħataw trattament b'siponimod.
- F'każ ta' pazjenti b'ċerti problemi tal-qalb, ikun meħtieġ ECG qabel ma jitnieda t-trattament b'siponimod. Il-bżonn li jkun hemm osservazzjoni (inkluż monitoraġġ bl-ECG) għal sitt sigħat fi klinika wara li tingħata l-ewwel doża ta' siponimod fl-ewwel jum, jekk il-pazjent għandu problemi tal-qalb. Għarrfu li jaf ikollu bżonn joqgħod matul il-lejl ukoll għal aktar osservazzjoni, jekk il-pazjent jesperjenza sintomi matul l-ewwel 6 sigħat.
- Il-pazjenti għandhom jirrapportaw minnufih sintomi li jindikaw rata tat-taħbit tal-qalb baxxa (bħalma huma sturdament, mejt, dardir jew palpitazzjonijiet) wara li tingħata l-ewwel doża ta' siponimod u matul il-perjodu ta' titrazzjoni.
- Qabel it-tnedija tat-trattament il-pazjenti għandhom jipprovdu test tad-demmi riċenti bl-għadd shih tad-demmi. Huwa rrakkomandat ukoll li jsiru evalwazzjonijiet tas-CBC bejn 3 u 4 xhur wara t-tnedija tat-trattament u wara mill-inqas darba fis-sena, u f'każ ta' sinjal ta' xi infezzjoni.
- Is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjoni matul it-trattament, u sa xahar wara t-trattament b'siponimod, jeħtieġ li jkunu rrapportati minnufih lit-tabib li qed jiktiblek il-mediċina, inklużi dawn li ġejjin:
 - Uġiġh ta' ras akkumpanjat minn ebusija tal-ġhonq, sensittività għad-dawl, deni, sintomi jixbhu tal-influenza, nawsjia, raxx, hruq ta' Sant'Antnin u/jew konfużjoni jew aċċessjonijiet (dawn jistgħu jkunu sintomi ta' meningite u/jew enċefalite, ikkawżati minn infezzjoni fungali jew virali).
 - jekk temmen li l-MS tiegħek qed tmur għall-aġar jew jekk tinnota xi sintomi godda waqt u wara t-trattament b'Mayzent, pereżempju bidliet fil-burdata jew fl-imġieba, dghufija ġdida jew li qed tmur għall-aġar fuq naha wahda tal-ġisem, bidliet fil-vista, konfużjoni, nuqqasijiet fil-memorja jew diffikultajiet fit-taħdit u fil-komunikazzjoni. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' PML jew ta' reazzjoni infjammatorja (magħrufa bħala sindrome infjammatorju ta' rikonstituzzjoni immuni jew IRIS) li tista' sseħh f'pazjenti b'PML meta Mayzent jitneħħa minn ġisimhom wara li jieqfu jiehduh.
- Il-pazjenti għandhom jirrapportaw kwalunkwe sintomu ta' indeboliment fil-vista minnufih lit-tabib li kiteb il-mediċina matul l-ewwel xahar u sal-ewwel xahar wara li jintemm it-trattament b'siponimod.
- Il-pazjenti għandhom iċemplu lit-tabib jekk tinqabeż doża matul l-ewwel sitt ijiem mit-trattament jew għal erbat ijiem wara xulxin jew aktar wara t-tnedija tat-trattament b'siponimod. It-trattament ikollu jerga' jibda mill-ġdid b'pakkett ta' titrazzjoni ġdid.
- It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru qabel it-tnedija tat-trattament u jerggħu jsiru jekk hemm sintomi li jissuggerixxu xi disfunzjoni tal-fwied.
- Il-pazjenti għandhom jirrapportaw kwalunkwe sintomu/sinjal newroloġiku jew psikjatriku mhux mistenni (bħalma huma wġiġh ta' ras qawwi f'daqqa, konfużjoni, aċċessjoni u tibdiliet fil-vista) jew deterjorazzjoni newroloġika mgħaġġla lit-tobba tagħhom.
- Minhabba r-riskju teratoġeniku li jista' jkun hemm minhabba siponimod nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom:
 - Ikunu mgħarrfa qabel it-tnedija tat-trattament u wara b'mod regolari mit-tabib tagħhom dwar ir-riskji serji ta' siponimod għall-fetu u dwar il-kontraindikazzjoni f'nisa tqal u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni effettiva, bl-ghajnuna tal-Kartuna ta' Tfakkir dwar Tqala.
 - Ikollhom test tat-tqala negattiv qabel ma jitnieda siponimod, li għandu jerga' jsir f'intervalli xierqa.
 - Iridu jkunu qed jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal mill-inqas għaxart ijiem wara li jitwaqqaf it-trattament sabiex tkun evitata tqala minhabba r-riskju li jista' jkun hemm għat-tarbija mhux imwiela.
 - Jirrapportaw minnufih lit-tabib li kitbilhom il-mediċina kwalunkwe tqala (intenzjonata jew mhux) matul it-trattament u sa għaxart ijiem wara li jkun twaqqaf it-trattament b'siponimod.

- Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskju ta' malinni fil-ġilda u l-htieġa għal eżaminazzjonijiet tal-ġilda fil-bidu tat-trattament u minn hemm 'il quddiem waqt it-trattament b'siponimod. Pazjenti għandhom jiġu avżati joqogħdu attenti li ma jesponux ruħhom għar-raġġi tax-xemx mingħajr protezzjoni. Barra minn hekk, il-pazjenti m'għandhomx jingħataw fl-istess hin fototerapija bir-radjazzjoni UV-B jew fotokemjoterapija PUVA. Il-pazjenti għandhom jgħarrfu lit-tabib tagħhom minnufih jekk jinnotaw kwalunkwe boċċa (eż. boċċi jleqqqu), roqgħa jew ferita miftuħa fil-ġilda li ma jfiqux fi ftit ġimgħat. Is-sintomi ta' kanċer tal-ġilda jistgħu jinkludu tkabbir jew bidliet mhux normali fit-tessut tal-ġilda (eż. tbajja' mhux tas-soltu) b'bidla fil-kulur, fil-forma jew fid-daqs maż-żmien.
- Wara li jitwaqqaf it-trattament b'Mayzent, il-pazjenti għandhom jgħarrfu lit-tabib tagħhom minnufih jekk is-sintomi tal-marda tagħhom qed imorru għall-agħar (eż. iħosshom dgħajfa jew tibdiliet fil-vista) jew jekk jinnutaw xi sintomi godda.
- Id-dettalji ta' fejn jista' jiġi kkuntattjat it-tabib li jkun ippreskriva l-medicina.

Il-Kartuna ta' Tfakkir dwar Tqala għal nisa li jistgħu joħorġu tqal:

Il-kartuna ta' tfakkir dwar tqala speċifikament għall-pazjent għandha tinkludi l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Siponimod huwa kontraindikata matul it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva.
- It-tobba se jipprovdu pariri qabel it-tnedija tat-trattament u wara b'mod regolari dwar ir-riskju teratoġeniku li jista' jkun hemm b'siponimod u x'azzjonijiet huma meħtieġa sabiex jitnaqqas dan ir-riskju.
- Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa mit-tabib tagħhom dwar il-bżonn ta' kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u sa għaxart ijiem wara li jitwaqqaf.
- Għandu jsir test tat-tqala u f'każ ta' riżultati negattivi dawn għandhom ikunu kkonfermati mit-tabib qabel it-tnedija tat-trattament. Dan għandu jerga' jsir f'intervalli xierqa.
- Il-pazjenti għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament b'siponimod.
- Waqt li għaddej it-trattament, in-nisa ma jistgħux joħorġu tqal. Jekk mara toħroġ tqila jew trid toħroġ tqila, siponimod għandu jitwaqqaf. Għandha tibqa' tintuża kontraċezzjoni effettiva għal mill-inqas għaxart ijiem wara li jkun twaqqaf it-trattament b'siponimod.
- It-tobba se jagħtu l-pariri meħtieġa f'każ ta' tqala u se jevalwaw ir-riżultat ta' kwalunkwe tqala.
- Il-pazjenti għandhom jgħarrfu lit-tabib tagħhom minnufih jekk l-isklerozi multipla tagħhom taggrava wara li jkun twaqqaf it-trattament b'siponimod.
- Nisa esposti għal siponimod matul it-tqala mheggin jissieħbu fi programm ta' espożizzjoni waqt it-tqala (Pregnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM) li jimmonitorja r-riżultati waqt tqala.
- Jekk ikun hemm tqala waqt it-trattament jew fi żmien għaxart ijiem mit-twaqqif tat-trattament b'siponimod, għandu jsir rapport minnutifh lit-tabib jew lil Novartis billi ċċempel fuq [dahhal in-numru tat-telefown lokali] jew iżżur is-sit elettroniku [dahhal il-URL], irrispettivament mir-riżultati avversi osservati.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-KARTUNA TAL-PAKKETT B'WIEHED****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Mayzent 0.25 mg pilloli miksija b'rita
siponimod

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 0.25 mg siponimod (bħala fumaric acid).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju u l-leċitina tas-soja. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett ta' titrazzjoni
12-il pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

Pakkett ta' titrazzjoni bi 12-il pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Mayzent 0.25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' ĠEWWA

POKIT LI FIH FOLJA (pakkett ta' titrazzjoni ta' 12-il pillola miksija b'rita ta' 0.25 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mayzent 0.25 mg pilloli miksija b'rita
siponimod

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 0.25 mg siponimod (bħala fumaric acid).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju u l-leċitina tas-soja. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett ta' titrazzjoni
12-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Ħu l-pillola(i) fl-istess ħin kuljum.

Ibda

Jum 1

Jum 2

Jum 3

Jum 4

Jum 5

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1414/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (pakketi ta' 84 jew 120 pillola miksija b'rita ta' 0.25 mg)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mayzent 0.25 mg pilloli miksija b'rita
siponimod

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-KARTUNA TAL-PAKKETT B'WIEHED****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Mayzent 1 mg pilloli miksija b'rita
siponimod

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 1 mg siponimod (bħala fumaric acid).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju u l-leċitina tas-soja. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

28 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Mayzent 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Mayzent 1 mg pilloli miksija b'rita
siponimod

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne
Tli
Erb
Ham
Gim
Sib
Had
Tne
Tli
Erb
Ham
Gim
Sib
Had

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TAL-PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mayzent 2 mg pilloli miksija b'rita
siponimod

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2 mg siponimod (bħala fumaric acid).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lattosju u l-leċitina tas-soja. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

28 pillola miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Mayzent 2 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Mayzent 2 mg pilloli miksija b'rita
siponimod

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne
Tli
Erb
Ham
Gim
Sib
Had
Tne
Tli
Erb
Ham
Gim
Sib
Had

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Mayzent 0.25 mg pilloli miksija b'rita

Mayzent 1 mg pilloli miksija b'rita

Mayzent 2 mg pilloli miksija b'rita

siponimod

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Mayzent u għaxliex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Mayzent
3. Kif għandek tiehu Mayzent
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Mayzent
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Mayzent u għaxliex jintuża

X'inhum Mayzent

Mayzent fih is-sustanza attiva siponimod. Siponimod jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha modulatori tar-riċettur tal-isfingosina-1-fosfat (S1P).

Għaxliex jintuża Mayzent

Mayzent jintuża biex jitratta adulti bi sklerozi multipla progressiva sekondarja (SPMS) bil-marda attiva. Il-marda tkun attiva f' SPMS meta xorta jibqa' jkun hemm rikaduti jew meta r-riżultati tal-MRI (immagħnijiet tar-reżonanza manjetika) juru sinjali ta' infjammazzjoni.

Kif jahdem Mayzent

Mayzent jgħinek tipprotegi s-sistema nervuża ċentrali (CNS) minn attakki mis-sistema immuni tal-ġisem tiegħek stess. Dan jagħmlu billi:

- jagħmel xi ċelluli bojod tad-demm (imsejha limfoċiti) anqas kapaċi li jiċċaqalqu kif iridu fil-ġisem, u
- iwaqqaf lil dawn iċ-ċelluli milli jilhqqu l-moħħ u s-sinsla tad-dahar.

Dan inaqqas il-ħsara lin-nervituri li ssir mill-SPMS u bħala riżultat Mayzent jgħin biex ibatti l-effetti tal-attività tal-marda (fosthom li d-diżabbiltà tmur għall-agħar, leżjonijiet fil-moħħ u rikaduti).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Mayzent

Tihux Mayzent

- jekk int allergiku għal siponimod, għall-karawett, għas-soja jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek sindrome ta' immunodeficienza.
- jekk qatt kellek lewkoencefalopatija multifokali progressiva jew meningite kriptokokkali.
- jekk għandek kanċer attiv.
- jekk għandek problemi gravi fil-fwied.

- jekk, fl-aħħar sitt xhur, kellek attack tal-qalb, angina instabbli, puplesija jew ċerti tipi ta' insufficjenza tal-qalb.
- jekk għandek ċerti tipi ta' rata tat-taħbit tal-qalb irregolari jew mhux normali (arritimija) u m'għandekx pacemaker.
- jekk it-testijiet tad-demmm juru li għimek ma jistax ikisser din il-medicina tajjeb biżżejjed, m'għandekx tiehdu (ara "Testijiet tad-demmm qabel it-trattament u waqtu" hawn taht).
- jekk inti tqila jew tista' tohrog tqila u m'intix qed tuza kontraċezzjoni effettiva.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Mayzent:

- jekk għandek infezzjoni jew jekk is-sistema immuni tiegħek ma taħdimx sew (eżempju minhabba marda jew medicini li jrażżnu s-sistema immuni; ara wkoll "Medicini oħrajn u Mayzent").
- jekk qatt kellek il-ġidri r-riħ u m'intix imlaqqam kontriha. Taf tkun f'riskju akbar ta' kumplikazzjonijiet jekk tiżviluppa l-ġidri r-riħ waqt it-trattament b'Mayzent. It-tabib tiegħek jaf ikun irid ilaqqmek kontra l-ġidri r-riħ qabel ma tibda t-trattament.
- jekk qed tippjana li tiehu xi tilqimiet. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar dan (ara "Medicini oħrajn u Mayzent").
- jekk qatt kellek, jew għandek, problemi bil-vista tiegħek (b'mod partikulari kundizzjoni msejha edima makulari) jew infezzjoni jew infjammazzjoni fl-għajn (uveitis). It-tabib tiegħek jaf ikun iridek tagħmel test tal-għajnejn qabel ma tibda t-trattament u b'mod regolari waqt li qed tiehu t-trattament. Mayzent jista' jikkawża nefha fil-makula (iż-żona tal-għajn li biha tkun tista' tara l-forom, il-kuluri u d-dettalji) magħrufa bħala edima makulari. Il-probabbiltà li tiżviluppa edima makulari tiżdied jekk diġà kellek qabel jew qatt kellek uveitis (infjammazzjoni fl-għajn).
- jekk għandek id-dijabete. Il-possibbiltà li tiżviluppa edima makulari (ara hawn fuq) tiżdied f'pazjenti bid-dijabete.
- jekk qatt kellek xi waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin (anke jekk qed tingħata trattament għalihom): mard tal-qalb gravi, taħbit tal-qalb irregolari jew anormali (arritimija), puplesija jew mard ieħor relatat mal-vini fil-moħħ, rata baxxa tat-taħbit tal-qalb, sturdament, disturb fir-ritmu tal-qalb (indikati b'riżultati mhux normali tal-ECG).
- jekk għandek problemi serji biex tiehu n-nifs meta tkun rieqed (apnea tal-irqad).
- jekk għandek pressjoni għolja tad-demmm li ma tistax tikkontrollaha bil-medicini. Se jkollok b'żonn tiċċekkja l-pressjoni tad-demmm tiegħek spiss.
- jekk qatt kellek problemi fil-fwied. It-tabib tiegħek jaf ikun irid jagħmillek testijiet tad-demmm biex jiċċekkja jekk il-funzjoni tal-fwied qabel ma jiktiblek Mayzent.
- jekk tista' tohrog tqila, minhabba li siponimod jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija fil-ġuf meta jintuża waqt it-tqala. Qabel ma tibda t-trattament, it-tabib tiegħek se jfissirlekk ir-riskju u jitolbok tagħmel test tat-tqala biex ikun ċert li m'intix tqila. Inti għandek tuza kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas għaxart ijiem wara li jitwaqqaf it-trattament (ara "Tqala, treddigh u fertilità").

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tgħodd għalik, għid lit-tabib tiegħek **qabel** ma tiehu Mayzent.

Attent għal dan li ġej waqt li qed tiehu Mayzent

Jekk ikollok xi waħda minn dawn li ġejjin inti u tiehu Mayzent, **kellem minnufih lit-tabib tiegħek** għax taf tkun serja:

- jekk tbat i minn xi infezzjoni. Mayzent ibaxxi l-ammont ta' ċelluli bojod fid-demmm tiegħek. Iċ-ċelluli l-bojod jiġġieldu l-infezzjoni, mela waqt li qed tiehu Mayzent tista' tiehu infezzjoni aktar faċilment (u minn tliet sa erba' ġimgħat wara li tieqaf tiehdu). Dawn jafu jkunu serji u possibbilment ta' theddida għall-ħajja.

- jekk taħseb li l-isklerożi multipla (MS) tiegħek sejra għall-agħar jew jekk tinnota xi sintomi godda jew mhux tas-soltu. Infezzjoni rari fil-moħħ imsejha lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) tista' tikkawża sintomi simili għall-SPMS. Din tista' ssehh f'pazjenti li qed jiehdu mediċini bħal Mayzent u mediċini oħrajn użati biex jitrattaw l-MS. Jekk PML tiġi kkonfermata, it-tabib tiegħek se jwaqqaf it-trattament b'Mayzent. Xi nies jistgħu jkollhom reazzjoni hekk kif Mayzent jitneħħa mill-ġisem. Din ir-reazzjoni (magħrufa bħala sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni jew IRIS - *immune reconstitution inflammatory syndrome*) tista' twassal biex il-kundizzjoni tiegħek tmur għall-agħar, inkluż li taggrava l-funzjoni tal-moħħ.
- jekk għandek id-deni, thossok qisu għandek l-influenza jew għandek uġiġħ ta' ras kif ukoll thoss għonqok jibbies, sensittività għad-dawl, dardir jew konfużjoni. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' meningite u/jew enċefalite kkawżati minn infezzjoni virali jew fungali (bħal meningite kriptokokkali).
- jekk qed tara tibdil fil-vista tiegħek, nġhidu aħna jekk iċ-ċentru tal-viżjoni tiegħek jiċċajpar jew qed tara dellijiet, tiżviluppa blind spot fiċ-ċentru tal-vista tiegħek, jew għandek problemi biex tara l-kuluri jew dettalji żgħar. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' edima makulari. Fl-istadju bikri tal-edima makulari taf ma tinnota ebda sintomu, u dan jista' jwassal biex jinholqu whud mill-istess sintomi fil-vista li jseħhu waqt attakk tal-MS (newrite ottika). It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jeżaminalek għajnejk bejn tliet jew erba' xhur wara li tkun bdejt it-trattament u x'aktarx wara wkoll. Jekk ikun ikkonfermat li għandek edima makulari, it-tabib tiegħek jaf jagħtik il-parir li twaqqaf it-trattament b'Mayzent.
- jekk għandek sintomi bħal uġiġħ ta' ras qawwi f'daqqa, konfużjoni, aċċessjonijiet u tibdiliet fil-vista. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni msejha sindrome enċefalopatika riversibbli posterjuri (PRES).
- jekk ikollok sintomi għal għarrieda bħal dardir, rimettar, uġiġħ fl-addome, gheja, sfurija fil-gilda jew fl-abjad tal-ġajn jew awrina skura mhux normali. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-fwied.
- jekk tinnota kwalunkwe boċċa (eż. boċċi jleqq), roqgħa jew ferita miftuħa fil-gilda li ma jfiqux fi ftit ġimgħat.

Rata baxxa tat-taħbit tal-qalb (bradikardija) u rata irregolari tat-taħbit tal-qalb

Matul l-ewwel jiem ta' trattament, Mayzent jista' jwassal biex titbaxxa r-rata tat-taħbit tal-qalb (bradikardija). Taf ma thoss xejn jew tista' thossok sturdut jew għajjen. Jista' wkoll iwassal biex hekk kif tibda t-trattament qalbek tibda thabbat b'mod irregolari. Jekk kwalunkwe haġa tindika li taf tkun f'riskju akbar li tbat minn dawn l-effetti, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jiċċekkjak aktar mill-qrib hekk kif tibda t-trattament, jirreferik għand speċjalist tal-qalb (kardjologu), jew jiddeċiedi li ma jagħtikx Mayzent.

Testijiet qabel it-trattament u waqtu

Kemm din il-mediċina titkisser (tkun immetabolizzata) malajr fil-ġisem ivarja minn pazjent għall-ieħor u nies differenti allura jeħtieġu dożi differenti. It-tabib tiegħek se jagħmillek test tad-demmm jew tar-riq qabel ma tibda t-trattament biex jiddetermina liema hi l-aħjar doża għalik. F'każijiet rari, ir-riżultat tat-test jista' jindika li m'għandekx tiehu Mayzent.

L-Għadd tad-demmm

L-effett mixtieq tat-trattament b'Mayzent hu li jonqos l-ammont ta' ċelluli bojod fid-demmm tiegħek. Dan normalment imur lura għan-normal fi żmien 3 sa 4 ġimgħat wara li tkun waqqaft it-trattament. Jekk ikollok bżonn xi kwalunkwe test tad-demmm, għid lit-tabib tiegħek li qed tiehu Mayzent. Jekk ma tagħmilx hekk, jaf ikun impossibbli għat-tabib tiegħek li jifhem ir-riżultati tat-test, u għal ċerti tipi ta' testijiet tad-demmm it-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn li jiehu aktar demmm mis-soltu.

Qabel ma tibda tiehu Mayzent, it-tabib tiegħek se jikkonfermalek jekk għandekx biżżejjed ċelluli bojod tad-demmm fid-demmm tiegħek u jista' jkun ikollu jerga' jiċċekkjak ta' spiss. F'każ li ma jkollokx biżżejjed ċelluli bojod fid-demmm it-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn iwaqqaf Mayzent jew inaqqas id-doża.

Qabel ma jinbeda t-trattament id-demm tiegħek se jiġi ttestjat ukoll biex wiehed jiċċekkja kemm qed jaħdimlek sew il-fwied.

Kanċer tal-ġilda

Ġew irrappurtati kanċers tal-ġilda f'pazjenti b'MS ittrattati b'Mayzent. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota kwalunkwe boċċa (eż. boċċi jleqqi), roqgħa jew ferita miftuħa fil-ġilda li ma jfiqux fi ftit ġimgħat. Is-sintomi ta' kanċer tal-ġilda jistgħu jinkludu tkabbir jew bidliet mhux normali fit-tessut tal-ġilda (eż. tbajja' mhux tas-soltu) b'bidla fil-kulur, fil-forma jew fid-daqs maż-żmien. Qabel ma tibda Mayzent, hija meħtieġa eżaminazzjoni tal-ġilda biex jiġi ċċekkjat jekk għandek xi boċċa fil-ġilda. It-tabib tiegħek se jwettaq ukoll eżaminazzjonijiet tal-ġilda regolari waqt it-trattament b'Mayzent. Jekk tiżviluppa problemi fil-ġilda tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jirreferik għand dermatologu, li wara konsultazzjoni jista' jiddeċiedi li huwa importanti għalik li jkollok viżiti regolari.

Espożizzjoni għax-xemx u protezzjoni kontra x-xemx

Mayzent idgħajjef is-sistema immuni tiegħek. Dan jista' jżid ir-riskju li tiżvilupp kanċer tal-ġilda. Għandek tillimita l-ammont ta' hin li tagħmel fix-xemx u r-raġġi tal-UV billi:

- tilbes hwejjeg protettivi xierqa.
- tapplika ta' spiss krema kontra x-xemx bi protezzjoni għolja kontra r-raġġi UV.

L-MS tmur għall-agħar wara li jitwaqqaf it-trattament b'Mayzent

Tiqafx tiehu Mayzent jew tbiddel id-doża tiegħek mingħajr ma titkellem l-ewwel mat-tabib tiegħek.

Għid minnufih lit-tabib tiegħek jekk taħseb li l-MS tiegħek sejra għall-agħar wara li tkun waqqaft it-trattament b'Mayzent (ara "Jekk tieqaf tiehu Mayzent" f'sezzjoni 3).

Pazjenti anzjani (65 sena u aktar)

M'hemmx esperjenza dwar Mayzent ma' pazjenti anzjani. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tinkweta dwar xi haġa.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena minhabba li għadha ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Mayzent

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haċċ dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Kun żgur li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu jew qed tingħata xi waħda mill-mediċini jew terapiji li ġejjin:

- mediċini minhabba taħbit irregolari tal-qalb, bħalma huma amiodarone, procainamide, quinidine jew sotalol. It-tabib tiegħek jaf jiddeċiedi li ma jiktiblekx Mayzent minhabba li jaf jintensifika l-effett fuq taħbit tal-qalb irregolari.
- mediċini li jbaxxu t-taħbit tal-qalb, bħalma huma diltiazem jew verapamil (li jagħmlu parti minn grupp ta' mediċini msejja mblukkaturi tal-kanal tal-kalcju), digoxin jew ivabradine. It-tabib tiegħek jista' jirreferik għand speċjalist tal-qalb, minhabba li l-mediċini tiegħek jaf ikollhom bżonn jinbidlu minhabba li Mayzent jista' wkoll iwassal biex jitbaxxa t-taħbit tal-qalb fl-ewwel jiem mit-trattament. Jekk qed tiehu mblukkatur beta, bħal atenolol jew propranolol, it-tabib tiegħek jista' jitolbok sabiex twaqqaf temporanjament it-trattament bl-imblukkatur beta tiegħek sakemm ma tilhaqx id-doża shiha tiegħek għal kuljum ta' Mayzent.
- mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni, bħal kemjoterapija, immunosuppressanti jew mediċini oħrajn li jitrattaw l-MS. It-tabib tiegħek jista' jitolbok tieqaf tiehu dawn biex tevita li jiddied l-effett fuq is-sistema immuni.
- tilqim. Jekk għandek bżonn tiehu tilqima, kellem l-ewwel lit-tabib tiegħek. Matul it-trattament b'Mayzent u għal erba' ġimgħat wara li twaqqfu, m'għandekx tiehu ċertu tipi ta' tilqimiet (li jissejhu tilqimiet haġġin attenwati) minhabba li dawn jistgħu jwasslu għal infezzjonijiet li suppost kellhom jipprevenuhom (ara sezzjoni 2).
- fluconazole u ċerti mediċini oħrajn jistgħu jgħollu l-livelli ta' Mayzent fid-demm u mhuwiex irrakkomandat li jittiehdu flimkien ma' Mayzent. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar dan.

- carbamazepine u ċerti mediċini oħrajn jistgħu jibaxxu l-livelli ta' Mayzent fid-demm tiegħek u għaldaqstant jistgħu ma jhallux jaħdem kif suppost. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar dan.
- modafinil u ċerti mediċini oħrajn jistgħu jibaxxu l-livelli ta' Mayzent fid-demm ta' xi pazjenti u għaldaqstant jistgħu ma jhallux jaħdem kif suppost. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar dan jekk dan jgħodd għalik.
- fototerapija b'radjazzjoni UV jew fotokemjoterapija PUVA. It-terapija bil-UV matul it-trattament b'Mayzent tista' żżidlek ir-riskju li tiżviluppa kanċer tal-ġilda.

Tqala, treddiġh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Tużax Mayzent waqt it-tqala, jekk qed tipprova toħroġ tqila jew inti mara li tista' toħroġ tqila u m'intix qed tuża kontraċezzjoni effettiva. Jekk Mayzent jintuża waqt it-tqala, hemm ir-riskju li ssir hsara lit-tarbija fil-ġuf. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek se jgħarrfek dwar dan ir-riskju qabel ma tibda t-trattament b'Mayzent u se jitolbok tagħmel test tat-tqala sabiex ikun ċert li m'intix tqila. Trid tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tiehu Mayzent u għal mill-inqas għaxart ijiem wara li tkun waqfiet tiehdu biex tevita li toħroġ tqila. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

Jekk toħroġ tqila inti u tiehu Mayzent, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi li jitwaqqaf it-trattament (ara "Jekk tieqaf tiehu Mayzent" f'sezzjoni 3). Se jsir monitoraġġ speċjalizzat tat-tarbija fil-ġuf.

M'għandekx tredda' waqt li qed tiehu Mayzent. Mayzent jista' jgħaddi mill-ħalib tal-omm u hemm ir-riskju ta' effetti sekondarji serji għat-tarbija.

Sewqan u thaddim ta' magni

It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk il-marda tiegħek tippermettilekx li ssuq vetturi u thaddem magni bla periklu. Mayzent mhuwiex mistenni li jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni meta qed tiehu d-doża regolari tiegħek ta' trattament. Malli tibda t-trattament taf kultant thossok sturdut. Għalhekk, matul l-ewwel ġurnata tiegħek ta' trattament b'Mayzent, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Mayzent fih il-lattosju u l-leċitina tas-soja

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Jekk inti allergiku għall-karawett jew għas-soja, tużax din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu Mayzent

It-trattament b'Mayzent se jkun issorveljat minn tabib li għandu l-esperjenza fit-trattament tal-MS.

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu Mayzent

Tnedija tat-trattament

Se tinghata pakkett ta' titrazzjoni, li bih id-doża tiegħek se tiżdied bil-mod il-mod matul ħamest ijiem. Imxi mal-istruzzjonijiet fuq il-pakkett (ara wkoll it-tabella "Pakkett ta' titrazzjoni").

L-għan tal-fażi ta' titrazzjoni hu li jonqos ir-riskju ta' effetti mhux mixtieqa fuq qalbek malli jinbada t-trattament. It-tabib tiegħek jista' josservak aktar mill-qrib malli jinbada t-trattament jekk tkun f'riskju li r-rata tat-taħbit tal-qalb tiegħek titbaxxa jew issir irregolari.

Pakkett ta' titrazzjoni

Jum	Doża	Numru ta' pilloli Mayzent tal-0.25 mg x'tiehu
Jum 1	0.25 mg	pillola 1
Jum 2	0.25 mg	pillola 1
Jum 3	0.5 mg	2 pilloli
Jum 4	0.75 mg	3 pilloli
Jum 5	1.25 mg	5 pilloli

Fis-sitt jum, se tghaddi għad-doża regolari tiegħek ta' trattament.

Fl-ewwel sitt ijiem ta' trattament, huwa rrakkomandat li tiehu l-pilloli tiegħek filghodu mal-ikel jew le.

Doża ta' trattament

Id-doża rrakkomandata hija ta' 2 mg darba kuljum (pillola waħda ta' 2 mg Mayzent) mal-ikel jew le.

It-tabib tiegħek jaf jgħidlek sabiex tiehu 1 mg darba kuljum (pillola waħda ta' 1 mg Mayzent jew erba' pilloli ta' 0.25 mg Mayzent) jekk it-test tad-demmi li sar qabel ma nbeda t-trattament wera li għismek ikisser Mayzent bilmod (ara "Testijiet qabel it-trattament u waqtu"). Jekk dan jgħodd għalik, kun af li m'hemmx periklu għalik jekk tiehu hames pilloli tal-0.25 mg fil-hames jum tal-perjodu ta' titrazzjoni kif indikat hawn fuq.

Mayzent hu għal użu orali. Hu l-pillola mal-ilma.

Jekk tiehu Mayzent aktar milli suppost

Jekk hadt wisq pilloli ta' Mayzent, jew jekk bi żball tiehu l-ewwel pillola tiegħek mill-pakkett bid-doża ta' trattament minflok mill-pakkett ta' titrazzjoni, ċempel lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżommok taħt osservazzjoni.

Jekk tinsa tiehu Mayzent

Matul l-ewwel sitt ijiem ta' trattament, jekk insejt tiehu d-doża tiegħek f'gurnata partikulari, ċempel it-tabib tiegħek qabel ma tiehu d-doża li jmissek. It-tabib tiegħek se jkollu bżonn jiktiblek pakkett ta' titrazzjoni għdid. Trid terġa' tibda mill-ewwel jum.

Jekk taqbeż doża meta qed tiehu d-doża ta' trattament regolari (mis-seba' jum 'l hemm), huwa mill-ewwel malli tintebaħ. Jekk tkun kważi wasalt għad-doża li jkun imissek, aqbeż id-doża mitlufa u kompli kif suppost. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tiehu Mayzent għal erbat ijiem jew aktar wara xulxin, ċempel lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu d-doża li jmissek. It-tabib tiegħek se jkollu bżonn jiktiblek pakkett ta' titrazzjoni għdid u tkun trid terġa' tibda t-trattament mill-ewwel jum.

Jekk tieqaf tiehu Mayzent

Tiqafx tiehu Mayzent jew tbiddel id-doża tiegħek mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek l-ewwel.

Mayzent se jibqa' fid-demmi tiegħek sa għaxart ijiem wara li tieqaf tiehdu. L-ammont taċ-ċelluli l-bojod tiegħek (limfoċiti) jista' jibqa' baxx għal tliet sa erba' gimgħat wara li tieqaf tiehu Mayzent. L-effetti mhux mixtieqa deskritti f'dan il-fuljett jistgħu jidhru xorta matul dan il-perjodu (ara "Effetti sekondarji possibbli" f'sezzjoni 4).

Jekk għandek bżonn terġa' tibda Mayzent wara aktar minn erbat ijiem wara li tkun waqqaftu, it-tabib tiegħek se jiktiblek pakkett ta' titrazzjoni għdid u se jkolluk terġa' tibda t-trattament mill-ewwel jum.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk taħseb li l-MS tiegħek marret għall-aġġar wara li tkun waqqaft it-trattament b'Mayzent.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull għaxra)

- Raxx bi nfafet żgħar mimlijin bi fluwidu, li jidher fuq gilda hamra (sintomi ta' infezzjoni virali msejha erpitem zoster li taf tkun gravi)
- Tip ta' kanċer tal-gilda msejjaħ karċinoma taċ-ċellula bażali (BCC, *basal cell carcinoma*) li hafna drabi tidher bħala boċċi, għalkemm tista' tiegħu wkoll forom oħra.
- Deni, griezem homor u/jew ulċeri fil-ħalq minhabba infezzjoni (limfopenija)
- Konvulżjonijiet, aċċessjonijiet
- Disturbi fil-vista bħalma huma dellijiet jew blind spot fiċ-ċentru tal-vista tiegħek, vista mċajpra, problemi biex tara l-kuluri jew id-dettalji (sintomi ta' edima makulari, li hi nefha fiż-żona makulari tar-retina fuq wara tal-għajnejn)
- Taħbit tal-qalb irregolari (imblokk atrioventrikulari)
- Rata baxxa tat-taħbit tal-qalb (bradikardija)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Tip ta' kanċer tal-gilda jgħidulu karċinoma taċ-ċelluli skwamużi li jista' jippreżenta ruħu bħala għoqda hamra iebsa, selha bi skorċa, jew selha għdida f'ċikatriċi eżistenti
- Tip ta' kanċer tal-gilda msejjaħ melanoma malinna li ġeneralment tiżviluppa minn għazza mhux tas-soltu. Sinjali possibbli ta' melanoma jinkludu għazz li jistgħu jinbidlu fid-daqs, forma, elevazzjoni jew kulur maż-żmien, jew għazz ġodda. L-għazz jistgħu jhokku, jnixxu demm jew jiffurmaw ulċeri.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda kull 1 000)

- Infezzjoni fil-moħħ imsejha lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). Is-sintomi ta' PML jistgħu jkunu simili għal ta' MS bhal dghufija jew bidliet fil-vista, telf tal-memorja, problema biex taħseb jew diffikultà biex timxi.
- Disturb infjammatorju wara li twaqqaf it-trattament b'Mayzent (magħruf bħala sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni jew IRIS).

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- Infezzjonijiet kriptokokkali (tip ta' infezzjoni fungali) jew infezzjonijiet virali (ikkawżati mill-virus erpitem jew varicella zoster), li jinkludu meningite u/jew enċefalite b'sintomi bħalma huma wġiġħ ta' ras kif ukoll thoss għonqok jibbies, sensitività għad-dawl, thossok imdardar jew konfużjoni.

Jekk ikollok kwalunkwe minn dawn, **għid lit-tabib tiegħek minnufih**.

Effetti sekondarji oħrajn

Effetti sekondarji oħrajn jinkludu dawk imniżżla hawn taht. Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jaggrava, **kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek**.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull għaxra)

- uġiġħ ta' ras
- pressjoni għolja tad-demm (ipertensjoni), kultant b'sintomi bħalma huma wġiġħ ta' ras u sturdament
- riżultati tat-testijiet tad-demm li juru żieda fil-livelli ta' enzimi fil-fwied

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull għaxra)

- għazez godda
- sturdament
- tregħid involontarju tal-ġisem
- dijarrea
- tħossok imdardar
- uġiġh fl-idejn jew ir-riġlejn
- nefha fl-idejn, għekiesi, saqajn jew riġlejn (edima periferali)
- dgħufija (astenja)
- riżultati tat-test tal-funzjoni tal-pulmun li juru funzjoni mnaqqsa

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Mayzent

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna/il-folja wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakett imqatta' jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Mayzent

- Is-sustanza attiva hi siponimod.

Mayzent 0.25 mg pilloli miksija b'rita

- Kull pillola fiha 0.25 mg siponimod (bħala siponimod fumaric acid).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: Lactose monohydrate (ara "Mayzent fih il-lattosju u l-leċitina tas-soja" f'sezzjoni 2), microcrystalline cellulose, crospovidone, glycerol dibehenate, colloidal anhydrous silica.
Kisja tal-pillola: Polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), talc, soya lecithin (ara "Mayzent fih il-lattosju u l-leċitina tas-soja" f'sezzjoni 2), xanthan gum.

Mayzent 1 mg pilloli miksija b'rita

- Kull pillola fiha 1 mg siponimod (bħala siponimod fumaric acid).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: Lactose monohydrate (ara “Mayzent fih il-lattosju u l-leċitina tas-soja” f’sezzjoni 2), microcrystalline cellulose, crospovidone, glycerol dibehenate, colloidal anhydrous silica.
Kisja tal-pillola: Polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), talc, soya lecithin (ara “Mayzent fih il-lattosju u l-leċitina tas-soja” f’sezzjoni 2), xanthan gum.

Mayzent 2 mg pilloli miksija b'rita

- Kull pillola fiha 2 mg siponimod (bħala siponimod fumaric acid).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: Lactose monohydrate (ara “Mayzent fih il-lattosju u l-leċitina tas-soja” f’sezzjoni 2), microcrystalline cellulose, crospovidone, glycerol dibehenate, colloidal anhydrous silica.
Kisja tal-pillola: Polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), talc, soya lecithin (ara “Mayzent fih il-lattosju u l-leċitina tas-soja” f’sezzjoni 2), xanthan gum.

Kif jidher Mayzent u l-kontenut tal-pakkett

Mayzent 0.25 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn aħmar mitfi, pilloli tondi miksija b'rita bil-lowgo tal-kumpanija fuq naħa minnhom u “T” fuq in-naħa l-oħra.

Mayzent 1 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn abjad fil-vjola, pilloli tondi miksija b'rita bil-lowgo tal-kumpanija fuq naħa minnhom u “L” fuq in-naħa l-oħra.

Mayzent 2 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn isfar mitfi, pilloli tondi miksija b'rita bil-lowgo tal-kumpanija fuq naħa minnhom u “II” fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksija b'rita Mayzent 0.25 mg huma disponibbli fid-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin:

- Pakkett ta' titrazzjoni bħala pokit li fih 12-il pillola, u
- Pakketti li fihom 84 jew 120 pillola

Il-pilloli miksija b'rita Mayzent 1 mg huma disponibbli f'pakketti li fihom 28 jew 98 pillola.

Il-pilloli miksija b'rita Mayzent 2 mg huma disponibbli f'pakketti li fihom 14, 28 jew 98 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Il-Ġermanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.