

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tablett  
Mayzent 1 mg filmdrasjerte tablett  
Mayzent 2 mg filmdrasjerte tablett

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder siponimodfumarsyre tilsvarende 0,25 mg siponimod.

#### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 59,1 mg laktose (som monohydrat) og 0,092 mg soyalecitin.

### Mayzent 1 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder siponimodfumarsyre tilsvarende 1 mg siponimod.

#### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 58,3 mg laktose (som monohydrat) og 0,092 mg soyalecitin.

### Mayzent 2 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder siponimodfumarsyre tilsvarende 2 mg siponimod.

#### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 57,3 mg laktose (som monohydrat) og 0,092 mg soyalecitin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

### Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tablett

Lyserød, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med skåret kant med en diameter på ca. 6,1 mm med firmaets logo på den ene siden og "T" på den andre siden.

### Mayzent 1 mg filmdrasjerte tablett

Fiolett-hvit, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med skåret kant med en diameter på ca. 6,1 mm med firmaets logo på den ene siden og "L" på den andre siden.

### Mayzent 2 mg filmdrasjerte tablett

Lysegul, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med skåret kant med en diameter på ca. 6,1 mm med firmaets logo på den ene siden og "II" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Mayzent er indisert til behandling av voksne pasienter med sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) med aktiv sykdom påvist av tilbakefall eller bildediagnostiske funn som viser inflammatorisk aktivitet (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med siponimod bør startes og følges opp av lege med erfaring i behandling av multippel sklerose.

Før oppstart av behandling må pasienter genotypes for CYP2C9 for å avgjøre deres CYP2C9-metaboliseringsstatus (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Pasienter med genotype CYP2C9\*3\*3 bør ikke bruke siponimod (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### Dosering

##### Behandlingsstart

Behandling må startes med en titreringspakning som varer i 5 dager. Behandlingen starter med 0,25 mg én gang daglig på dag 1 og 2, deretter en dose på 0,5 mg én gang daglig på dag 3, 0,75 mg én gang daglig på dag 4 og 1,25 mg én gang daglig på dag 5, for å oppnå pasientens vedlikeholdsdose på 2 mg av siponimod på dag 6 (se tabell 1).

I de første 6 dagene av behandlingen skal anbefalt daglig dose tas én gang daglig om morgenen med eller uten mat.

**Tabell 1 Dose titreringsregime for å oppnå vedlikeholdsdose**

Titring	Titreringsdose	Titreringsregime	Dose
Dag 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	<b>TITRERING</b>
Dag 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Dag 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Dag 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Dag 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Dag 6	2 mg <sup>1</sup>	1 x 2 mg <sup>1</sup>	<b>VEDLIKEHOLD</b>

<sup>1</sup> Hos pasienter med genotype CYP2C9\*2\*3 eller \*1\*3 er anbefalt vedlikeholdsdose 1 mg én gang daglig (1 x 1 mg eller 4 x 0,25 mg) (se ovenfor og pkt. 4.4 og 5.2). Ytterligere eksponering for 0,25 mg på dag 5 har ikke negativ effekt på pasientsikkerhet.

##### Vedlikeholdsbehandling

Den anbefalte vedlikeholdsdosen hos pasienter med genotype CYP2C9\*2\*3 eller \*1\*3 er 1 mg (se pkt. 4.4 og 5.2).

Den anbefalte vedlikeholdsdosen av siponimod hos pasienter med andre CYP2C9-genotyper er 2 mg.

Mayzent skal tas én gang daglig.

##### Glemt(e) dose(r) under behandlingsstart

Dersom en titreringsdose blir glemt en dag i løpet av de første 6 behandlingdagene, skal behandlingen startes på nytt med en ny titreringspakning.

### Glemt dose etter dag 6

Dersom en dose blir glemt, skal den forskrevne dosen tas ved neste planlagte tidspunkt, og den neste dosen skal ikke doubles.

### Gjenoppstart av vedlikeholdsbehandling etter behandlingsavbrudd

Dersom en vedlikeholdsbehandling blir avbrutt i 4 eller flere påfølgende daglige doser, skal behandling med siponimod gjenoppstartes med en ny titreringspakning.

### Spesielle populasjoner

#### Eldre

Siponimod har ikke blitt studert hos pasienter i alderen 65 år og eldre. Kliniske studier inkluderte pasienter som var opptil 61 år. Siponimod bør brukes med forsiktighet hos eldre som følge av utilstrekkelig data om sikkerhet og effekt (se pkt. 5.2).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Basert på kliniske farmakologistudier er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

Siponimod må ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3). Ingen dosejustering er imidlertid nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon, men forsiktighet bør utvises ved oppstart av behandling hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av siponimod hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Oral bruk. Siponimod kan tas med eller uten mat.

De filmdrasjerte tablettene skal svelges hele med et glass vann.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, peanøtt, soya eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunsviktsyndrom.
- Historie med progressiv multifokal leukoencefalopati eller kryptokokkmeningitt.
- Aktive maligniteter.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).
- Pasienter som i de foregående 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, slag/transitorisk iskemisk anfall (TIA), dekompensert hjertesvikt (som krevde sykehusinnleggelse) eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hjertesvikt (se pkt. 4.4).
- Pasienter med tidligere andregrads Mobitz type II atrioventrikulært (AV)-blokk, tredjegrads AV-blokk, sinoatrialt blokk eller syk-sinus-syndrom, hvis de ikke har pacemaker (se pkt. 4.4).
- Pasienter som er homozygote for genotype CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3) (langsomme omsettere).
- Under svangerskap eller hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

### Infeksjoner

#### Risiko for infeksjoner

En viktig farmakodynamisk effekt av siponimod er doseavhengig reduksjon av perifert antall lymfocytter til 20-30 % av baseline-verdier. Grunnen til dette er den reversible tilbakeholdelsen av lymfocytter i lymfevev (se pkt. 5.1).

Siponimods effekt på immunsystemet kan øke risikoen for infeksjoner (se pkt. 4.8).

Før oppstart av behandling skal en nylig fullstendig blodtelling (CBC) (dvs. innen de siste 6 månedene eller etter avslutning av tidligere behandling) være tilgjengelig. Vurderinger av hematologisk status er også anbefalt 3 til 4 måneder etter behandlingsstart og deretter minst én gang hvert år, og i tilfeller med tegn til infeksjon. Bekreftet absolutt antall lymfocytter  $< 0,2 \times 10^9/l$ , bør føre til doseredusering til 1 mg, fordi i kliniske studier var dosen av siponimod redusert hos pasienter med absolutt antall lymfocytter  $< 0,2 \times 10^9/l$ . Bekreftet absolutt antall lymfocytter  $< 0,2 \times 10^9/l$  hos en pasient som allerede tar 1 mg siponimod bør føre til avbrudd av siponimodbehandling fram til nivået når  $0,6 \times 10^9/l$ , når gjenoppstart av siponimod kan vurderes.

Oppstart av behandling bør utsettes hos pasienter med en alvorlig aktiv infeksjon inntil infeksjonen er over. På grunn av farmakodynamiske effekter, slik som reduserende effekter på antall perifere lymfocytter, som kan vedvare i opptil 3 til 4 uker etter seponering bør årvåkenhet overfor infeksjoner fortsette i denne perioden (se under i avsnitt "Avslutning av siponimodbehandling").

Pasienter bør instrueres om å umiddelbart rapportere symptomer på infeksjon til legen. Effektive diagnostiske og terapeutiske strategier bør brukes hos pasienter med symptomer på infeksjon under behandling. Seponering av behandling med siponimod bør vurderes dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon.

Tilfeller av kryptokokkmeningitt er rapportert med siponimod. Pasienter med symptomer og tegn som er forenlig med kryptokokkmeningitt, bør gjennomgå rask diagnostisk evaluering. Behandling med siponimod bør seponeres inntil kryptokokkmeningitt er utelukket. Hvis kryptokokkmeningitt diagnostiseres, bør egnet behandling påbegynnes.

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert med S1P-reseptormodulatorer, inkludert siponimod, og andre behandlinger for multippel sklerose (se pkt. 4.8). Leger skal være årvåke for kliniske symptomer eller magnetisk resonans (MR)-funnsom kan tyde på PML. Hvis PML mistenkes, bør behandling med siponimod seponeres inntil PML er utelukket. Hvis PML bekreftes, bør behandling med siponimod avsluttes.

#### Herpesvirusinfeksjon

Tilfeller av herpesvirusinfeksjon (inkludert tilfeller av meningitt eller meningoencefalitt forårsaket av varicella zoster-virus [VZV]) har forekommet med siponimod når som helst under behandlingen. Dersom herpesmeningitt eller -meningoencefalitt forekommer, bør siponimod seponeres og egnet behandling for den gjeldende infeksjonen administreres. Pasienter uten historikk med varicella bekreftet av lege eller uten dokumentasjon på fullstendig vaksinasjon mot VZV, bør testes for antistoffer mot VZV før oppstart av behandling med siponimod (se under i avsnitt "Vaksinasjon").

#### Vaksinasjon

En fullstendig varicellavaksinasjon anbefales for antistoffnegative pasienter før oppstart av behandling med siponimod. Oppstart av behandling med siponimod bør utsettes i 1 måned for at vaksineringsen skal ha full effekt (se pkt. 4.8).

Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås mens pasienter tar siponimod og i 4 uker etter avsluttet behandling (se pkt. 4.5).

Andre typer vaksiner kan være mindre effektive hvis de administreres under behandling med siponimod (se pkt. 4.5). Seponering av behandling 1 uke før planlagt vaksinasjon til 4 uker etter anbefales. Dersom behandling med siponimod avbrytes for vaksinasjon, bør muligheten for tilbakefall av sykdomsaktivitet vurderes (se avsnittet ”Avslutning av siponimodbehandling” nedenfor).

#### Samtidig behandling med antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsuppressive behandlinger

Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsuppressive behandlinger (inkludert kortikosteroider) bør administreres med forsiktighet på grunn av risikoen for additive effekter på immunsystemet ved slik behandling (se pkt. 4.5).

#### Makulaødem

Makulaødem, med eller uten visuelle symptomer, ble hyppigere rapportert for siponimod (1,8 %) enn for placebo (0,2 %) i den kliniske fase III-studien (se pkt. 4.8). Flertallet av tilfellene oppsto innen de første 3-4 månedene av behandlingen. En oftalmologisk undersøkelse anbefales derfor 3-4 måneder etter oppstart av behandling. Det har også oppstått tilfeller av makulaødem ved langtidsbehandling. Pasientene bør derfor rapportere eventuelle synsforstyrrelser når som helst under siponimodbehandlingen, og en undersøkelse av fundus, inkludert makula, anbefales.

Behandling med siponimod skal ikke initieres hos pasienter med makulaødem før dette har opphørt.

Siponimod bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt diabetes mellitus, uveitt eller underliggende/eksisterende retinale sykdommer på grunn av mulig økt risiko for makulaødem (se pkt. 4.8). Det anbefales at disse pasientene gjennomgår en oftalmologisk undersøkelse før oppstart av behandlingen og regelmessig under behandling med siponimod for å oppdage makulaødem.

Fortsettelse av siponimodbehandling hos pasienter med makulaødem har ikke blitt evaluert. Det anbefales at siponimod seponeres dersom en pasient utvikler makulaødem. Avgjørelse om behandling med siponimod bør gjenoppstartes etter bedring av makulaødem, må vurderes ut ifra nytte og risiko for den enkelte pasient.

#### Bradyarytmi

Oppstart av behandling med siponimod fører til forbigående reduksjon av hjertefrekvensen og kan også være forbundet med atrioventrikulære overledningsforsinkelser (se pkt. 4.8 og 5.1). Et titreringsskjema brukes derfor for å oppnå vedlikeholdsdosen på dag 6 (se pkt. 4.2).

Etter første titreringsdose starter reduksjon i hjertefrekvensen innen én time, og er maksimal innen ca. 3-4 timer. Ved videre opptitrering ses en videre reduksjon i hjertefrekvens de påfølgende dagene med maksimal reduksjon fra dag 1 på dag 5-6. Den største daglige reduksjonen i absolutt gjennomsnittlig hjertefrekvens per time etter dosering observeres på dag 1, hvor pulsen i gjennomsnitt faller 5 til 6 slag per minutt. Denne effekten blir mindre i de påfølgende dagene. Ved videre dosering begynner hjertefrekvensen å øke etter dag 6 og placebonivåer oppnås innen 10 dager etter oppstart av behandlingen.

Hjertefrekvens under 40 slag per minutt ble sjelden observert. Atrioventrikulære overledningsforsinkelser forekommer i de fleste tilfeller som førstegrads atrioventrikulær (AV)-blokk (forlenget PR-intervall på elektrokardiogram (EKG)). I kliniske studier har andregrads AV-blokk, vanligvis Mobitz type I (Wenckebach), blitt observert hos mindre enn 1,7 % av pasientene ved behandlingsoppstart.

De fleste bradyarytmiske hendelsene eller atrioventrikulære overledningsforsinkelsene var asymptomatiske, forbigående og opphørte innen 24 timer, og krevde ikke behandlingsavbrudd. Dersom symptomer forekommer (svimmelhet, ikke-kardiale brystmerter og hodepine) etter dosering, skal egnet klinisk behandling startes og monitorering fortsette til symptomene opphører. Ved behov kan reduksjon i hjertefrekvens induisert av siponimod, reverseres med parenterale doser med atropin eller isoprenalin.

### Anbefalinger for behandlingsoppstart for pasienter med enkelte hjertesykdommer

Som et forsiktighetstiltak bør pasienter med følgende hjertesykdommer observeres, i en periode på 6 timer etter den første dosen med siponimod, for tegn og symptomer på bradykardi (se også pkt. 4.3):

- sinusbradykardi (hjerterefrekvens < 55 slag per minutt),
- tidligere første- eller andregrads [Mobitz type I] AV-blokk,
- tidligere hjerteinfarkt, eller
- tidligere hjertesvikt (pasienter med NYHA klasse I og II).

Hos disse pasientene anbefales det at ta et EKG før dosering og ved slutten av observasjonsperioden. Hvis bradyarytmi eller ledningsrelaterte symptomer oppstår etter dosering eller hvis EKG 6 timer etter dosering viser nyoppstått andregrads eller høyere grad av AV-blokk eller QTc  $\geq$  500 msec., bør egnet behandling påbegynnes og monitorering fortsette til symptomene/funnene forsvinner. Dersom farmakologisk behandling er påkrevet, skal monitorering fortsette over natten og monitorering skal gjentas 6 timer etter den andre dosen.

På grunn av risiko for alvorlige hjerterytmeforstyrrelser eller signifikant bradykardi, **bør ikke siponimod brukes** av pasienter med:

- tidligere symptomatisk bradykardi eller gjentakende synkoper,
- ukontrollert hypertensjon, eller
- alvorlig ubehandlet søvnapné.

Hos slike pasienter bør behandling med siponimod kun vurderes dersom forventede fordeler oppveier de potensielle risikoene, og råd fra kardiolog bør innhentes før behandlingen påbegynnes for å bestemme den mest hensiktsmessige overvåkingsstrategien.

En grundig QT-studie viste ingen signifikant direkte QT-forlengende effekt, og siponimod er ikke forbundet med et arytmogent potensiale knyttet til QT-forlengelse. Oppstart av behandling kan gi redusert hjerterefrekvens og indirekte forlengelse av QT-intervallet under titreringsfasen. Siponimod har ikke blitt studert hos pasienter med signifikant QT-forlengelse (QTc > 500 msec.) eller pasienter behandlet med QT-forlengende legemidler. Dersom behandling med siponimod vurderes hos pasienter med tidligere signifikant QT-forlengelse eller som allerede blir behandlet med QT-forlengende legemidler med kjente arytmogene egenskaper, bør det søkes råd fra kardiolog før behandlingen påbegynnes for å bestemme den mest hensiktsmessige overvåkingsstrategien.

Siponimod er ikke undersøkt hos pasienter med arytmier som krever behandling med klasse Ia (f.eks. kinidin, prokainamid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) antiarytmiske legemidler. Klasse Ia og klasse III antiarytmiske legemidler har vært assosiert med tilfeller av torsades de pointes hos pasienter med bradykardi. Ettersom oppstart av behandling medfører redusert hjerterefrekvens, bør siponimod ikke brukes samtidig med disse legemidlene under behandlingsstart.

Det er begrenset erfaring hos pasienter som får samtidig behandling med hjerterefrekvensreducerende kalsiumkanalblokkere (f.eks. verapamil eller diltiazem) eller andre legemidler som kan redusere hjerterefrekvensen (f.eks. ivabradin eller digoksin), da disse legemidlene ikke ble undersøkt hos pasienter som fikk siponimod i kliniske studier. Samtidig bruk av disse legemidlene ved behandlingsstart kan være forbundet med alvorlig bradykardi og hjerteblokk. På grunn av den potensielle additive effekten på hjerterefrekvens, bør behandling med siponimod vanligvis ikke startes hos pasienter som samtidig behandles med disse legemidlene (se pkt. 4.5). Hos slike pasienter skal behandling med siponimod kun vurderes dersom den forventede nytten oppveier den potensielle risikoen.

Dersom samtidig behandling med ett av de ovenfor nevnte legemidlene vurderes ved oppstart av behandling med siponimod, bør det innhentes råd fra en kardiolog angående bytte til et ikke-hjerterefrekvensreducerende legemiddel eller egnet overvåking ved oppstart av behandling.

Bradyarytmiske effekter er mer uttalte når siponimod blir lagt til betablokkerbehandling. For pasienter som får en stabil dose av betablokkere, bør hvilepulsfrekvensen vurderes før start av behandling. Hvis hvilepuls er > 50 slag per minutt under kronisk betablokkerbehandling, kan siponimod startes opp. Hvis hvilepuls er ≤ 50 slag per minutt, bør behandlingen med betablokker avbrytes til hjerterefrekvensen er > 50 slag per minutt. Behandling med siponimod kan deretter påbegynnes, og behandling med betablokkere kan gjenoppstartes etter at siponimod har blitt titrert til vedlikeholdsdosen (se pkt. 4.5).

### Leverfunksjon

Nylige (dvs. innen de siste 6 måneder) transaminase- og bilirubinnivåer bør være tilgjengelige før oppstart av behandling med siponimod.

I den kliniske fase III-studien ble alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) tre ganger øvre normalgrense (ULN) observert hos 5,6 % av pasientene behandlet med 2 mg siponimod sammenlignet med 1,5 % av pasientene som fikk placebo (se pkt. 4.8). I kliniske studier ble behandlingen avbrutt dersom forhøyelsen oversteg en 3-gangers økning og pasienten viste symptomer relatert til leverfunksjon, eller hvis forhøyelsen oversteg en 5-gangers økning. I den kliniske fase III-studien oppfylte 1 % av alle behandlingsavbruddene én av disse kriteriene.

Hos pasienter som utvikler symptomer som tyder på leverdysfunksjon, bør leverenzymmer sjekkes og siponimod seponeres dersom signifikant leverskade bekreftes. Fortsettelse av behandling vil være avhengig av om andre årsaker til leverskade er fastslått eller ikke, samt fordeler for pasienten som fortsetter behandling versus risiko for tilbakefall av leverdysfunksjon.

Selv om det ikke foreligger sikre data om at pasienter med tidligere leversykdom har økt risiko for å utvikle forhøyede leverfunksjonstester når de tar siponimod, bør forsiktighet utvises ved bruk av siponimod hos pasienter med tidligere signifikant leversykdom.

### Kutane neoplasmer

Basalcellekarsinom (BCC) og andre kutane neoplasmer, inkludert plateepitelkarsinom (SCC), er rapportert hos pasienter som får siponimod, spesielt hos pasienter med lengre behandlingsvarighet (se pkt. 4.8).

Det anbefales at alle pasienter får en hudundersøkelse ved oppstart av behandling og deretter hver 6. til 12. måned etter klinisk skjønn. Ved lengre behandlingsvarighet bør nøye hudundersøkelser fortsettes. Pasienter bør rådes til å raskt rapportere alle mistenkelige hudlesjoner til legen sin. Pasienter som behandles med siponimod, bør advares mot eksponering for sollys uten beskyttelse. Pasientene bør ikke samtidig motta fototerapi med UV-B-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi.

### Uventede neurologiske eller psykiatriske symptomer/tegn

Sjeldne tilfeller av posterior reversibelt encefalopati syndrom (PRES) er rapportert for en annen sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator. Slike hendelser er ikke rapportert for siponimod i kliniske studier. Dersom en pasient som behandles med siponimod utvikler uventede neurologiske eller psykiatriske symptomer/tegn (f.eks. svekket kognitiv funksjon, atferdsendringer, kortikale synsforstyrrelser eller andre neurologiske kortikale symptomer/tegn eller andre symptomer/tegn som tyder på økt intrakranielt trykk) eller akselerert neurologisk forverring, bør en fullstendig fysisk og neurologisk undersøkelse foretas omgående og MR bør vurderes.



## Tidligere behandling med immunsuppressive eller immunmodulerende behandlinger

Når man bytter fra andre sykdomsmodifiserende behandlinger, må halveringstid og virkemåte for den andre behandlingen vurderes, for å unngå en additiv effekt på immunsystemet og samtidig minimalisere risikoen for sykdomsreakivering. Før oppstart med siponimod anbefales det å sjekke perifert lymfocytantall (CBC) for å sikre at immuneffektene fra den tidligere behandlingen (dvs. cytopeni) er opphørt.

På grunn av egenskapene og varigheten av alemtuzumabs immunsuppressive effekt som er beskrevet i dets produktinformasjon, anbefales det å ikke starte behandling med siponimod etter alemtuzumab.

Siponimod kan generelt startes umiddelbart etter seponering av beta-interferon eller glatirameracetat.

## Blodtrykkseffekter

Pasienter med hypertensjon som ikke kan kontrolleres med legemidler, ble utelukket for deltakelse i kliniske studier, og forsiktighet må utvises dersom pasienter med ukontrollert hypertensjon blir behandlet med siponimod.

Hypertensjon ble hyppigere rapportert hos pasienter som fikk siponimod (12,6 %) enn hos de som fikk placebo (9,0 %) i den kliniske fase III-studien hos pasienter med SPMS. Behandling med siponimod resulterte i økt systolisk og diastolisk blodtrykk som startet tidlig etter behandlingsstart, oppnådde maksimal effekt etter ca. 6 måneders behandling (systolisk 3 mmHg, diastolisk 1,2 mmHg) og forble deretter stabilt. Effekten vedvarte med fortsatt behandling.

Blodtrykk bør kontrolleres regelmessig under behandling med siponimod.

## CYP2C9-genotype

Før behandling med siponimod påbegynnes, bør pasienter genotypes for CYP2C9 for å bestemme CYP2C9-omsetterstatus (se pkt. 4.2). Pasienter som er homozygote for CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3-genotype: ca. 0,3 til 0,4 % av befolkningen) bør ikke behandles med siponimod. Bruk av siponimod hos disse pasientene resulterer i betydelig forhøyede plasmanivåer av siponimod. Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 1 mg daglig hos pasienter med CYP2C9\*2\*3-genotype (1,4-1,7 % av befolkningen) og hos pasienter med genotype \*1\*3 (9-12 % av befolkningen) for å unngå økt eksponering for siponimod (se pkt. 4.2 og 5.2).

## Fertile kvinner

Som følge av risikoen for fosteret er siponimod kontraindisert under svangerskap og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Før behandlingsoppstart må fertile kvinner informeres om denne risikoen for fosteret, en negativ graviditetstest må foreligge og sikker prevensjon må brukes under behandling og i minst 10 dager etter avsluttet behandling (se pkt. 4.3 og 4.6).

## Avslutning av siponimodbehandling

Alvorlig forverring av sykdom, inkludert tilbakefall, er sjelden rapportert etter seponering av en annen S1P-reseptormodulator. Muligheten for alvorlig forverring av sykdommen etter å ha avsluttet behandling med siponimod bør vurderes. Pasienter bør observeres for relevante tegn på mulig alvorlig forverring eller tilbakefall med høy sykdomsaktivitet ved seponering av siponimod og egnet behandling bør innføres etter behov.

Etter at siponimodbehandling er avsluttet, forblir siponimod i blodet i opptil 10 dager. Start av andre behandlinger i dette tidsrommet, vil resultere i samtidig eksponering for siponimod.

Hos de aller fleste (90 %) av SPMS-pasienter går lymfocytallene tilbake til normalområdet innen 10 dager etter avsluttet behandling. Imidlertid kan resterende farmakodynamiske effekter, som reduksjon i perifert lymfocytantall, fortsette i opptil 3-4 uker etter den siste dosen. Bruk av immunsuppressiva i løpet av denne perioden kan føre til en additiv effekt på immunsystemet, og det bør derfor utvises forsiktighet i 3 til 4 uker etter den siste dosen.

#### Interferens med hematologisk testing

For di siponimod reduserer blodlymfocytallene via omfordeling til sekundære lymfoide organer, kan perifert lymfocytall ikke benyttes til å evaluere status av lymfocytundergrupper til en pasient behandlet med siponimod. Laboratorieprøver som involverer bruk av sirkulerende mononukleære celler krever større blodvolumer på grunn av reduksjon i antall sirkulerende lymfocytter.

#### Hjelpestoffer

Tablettene inneholder soyalecitin. Pasienter som er overfølsomme for peanøtt eller soya skal ikke ta siponimod (se pkt. 4.3).

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsuppressive behandlinger

Siponimod har ikke blitt studert i kombinasjon med antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsuppressive behandlinger. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering på grunn av risikoen for additive effekter på immunsystemet under slik behandling og i ukene etter at behandling med noen av disse legemidlene er avsluttet (se pkt. 4.4).

På grunn av egenskapene og varigheten av alemtuzumabs immunsuppressive effekter som er beskrevet i dets produktinformasjon, er det ikke anbefalt å starte behandling med siponimod etter alemtuzumab, med mindre fordelene ved behandling klart overskrider risikoen for den enkelte pasient (se pkt. 4.4).

#### Antiarytmiske legemidler, QT-forlengende legemidler, legemidler som kan redusere hjertefrekvensen

Ved behandlingsstart bør ikke siponimod brukes samtidig hos pasienter som får klasse Ia (f.eks. kinidin, prokainamid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) antiarytmiske legemidler, QT-forlengende legemidler med kjente arytmogene egenskaper, hjertefrekvensreduserende kalsiumkanalblokkere (slik som verapamil eller diltiazem) eller andre legemidler som kan redusere hjertefrekvensen (f.eks. ivabradin eller digoksin) på grunn av potensielle additive effekter på hjertefrekvensen (se pkt. 4.4). Det finnes ingen tilgjengelige data om samtidig bruk av disse legemidlene med siponimod. Samtidig bruk av disse legemidlene ved behandlingsstart kan være forbundet med alvorlig bradykardi og hjerteblokk. På grunn av den potensielle additive effekten på hjertefrekvens, bør behandling med siponimod vanligvis ikke startes hos pasienter som samtidig behandles med disse legemidlene (se pkt. 4.4). Dersom behandling med siponimod vurderes, bør kardiolog rådføres i forhold til bytte til ikke-hjertefrekvensreduserende legemidler eller egnet overvåking ved behandlingsstart.

#### Betablokkere

Forsiktighet bør utvises når siponimod påbegynnes hos pasienter som bruker betablokkere på grunn av additiv hjertefrekvensreduserende effekt (se pkt. 4.4). Betablokkerbehandling kan påbegynnes hos pasienter som får stabile doser av siponimod.

Den negative kronotrope effekten av samtidig administrering av siponimod og propranolol ble undersøkt i en farmakodynamisk studie/sikkerhetsstudie. Å legge til propranolol når siponimod er i farmakokinetisk/farmakodynamisk steady-state hadde mindre uttalte negative kronotrope effekter (mindre enn additive) sammenlignet med å legge til siponimod når propranolol er i farmakokinetisk/farmakodynamisk steady state (additiv effekt på hjertefrekvensen).

### Vaksinasjon

Bruk av levende svekkede vaksiner kan gi risiko for infeksjon og bør derfor unngås under behandling med siponimod og i opptil 4 uker etter behandling (se pkt. 4.4).

Under og i opptil 4 uker etter behandling med siponimod kan vaksinasjoner være mindre effektive. Effekten av vaksineringsanses ikke å være påvirket dersom siponimodbehandling avbrytes 1 uke før vaksinerings fram til 4 uker etter vaksinerings. I en dedikert fase I-studie med friske frivillige viste samtidig behandling med siponimod og influensavaksinerings eller kortere behandlingsavbrudd (fra 10 dager før til 14 dager etter vaksinerings) dårligere responsrater (omtrent 15 % til 30 % lavere) sammenlignet med placebo. Effekten av PPV 23-vaksinerings var imidlertid ikke påvirket av samtidig behandling med siponimod (se pkt. 4.4).

### Andre legemidlers potensial til å påvirke farmakokinetikken til siponimod

Siponimod metaboliseres primært av cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) og i mindre grad av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %). CYP2C9 er et polymorft enzym og effekten av interaksjoner med legemidler som hemmer eller inducerer CYP3A eller CYP2C9, kan antas å være avhengig av CYP2C9-genotypen.

#### CYP2C9- og CYP3A4-hemmere

På grunn av en betydelig økning i eksponering for siponimod, anbefales ikke samtidig bruk av siponimod og legemidler som forårsaker moderat CYP2C9- og moderat eller sterk CYP3A4-hemming. Dette behandlingsregimet, med samtidig bruk av siponimod, kan bestå av en moderat CYP2C9-/CYP3A4-dobbelthemmer (f.eks. flukonazol) eller en moderat CYP2C9-hemmer i kombinasjon med en separat moderat eller sterk CYP3A4-hemmer.

Samtidig administrering av 200 mg flukonazol (moderat, dobbelt CYP2C9-/CYP3A4-hemmer) daglig ved steady state og én enkeltdose av 4 mg siponimod hos friske frivillige med en CYP2C9\*1\*1-genotype, ga en to ganger økning i eksponering (AUC) for siponimod. Ifølge evaluering av legemiddelinteraksjonspotensialet ved bruk av fysiologisk basert farmakokinetisk (PBPK)-modellering, er maksimalt to ganger økning i AUC forventet for siponimod for alle genotyper med alle typer CYP3A4- og CYP2C9-hemmere, bortsett fra hos pasienter med CYP2C9\*2\*2-genotype. Hos pasienter med genotype CYP2C9\*2\*2 forventes en 2,7 ganger økning i AUC for siponimod ved bruk av moderate CYP2C9/CYP3A4-hemmere.

#### CYP2C9- og CYP3A4-induktorer

Siponimod kan kombineres med de fleste typer CYP2C9- og CYP3A4-induktorer. På grunn av en forventet reduksjon i siponimodeksponering bør imidlertid hensiktsmessigheten og mulig nytte av behandlingen vurderes når siponimod kombineres:

- med sterke CYP3A4-/moderate CYP2C9-dobbelinduktorer (f.eks. karbamazepin) eller en moderat CYP2C9-induktor i kombinasjon med en separat sterk CYP3A4-induktor hos alle pasienter uavhengig av genotype
- med moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. modafinil) eller sterke CYP3A4-induktorer hos pasienter med CYP2C9\*1\*3- eller \*2\*3-genotype.

En signifikant reduksjon i siponimodeksponering (med henholdsvis opptil 76 % og 51 %) forventes under disse forholdene i henhold til evaluering av legemiddelinteraksjonspotensialet ved bruk av PBPK-modellering. Samtidig administrering av 2 mg siponimod daglig og daglige doser av 600 mg rifampin (sterk CYP3A4- og moderat CYP2C9-induktor) reduserte  $AUC_{\tau,ss}$  og  $C_{max,ss}$  for siponimod med henholdsvis 57 % og 45 % hos CYP2C9\*1\*1-pasienter.

## Orale prevensjonsmidler

Samtidig administrasjon med siponimod ga ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken og farmakodynamikken til det orale kombinerte etinylestradiol- og levonorgestrelprevensjonsmidlet. Derfor vedvarte effekten av det undersøkte orale prevensjonsmiddelet under behandling med siponimod.

Det er ikke utført interaksjonsstudier med orale prevensjonsmidler som inneholder andre progestagener, men det forventes ikke at siponimod påvirker effekten av orale prevensjonsmidler.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner/Prevensjonsmidler for kvinner

Siponimod er kontraindisert hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3). Før behandlingsoppstart hos fertile kvinner må derfor en negativ graviditetstest foreligge og veiledning vedrørende alvorlig risiko for fosteret skal gis. Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst ti dager etter den siste dosen av siponimod (se pkt. 4.4).

Det er også inkludert spesifikke tiltak i legens opplæringspakning. Disse tiltakene må bli implementert før siponimod forskrives til kvinner og under behandlingen.

Når behandling med siponimod avbrytes for å planlegge en graviditet, bør muligheten for tilbakefall av sykdomsaktivitet vurderes (se pkt. 4.4).

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data tilgjengelig for bruk av siponimod hos gravide kvinner. Dyreforsøk har vist siponimod-indusert embryotoksisitet og fostertoksisitet hos rotter og kaniner og teratogenisitet hos rotter, inkludert embryoføtal død og skjelett eller viscerale misdannelser ved eksponeringsnivåer som er sammenlignbare med human eksponering ved en daglig dose på 2 mg (se pkt. 5.3). I tillegg indikerer klinisk erfaring med en annen sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator en 2 ganger høyere risiko for alvorlige medfødte misdannelser ved administrering under svangerskap, sammenlignet med forekomsten observert i den generelle populasjonen.

Siponimod er derfor kontraindisert under svangerskap (se pkt. 4.3). Siponimod skal avsluttes minst 10 dager før en planlagt graviditet (se pkt. 4.4). Dersom en kvinne blir gravid under behandling, må siponimod seponeres. Medisinsk rådgivning bør gis vedrørende risikoen for skadelige effekter på fosteret som er forbundet med behandling, og ultralydundersøkelser skal foretas.

#### Amming

Det er ukjent om siponimod eller dets hovedmetabolitter utskilles i morsmelk. Siponimod og dets metabolitter utskilles i melk hos rotter. Siponimod bør ikke brukes under amming.

#### Fertilitet

Effekten av siponimod på fertilitet hos mennesker er ikke evaluert. Siponimod hadde ingen effekt på mannlige reproduksjonsorganer hos rotter og aper eller på fertilitetsparametere hos rotter.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Siponimod har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Svimmelhet kan imidlertid oppstå ved oppstart av behandling med siponimod, og pasienter skal derfor ikke kjøre bil eller bruke maskiner den første behandlingsdagen ved behandlingsoppstart av siponimod (se pkt. 4.4).

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene er hodepine (15 %) og hypertensjon (12,6 %).

### Bivirkningstabell

Innenfor hvert organclassesystem er bivirkninger rangert etter hyppighet, med de mest hyppige bivirkninger først. Det er følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 2 Liste over bivirkninger**

<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Vanlige	Herpes zoster
Sjeldne	Progressiv multifokal leukoencefalopati
Ikke kjent	Kryptokokkmeningitt
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
Vanlige	Melanocyt-nævi Basalcellekarsinom
Mindre vanlige	Plateepitelkarsinom
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Vanlige	Lymfopeni
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Svimmelhet Anfall Tremor
<b>Øyesykdommer</b>	
Vanlige	Makulaødem
<b>Hjertesykdommer</b>	
Vanlige	Bradykardi Atrioventrikulært blokk (første- og andregrads)
<b>Karsykdommer</b>	
Svært vanlige	Hypertensjon
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Vanlige	Kvalme Diaré
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige	Smerter i ekstremiteter
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Vanlige	Perifert ødem Asteni
<b>Undersøkelser</b>	
Svært vanlige	Økte leverfunksjonstester
Vanlige	Reduserte lungefunksjonstester

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Infeksjoner

I den kliniske fase III-studien hos pasienter med SPMS var total hyppighet av infeksjoner sammenlignbar mellom pasienter som fikk siponimod og de som fikk placebo (henholdsvis 49,0 % mot 49,1 %). Imidlertid ble en økning i frekvensen av herpes zoster-infeksjoner rapportert for siponimod (2,5 %) sammenlignet med placebo (0,7 %).

Tilfeller av meningitt eller meningoencefalitt forårsaket av varicella zoster-virus har forekommet med siponimod når som helst under behandlingen. Tilfeller av kryptokokkmeningitt er også rapportert med siponimod (se pkt. 4.4).

### Makulaødem

Makulaødem ble hyppigere rapportert hos pasienter som fikk siponimod (1,8 %) enn hos de som fikk placebo (0,2 %). Selv om flertallet av tilfellene oppsto innen 3 til 4 måneder etter oppstart av siponimod, ble det også rapportert tilfeller hos pasienter behandlet med siponimod i mer enn 6 måneder (se pkt. 4.4). Noen pasienter opplevde uklart syn eller nedsatt synsskarphet, men andre var asymptotiske og ble diagnostisert ved rutinemessig oftalmologisk undersøkelse. Makulaødem ble generelt forbedret eller forsvant av seg selv etter seponering av behandlingen. Risikoen for tilbakefall etter gjentatt behandling har ikke blitt vurdert.

### Bradarytmi

Oppstart av behandling med siponimod resulterer i en forbigående reduksjon i hjertefrekvens og kan også være forbundet med atrioventrikulære ledningsforsinkelser (se pkt. 4.4). Bradykardi ble rapportert hos 6,2 % av pasientene behandlet med siponimod sammenlignet med 3,1 % på placebo og AV-blokk hos 1,7 % av pasientene behandlet med siponimod sammenlignet med 0,7 % på placebo (se pkt. 4.4).

Den maksimale reduksjonen i hjertefrekvensen ses i de første 6 timene etter dosering.

En forbigående, doseavhengig reduksjon i hjertefrekvens ble observert i den første doseringsfasen og med størst reduksjon ved doser  $\geq 5$  mg. Bradyarytmiske hendelser (AV-blokker og sinuspauser) ble påvist med høyere forekomst under behandling med siponimod sammenlignet med placebo.

De fleste AV-blokkene og sinuspauser forekom over den terapeutiske dosen på 2 mg, med særlig høyere forekomst under ikke-titrerte forhold sammenlignet med dosetitreringsbetingelser.

Nedgangen i hjertefrekvens induisert av siponimod kan reverseres med atropin eller isoprenalin.

### Leverfunksjonstester

Økte leverenzymmer (størst økning av ALAT) er rapportert hos MS-pasienter behandlet med siponimod. I fase III-studien hos pasienter med SPMS, ble leverfunksjonstestøkninger observert oftere hos pasienter på siponimod (11,3 %) enn hos de på placebo (3,1 %), hovedsakelig på grunn av forhøyede levertransaminaser (ALAT/ASAT) og GGT. De fleste forhøyninger skjedde innen 6 måneder etter oppstart av behandlingen. ALAT-nivåene ble normalisert innen ca. 1 måned etter seponering av siponimod (se pkt. 4.4).

### Blodtrykk

Hypertensjon ble hyppigere rapportert hos pasienter på siponimod (12,6 %) enn hos de som fikk placebo (9,0 %) i den kliniske fase III-studien hos pasienter med SPMS. Behandling med siponimod resulterte i økt systolisk og diastolisk blodtrykk som startet tidlig etter behandlingoppstart, oppnådde maksimal effekt etter ca. 6 måneders behandling (systolisk 3 mmHg, diastolisk 1,2 mmHg) og forble deretter stabil. Effekten vedvarte med fortsatt behandling.

### Anfall

Anfall ble rapportert hos 1,7 % av pasientene behandlet med siponimod sammenlignet med 0,4 % på placebo i klinisk fase III-studie hos pasienter med SPMS.

### Respiratoriske effekter

Mindre reduksjoner i forsert ekspiratorisk volum på 1 sekund (FEV<sub>1</sub>) og i diffusjonskapasiteten til lungene for karbonmonoksid (DLCO) ble observert ved behandling med siponimod. Ved måned 3 og 6 i behandlingen i den kliniske fase III-studien hos pasienter med SPMS var gjennomsnittlige endringer i FEV<sub>1</sub> fra baseline i siponimodgruppen -0,1 L ved hvert tidspunkt, uten endring i placebogruppen. Disse observasjonene var så vidt høyere (ca. gjennomsnittlig endring i FEV<sub>1</sub> fra baseline 0,15 L) hos pasienter med luftveislidelser, slik som kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) eller astma behandlet med siponimod. Ved kronisk behandling var denne reduksjonen ikke vurdert som klinisk signifikant bivirkning og var ikke forbundet med økning i tilfeller av hoste eller dyspné (se pkt. 5.1).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Hos friske personer ble en enkelt maksimal tolerert dose bestemt til å være 25 mg basert på forekomsten av symptomatisk bradykardi etter enkeltdoser på 75 mg. Noen få personer fikk utilsiktede doser på opptil 200 mg daglig i 3 til 4 dager og opplevde asymptomatiske milde til moderate forbigående forhøyelser av leverfunksjonstester.

Én pasient (med historie med depresjon) som tok 84 mg siponimod opplevde en svak forhøyning i levertransaminaser.

Hvis overdoseringen utgjør første eksponering for siponimod eller oppstår under dosetitreringsfasen av siponimod, er det viktig å observere for tegn og symptomer på bradykardi, noe som kan inkludere overvåking over natten. Regelmessige målinger av puls og blodtrykk er påkrevet og EKG skal utføres (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det finnes ingen spesifikk antidot for siponimod tilgjengelig. Hverken dialyse eller plasmautskifting vil resultere i tilstrekkelig fjerning av siponimod fra kroppen.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04AA42

#### Virkningsmekanisme

Siponimod er en sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator. Siponimod binder seg selektivt til to av fem G-proteinkoblede reseptorer (GPCR) for S1P, som kalles S1P1 og S1P5. Ved å fungere som en funksjonell antagonist på S1P1-reseptorer på lymfocytter hindrer siponimod at lymfocytene forlater lymfeknuter. Dette reduserer resirkuleringen av T-celler inn i sentralnervesystemet (CNS) slik at sentral inflammasjon begrenses.

## Farmakodynamiske effekter

### Reduksjon av perifere blodlymfocytter

Siponimod induserer en doseavhengig reduksjon av perifert blodlymfocytaltall innen 6 timer etter den første dosen, på grunn av reversibel tilbakeholdelse av lymfocytter i lymfoide vev.

Ved videre daglig dosering fortsetter lymfocytaltallet å synke, og når et nadir median (90 % KI) lymfocytaltall på ca. 0,560 (0,271-1,08) celler/nL i en typisk CYP2C9\*1\*1 eller \*1\*2 ikke-japansk SPMS-pasient, tilsvarende 20-30 % av baseline. Lave lymfocytaltall opprettholdes med daglig dosering.

Hos de aller fleste (90 %) av SPMS-pasientene går lymfocytaltallene tilbake til det normale området innen 10 dager etter avsluttet behandling. Etter avsluttet siponimodbehandling kan det fortsatt være lave perifere lymfocytaltall i opptil 3-4 uker etter siste dose.

### Hjertefrekvens- og rytme

Siponimod forårsaker en forbigående reduksjon i hjertefrekvens og atrioventrikulær ledning ved behandlingsoppstart (se pkt. 4.4 og 4.8), som mekanisk er relatert til aktivering av "G protein-coupled inwardly rectifying potassium" (GIRK)-kanaler via S1P1-reseptorstimulering som fører til cellulær hyperpolarisering og redusert eksitabilitet. På grunn av sin funksjonelle antagonisme på S1P1-reseptorer vil initialtitrering av siponimod suksessivt desensitivisere GIRK-kanaler fram til vedlikeholdsdosen er nådd.

### Potensiale for å forlenge QT-intervallet

Effektene av terapeutiske (2 mg) og supraterapeutiske (10 mg) doser av siponimod på hjertepolarisasjon ble undersøkt i en grundig QT-studie. Resultatene tyder ikke på et arytmogent potensiale knyttet til QT-forlengelse med siponimod. Siponimod økte placebokorrigert baselinejustert QTcF ( $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ) med mer enn 5 msek., med en maksimal gjennomsnittlig effekt på henholdsvis 7,8 msek. (2 mg) og 7,2 msek. (10 mg) ved 3 timer etter dosering. Øvre grense på det ensidige 95 % KI for  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  ved alle tidspunkter forble under 10 msek. Kategorisk analyse viste ingen behandlingsinduserte QTc-verdier over 480 msek., ingen økninger i QTc fra baseline på mer enn 60 msek., og ingen korrigeret eller ukorrigeret QT/QTc-verdi oversteg 500 msek.

### Lungefunksjon

Siponimodbehandling med enkeltdose eller flere doser i 28 dager er ikke forbundet med kliniske relevante økninger i luftveismotstand målt ved forsert ekspiratorisk volum i løpet av 1 sekund ( $\text{FEV}_1$ ) og forsert ekspiratorisk flow (FEF) ved ekspirasjon på 25 til 75% av den forserte vitale kapasitet ( $\text{FEF}_{25-75\%}$ ). En svak trend mot redusert  $\text{FEV}_1$  ble oppdaget ved ikke-terapeutiske enkeltdoser (> 10 mg). Repeterte doser siponimod var assosiert med milde til moderate endringer i  $\text{FEV}_1$  og  $\text{FEF}_{25-75\%}$ , som ikke var avhengige av dose og tid på dagen og ikke var forbundet med noen kliniske tegn på økt luftveismotstand.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av siponimod har blitt undersøkt i en fase III-studie som evaluerte doser på 2 mg én gang daglig hos pasienter med SPMS.

### Studie A2304 (EXPAND) av SPMS

Studie A2304 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, hendelses- og oppfølgingstidsdrevet fase III-studie hos pasienter med SPMS som hadde dokumentert bevis på progresjon i de siste 2 årene i fravær av eller uavhengig av tilbakefall, uten evidens på tilbakefall i de siste 3 måneder før studieinkludering og med en median Expanded Disability Status Scale (EDSS)-poengsum på 3,0 til 6,5 ved studieinkludering. Median EDSS var 6,0 ved baseline. Pasienter over 61 år ble ikke inkludert. Når det gjelder sykdomsaktivitet, kan funn som er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet i SPMS være relatert til tilbakefall eller bildediagnostikk (dvs. Gd-forsterkende T1-lesjoner eller aktive [nye eller forsterkende] T2-lesjoner).



Pasientene ble randomisert 2:1 for å motta enten 2 mg siponimod én gang daglig eller placebo. Kliniske evalueringer ble utført ved screening og hver 3. måned og ved tidspunktet for tilbakefall. MR-evalueringer ble utført ved screening og hver 12. måned.

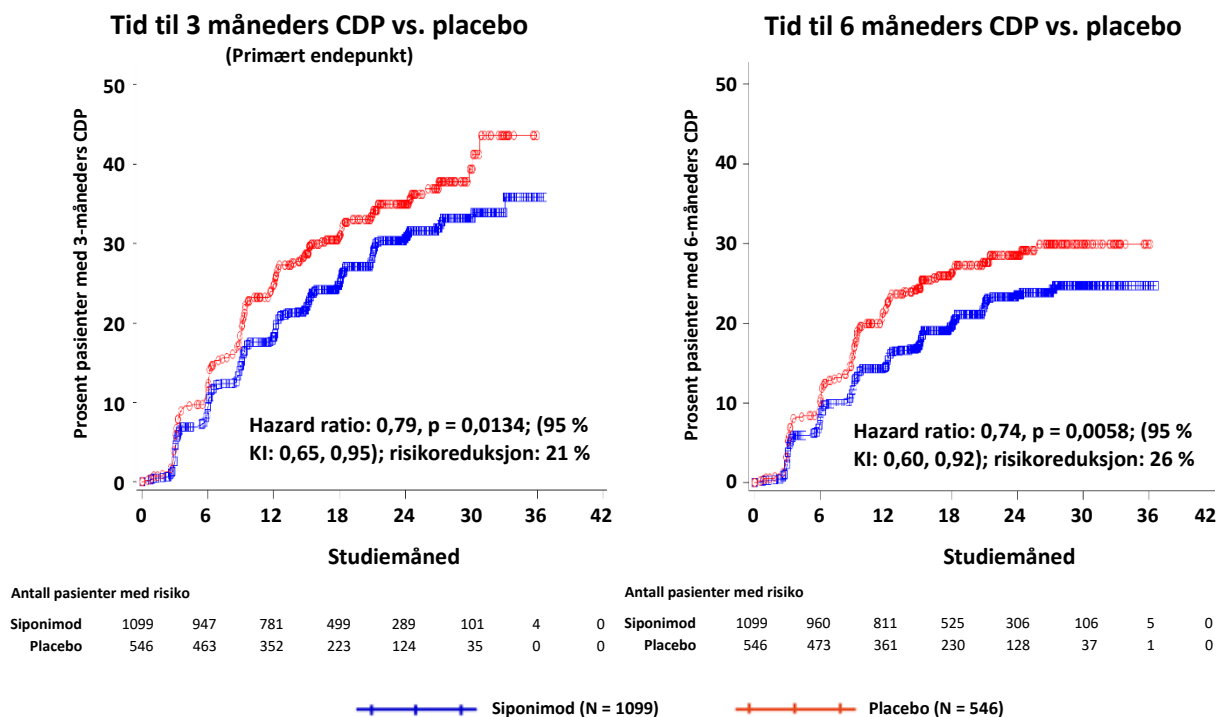
Det primære endepunktet for studien var tiden til 3 måneders bekreftet funksjonsnedsettelse (CDP) bestemt som minst en 1 poengs økning fra baseline i EDSS (0,5 poeng økning for pasienter med baseline EDSS på 5,5 eller mer) vedvarende i 3 måneder. Viktige sekundære endepunkter var tid til 3 måneder bekreftet forverring på minst 20% fra baseline i den tidsbestemte 25 fots-gangtesten (T25W) og endring fra baseline i T2-lesjonsvolum. Ytterligere sekundære endepunkter inkluderte tid til 6 måneder CDP, prosent endring i hjernevolum og målinger på inflammatorisk sykdomsaktivitet (årlig anfallsrate, MR-lesjoner). Endring i kognitiv prosesseringshastighet ved Symbol Digit Modality Test-score var et utforskende endepunkt.

Studievarigheten varierte for de individuelle pasientene (median studietid var 21 måneder, område: 1 dag til 37 måneder).

Studien involverte randomisering av 1 651 pasienter til enten 2 mg siponimod (n = 1 105) eller placebo (n = 546); 82 % av pasientene behandlet med siponimod og 78 % av pasientene som fikk placebo fullførte studien. Medianalderen var 49 år, median sykdomsvarighet var 16 år og median EDSS-score var 6,0 ved baseline. 64 % av pasientene hadde ingen tilbakefall i de 2 siste årene før studieinkludering, og 76 % hadde ingen gadolinium (Gd)-forsterkende lesjoner på sin baseline MR-undersøkelse. 78 % av pasientene hadde tidligere fått behandling mot MS.

Tid til påbegynt 3 måneders og 6 måneders CDP var signifikant forsinket for siponimod, med reduksjon i risiko for 3 måneders CDP med 21 % sammenlignet med placebo (hazard ratio [HR] 0,79, p = 0,0134) og reduksjon i risiko for 6 måneders CDP med 26 % sammenlignet med placebo (HR 0,74, p = 0,0058).

**Figur 1 Pasienter med 3 og 6 måneders CDP basert på EDSS-Kaplan-Meier-kurver (fullt analysesett, studie A2304)**



**Tabell 3 Kliniske resultater og MR-resultater fra studie A2304**

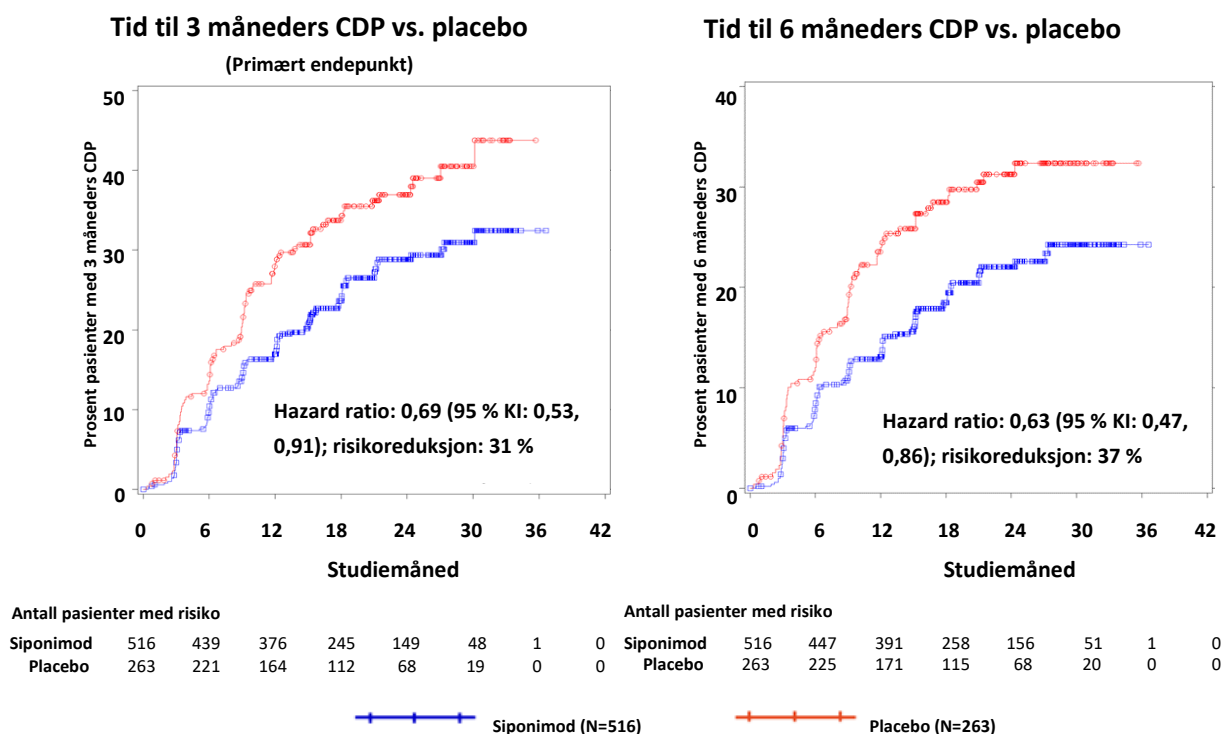
Endepunkter	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n = 1 099)	Placebo (n = 546)
<b>Kliniske endepunkter</b>		
<b>Primært effektendepunkt:</b> Andel pasienter med 3 måneders bekreftet sykdomsprogresjon (primært endepunkt)	26,3 %	31,7 %
Risikoreduksjon <sup>1</sup>	21 % (p = 0,0134)	
Andel pasienter med 3 måneders bekreftet 20 % økning i 25-fots gangtest på tid	39,7 %	41,4 %
Risikoreduksjon <sup>1</sup>	6 % (p = 0,4398)	
Andel pasienter med 6 måneders bekreftet sykdomsprogresjon	19,9 %	25,5 %
Risikoreduksjon <sup>1</sup>	26 % [(p = 0,0058)] <sup>6</sup>	
Årlig anfallsrate (ARR)	0,071	0,152
Risikoreduksjon <sup>2</sup>	55 % [(p < 0,0001)] <sup>6</sup>	
<b>MR-endepunkter</b>		
Endring fra baseline i T2-lesjonsvolum (mm <sup>3</sup> ) <sup>3</sup>	+184 mm <sup>3</sup>	+879 mm <sup>3</sup>
Forskjell i endring av T2-lesjonsvolum	-695 mm <sup>3</sup> (p < 0,0001) <sup>7</sup>	
Forskjell i prosent endring i hjernevolum relativt til baseline (95 % KI) <sup>3</sup>	-0,497 %	-0,649 %
Forskjell i prosent endring av hjernevolum	0,152 % [(p = 0,0002)] <sup>6</sup>	
Gjennomsnittlig kumulativt antall av Gd-forsterkende T1-vektede lesjoner (95 % KI) <sup>4</sup>	0,081	0,596
Risikoreduksjon	86 % [(p < 0,0001)] <sup>6</sup>	
Andel pasienter med 4 poengs forverring i Symbol Digit Modality Test <sup>5</sup>	16,0 %	20,9 %
Risikoreduksjon <sup>1</sup>	25 % [(p = 0,0163)] <sup>6</sup>	
<sup>1</sup> Fra Cox-modellering for tid til progresjon		
<sup>2</sup> Fra en modell for tilbakevendende hendelser		
<sup>3</sup> Gjennomsnitt over måned 12 og måned 24		
<sup>4</sup> Opp til måned 24		
<sup>5</sup> Bekreftet ved 6 måneder		
<sup>6</sup> [Nominell p-verdi for endepunkter som ikke er inkludert i hierarkisk testing og ikke justert for mangfoldighet]		
<sup>7</sup> Ikke bekreftet p-verdi; hierarkisk testprosedyre avsluttet før endepunktet ble oppnådd		

Resultater fra studien viste en variabel, men konsistent risikoreduksjon i tiden til 3 og 6 måneders CDP med siponimod sammenlignet med placebo i definerte undergrupper basert på kjønn, alder, tilbakefallsaktivitet før studien, baseline-MR-sykdomsaktivitet, sykdomsvarighet og funksjonsnedsettningsnivåer ved baseline.

I undergruppen av pasienter (n = 779) med aktiv sykdom (definert som pasienter med tilbakefall i de 2 årene før studien og/eller tilstedeværelse av Gd-forsterkende T1-lesjoner ved baseline) var karakteristikkene ved baseline tilsvarende som hos den samlede populasjonen. Medianalder var 47 år, median sykdomsvarighet var 15 år og median EDSS-score ved baseline var 6,0.

Tid til start av 3 måneders og 6 måneders CDP var betydelig forsinket hos pasienter med aktiv sykdom og som ble behandlet med siponimod, med henholdsvis 31 % sammenlignet med placebo (hazard ratio [HR] 0,69; 95 % KI: 0,53, 0,91) og med 37 % sammenlignet med placebo (HR 0,63; 95 % KI: 0,47, 0,86). ARR (bekreftede anfall) ble redusert med 46 % (ARR-ratio 0,54; 95 % KI: 0,39, 0,77) sammenlignet med placebo. Den relative frekvensreduksjonen av kumulative antall Gd-forsterkende T1-vektede lesjoner i løpet av 24 måneder var 85 % (frekvensratio 0,155; 95 % KI: 0,104, 0,231) sammenlignet med placebo. Forskjellene i endret T2-lesjonsvolum og i prosent av endret hjernevolum (gjennomsnitt over 12 og 24 måneder) sammenlignet med placebo var henholdsvis -1 163 mm<sup>3</sup> (95 % KI: -1 484, -843 mm<sup>3</sup>) og 0,141 % (95 % KI: 0,020, 0,261 %).

**Figur 2 Pasienter med 3 og 6 måneders CDP basert på EDSS-Kaplan-Meier-kurver – Undergruppe med aktiv SPMS (fullt analysesett, studie A2304)**



I undergruppen av pasienter (n = 827) uten tegn og symptomer på sykdomsaktivitet (definert som pasienter uten tilbakefall i de 2 årene før studien og uten tilstedeværelse av Gd-forsterkende T1-lesjoner ved baseline), var virkninger på 3 måneder og 6 måneder CDP små (risikoreduksjoner var på henholdsvis 7 % og 13 %).

En post-hoc-analyse av A2304-studien (EXPAND) viste at siponimod forsinket progresjon til EDSS  $\geq$  7,0 (som vedvarte til studieslutt, dvs. tid til rullestol). Resultatet var en risikoreduksjon på 38 % (HR fra Cox-modell 0,62; 95 % KI: 0,41, 0,92). Kaplan-Meier-estimatet for prosentandelen av pasienter som progredierte til EDSS  $\geq$  7,0 ved måned 24, var 6,97 % i siponimod-gruppen og 8,72 % i placebo-gruppen. I undergruppen med pasienter med aktiv SPMS var risikoreduksjonen 51 % (HR 0,49; 95 % KI: 0,27, 0,90) og Kaplan-Meier-estimer ved måned 24 var 6,51 % i siponimod-gruppen og 8,69 % i placebo-gruppen. Disse resultatene er eksplorative og bør derfor tolkes med varsomhet.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med siponimod i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av multipel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Tiden ( $T_{max}$ ) det tar for å oppnå maksimale plasmakonsentrasjoner ( $C_{max}$ ) etter oral administrering av siponimod er ca. 4 timer (område: 2-12 timer). Siponimod absorberes i høy grad ( $\geq 70\%$ , basert på mengden radioaktivitet utskilt i urin og mengden av metabolitter i feces ekstrapolert til uendelig). Absolutt oral biotilgjengelighet av siponimod er ca. 84%. For 2 mg siponimod gitt én gang daglig i 10 dager, ble det observert en gjennomsnittlig  $C_{max}$  på 30,4 ng/ml og gjennomsnittlig  $AUC_{tau}$  på 558 h\*ng/ml på dag 10. Steady state ble oppnådd etter ca. 6 dager med gjentatte administreringer av siponimod én gang daglig.

Til tross for en forsinkelse i  $T_{max}$  på 8 timer etter en enkeltdose, hadde matinntak ingen effekt på systemisk eksponering av siponimod ( $C_{max}$  og AUC), derfor kan siponimod tas uten hensyn til måltider (se pkt. 4.2).

### Distribusjon

Siponimod distribueres til kroppsvev med et moderat gjennomsnittlig distribusjonsvolum på 124 liter. Andelen siponimod som gjenfinnes i plasma er 68% hos mennesker. Siponimod krysser lett blodhjernebarrieren. Proteinbindingen til siponimod er  $> 99,9\%$  hos friske personer og hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

### Biotransformasjon

Siponimod metaboliseres i stor grad, hovedsakelig av cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%), og i mindre grad av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%).

Den farmakologiske aktiviteten til hovedmetabolittene M3 og M17 forventes ikke å bidra til den kliniske effekten og sikkerheten til siponimod hos mennesker.

*In vitro*-undersøkelser indikerte at siponimod og dets systemiske hovedmetabolitter M3 og M17 ikke viser klinisk relevant legemiddelinteraksjonspotensiale ved den terapeutiske dosen på 2 mg én gang daglig for alle undersøkte CYP-enzymene og transportører, og det er ikke nødvendig med klinisk undersøkelse.

CYP2C9 er polymorft og genotypen påvirker i hvor stor mengde de to oksidative metabolismeveiene bidrar til total eliminering. PBPK-modellering indikerer en differensiell CYP2C9-genotypeavhengig hemming og induksjon av CYP3A4-veier. Med nedsatt CYP2C9-metabolisme i de respektive genotypene, forventes en større effekt av stoffer som påvirker CYP3A4 på siponimodeksponering (se pkt. 4.5).

### Eliminasjon

En tilsynelatende systemisk clearance (CL/F) på 3,11 l/t ble estimert hos MS-pasienter. Den tilsynelatende eliminasjonshalveringstiden for siponimod er ca. 30 timer.

Siponimod elimineres fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved metabolisme og deretter ved utskillelse i galle/feces. Uendret siponimod ble ikke påvist i urin.

## Linearitet

Siponimodkonsentrasjonen øker på en tilsynelatende doseproporsjonal måte etter flere doser av 0,3 mg til 20 mg siponimod én gang daglig.

Steady state-plasmakonsentrasjoner oppnås etter ca. 6 dagers dosering én gang daglig, og steady state-nivåene er ca. 2 til 3 ganger større enn etter startdosen. Et opptitreringsregime brukes til å nå den klinisk terapeutiske dosen på 2 mg siponimod etter 6 dager, og ytterligere 4 dager med dosering er nødvendig for å nå steady state-plasmakonsentrasjonene.

## Karakteristika i spesielle pasientgrupper eller populasjoner

### CYP2C9-genotype

CYP2C9-genotypen påvirker siponimod CL/F. To populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerte at CYP2C9\*1\*1- og \*1\*2-personer er raske omsettere, \*2\*2 og \*1\*3-personer er intermediære omsettere og \*2\*3 og \*3\*3-individer er langsomme omsettere. Sammenlignet med CYP2C9\*1\*1-personer har personer med CYP2C9\*2\*2, \*1\*3, \*2\*3 og \*3\*3-genotyper henholdsvis 20 %, 35-38 %, 45-48 % og 74 % lavere CL/F-verdier. Eksponering av siponimod er derfor 25 %, 61 %, 91 % og 284 % høyere hos henholdsvis CYP2C9\*2\*2, \*1\*3, \*2\*3 og \*3\*3-personer sammenlignet med \*1\*1-personer (se tabell 4) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det finnes andre mindre vanlige polymorfismer av CYP2C9. Farmakokinetikken til siponimod har ikke blitt målt hos personer med disse. Noen polymorfismer som \*5, \*6, \*8 og \*11 er forbundet med nedsatt eller tap av enzymfunksjon. Det er estimert at CYP2C9\*5-, \*6-, \*8- og \*11-alleler har en kombinert frekvens på omtrent 10 % i populasjoner med afrikansk herkomst, 2 % hos latinamerikanere og < 0,4 % hos personer med europeisk og asiatisk etnisk opprinnelse.

**Tabell 4 Effekten av CYP2C9-genotype på siponimods CL/F og systemisk eksponering**

CYP2C9-genotype	Frekvens hos kaukasiske	Estimert CL/F (L/t)	% av CYP2C9*1*1 CL/F	% økning i eksponering versus CYP2C9*1*1
Rask omsetter				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Intermediær omsetter				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Langsom omsetter				
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

### Eldre

Resultatene fra populasjonsfarmakokinetikk tyder på at dosejustering ikke er nødvendig hos eldre pasienter (65 år og eldre). Ingen pasienter over 61 år ble inkludert i kliniske studier. Siponimod bør brukes med forsiktighet hos eldre (se pkt. 4.2)

### Kjønn

Resultater fra populasjonsfarmakokinetikk antyder at kjønnsbasert dosejustering ikke er nødvendig.

### Rase/etnisitet

Det var ikke forskjell på enkeltdose farmakokinetiske parametre hos japanske og kaukasiske friske personer, som indikerer at etnisitet ikke har betydning for siponimods farmakokinetikk.

### Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer av siponimod hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig halveringstid og  $C_{max}$  (total og ubundet) var sammenlignbar mellom personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og friske personer. Total og ubundet AUC var kun litt økt (23 til 33 %) sammenlignet med friske personer. Effektene av endestadie nyresvikt eller hemodialyse på siponimods farmakokinetikk er ikke undersøkt. På grunn av den høye plasmaproteinbindingen (> 99,9 %) av siponimod forventes ikke hemodialyse å endre total og ubundet siponimodkonsentrasjon, og dosejustering er ikke nødvendig basert på disse vurderingene.

### Nedsatt leverfunksjon

Siponimod må ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Det er ikke behov for dosejusteringer for siponimod hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ubundet farmakokinetiske AUC for siponimod er 15 % og 50 % høyere hos personer med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske personer for den undersøkte 0,25 mg enkelt dosen. Gjennomsnittlig halveringstid for siponimod var uendret ved nedsatt leverfunksjon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos mus, rotter og aper, hadde siponimod en kraftig påvirkning på det lymfatiske systemet (lymfopeni, lymfoid atrofi og redusert antistoffrespons). Dette er forenlig med dets primære farmakologiske aktivitet på S1P1-reseptorer (se pkt. 5.1).

Dosebegrensende toksisiteter hos dyr var nefrotoksisitet hos mus, kroppsvekstutvikling hos rotter og uønskede CNS- og gastrointestinale effekter hos aper. De viktigste målorganene for toksisitet hos gnagere inkluderte lunge, lever, skjoldbruskkjertel, nyre og livmor/skjede. Hos aper ble det i tillegg observert effekter på muskel og hud. Disse toksisitetene utviklet seg ved systemiske siponimodnivåer over 30 ganger høyere enn AUC-basert human eksponering ved vedlikeholdsdosen på 2 mg/dag.

Siponimod utøvde ikke fototoksisk potensiale eller avhengighetspotensiale, og var ikke gentoksisk *in vitro* og *in vivo*.

### Karsinogenitet

I karsinogenitetsstudier induserte siponimod lymfom, hemangiom og hemangiosarkom hos mus, mens follikulær adenom og karsinom i skjoldbruskkjertelen ble påvist hos hannrotter. Disse tumorfunnene ble enten betraktet som spesifikke for mus eller tilskrevet metabolske levertilpasninger hos spesielt sensitive rottestammer, og er av usikker relevans hos mennesker.

### Fertilitet og reproduksjonstoksisitet

Siponimod hadde ingen effekt på mannlig og kvinnelig fertilitet hos rotter opptil den høyeste dosen som er testet, som tilsvarer en omtrentlig 19 ganger sikkerhetsmargin basert på human systemisk eksponering (AUC) ved en daglig dose på 2 mg.

Reseptoren som påvirkes av siponimod (sfingosin-1-fosfat-reseptor) er kjent for å være involvert i kardannelsen under embryogenesen.

I embryoføtale utviklingsstudier utført hos rotter og kaniner, induserte siponimod embryotoksiske effekter ved fravær av maternal toksisitet. I begge artene var prenatal mortalitet forhøyet. Hos rotter ble det registrert et høyere antall fostre med eksterne, skjelett og viscerale misdannelser (f.eks. ganespalte og misdannede kragebein, kardiomegali og ødem), mens hos kaninfostre ble det hovedsakelig observert skjelett og viscerale misdannelser.

I prenatal og postnatal utviklingsstudier hos rotter var det et økt antall døde (dødfødte eller funnet døde før dag 4 etter fødsel) og misdannede unger (hannunger med urogenital misdannelse og/eller redusert anogenital avstand, unger av begge kjønn med ødem, hovne myke kranier eller bøyde bakbein).

Eksponeeringsnivåene (AUC) ved de respektive NOAEL (høyeste konsentrasjon hvor ingen bivirkninger observeres) for embryoføtal (rotter og kaniner) og pre-/postnatal (rotter) utvikling var under den humane systemiske eksponeringen (AUC) ved en daglig dosering på 2 mg. Som følge av dette er ingen sikkerhetsmargin tilgjengelig.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tabletter

##### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Krysspovidon  
Glyseroldibehenat  
Silika, kolloidal vannfri

##### Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, rødt (E172)  
Jernoksid, svart (E172)  
Talkum  
Soyalecitin  
Xantangummi

#### Mayzent 1 mg filmdrasjerte tabletter

##### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Krysspovidon  
Glyseroldibehenat  
Silika, kolloidal vannfri

##### Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, rødt (E172)  
Jernoksid, svart (E172)  
Talkum  
Soyalecitin  
Xantangummi

## Mayzent 2 mg filmdrasjerte tabletter

### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Krysspovidon  
Glyseroldibehenat  
Silika, kolloidal vannfri

### Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, gult (E172)  
Jernoksid, rødt (E172)  
Talkum  
Soyalecitin  
Xantangummi

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

### Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tabletter

Titreringspakning på 12 filmdrasjerte tabletter i PA/alu/PVC/alu-blistere i etui.  
Pakninger på 84 eller 120 filmdrasjerte tabletter i PA/alu/PVC/alu-blistere.

### Mayzent 1 mg filmdrasjerte tabletter

Pakninger på 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter i PA/alu/PVC/alu-blistere.

### Mayzent 2 mg filmdrasjerte tabletter

Pakninger på 14, 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter i PA/alu/PVC/alu-blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.



## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

### Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tabletter

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

### Mayzent 1 mg filmdrasjerte tabletter

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

### Mayzent 2 mg filmdrasjerte tabletter

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

13. januar 2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Mayzent i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om innholdet og formatet på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og andre aspekter av programmet, med nasjonale legemiddelmyndigheter.

I hvert medlemsland (MS) hvor Mayzent er markedsført, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sikre at alle leger som skal forskrive Mayzent har mottatt en oppdatert informasjonspakke for leger som inkluderer:

- Preparatomtalen
- Legens sjekklister som vurderes før forskrivning av Mayzent
- Pasient/omsorgsperson veiledning som skal gis til alle pasienter
- Graviditet påminnelseskort til kvinner i fertil alder.

### **Legens sjekklister:**

Legens sjekklister skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Potensiell langtidssikkerhet hos langsomme CYP2C9-omsettere:
  - Før oppstart av behandling skal genotyping for CYP2C9 utføres for å avgjøre vedlikeholdsdosen av siponimod. Testen krever en DNA-prøve fra blod eller spytt (bukkal vattpinne). Testen identifiserer to allelvarianter for CYP2C9: CYP2C9\*2 (rs1799853, c.403C>T) og CYP2Cp\*3 (rs1057910, c.1075A>C). Begge er enkelt nukleotidpolymorfismer. Genotypingen kan utføres ved hjelp av Sanger-sekvenseringsmetoden eller PCR-basert assaymetoder. For mer avklaring henvises til det lokale laboratoriet.
  - Siponimod skal ikke forskrives til pasienter som er homozygote for CYP2C9\*3\*3.
  - Juster vedlikeholdsdosen til 1 mg hos pasienter med CYP2C9\*2\*3- eller \*1\*3-genotype.
- Bradyarytmi (inkludert ledningsdefekter) under oppstart av behandling:
  - Initier behandling med en titreringspakning som varer i 5 dager. Start behandling med 0,25 mg på dag 1, og opptitreres til vedlikeholdsdosen på 2 mg eller 1 mg på dag 6 basert på CYP2C9-omsetterstatus.
  - Dersom titreringsdosen glemmes en dag i løpet av de første 6 dagene av behandlingen, må behandlingen startes på nytt med en ny titreringspakning.
  - Dersom vedlikeholdsdosen avbrytes med 4 eller flere påfølgende daglige doseringer, må behandlingen startes på nytt med en ny titreringspakning.
  - Monitoreringskrav ved oppstart av behandling:
    - *Før oppstart av behandling:*
      - Utfør klinisk undersøkelse og baseline EKG før den første dosen siponimod gis til pasienter med sinus bradykardi (hjerterefrekvens [HR] < 55 slag/minutt), tidligere første- eller andregrads [Mobitz type I] AV-blokk eller som har hatt hjerteinfarkt eller hjertesvikt (pasienter med NYHA klasse I og II).
    - *Inntil 6 timer etter første dose:*
      - Observer pasienter med sinus bradykardi (hjerterefrekvens < 55 slag/minutt), tidligere første- eller andregrads [Mobitz type I] AV-blokk, eller som har hatt hjerteinfarkt eller hjertesvikt (pasienter med NYHA klasse I og II) for tegn og symptomer på bradykardi i en periode på 6 timer etter den første dosen med siponimod og utfør en EKG-undersøkelse på slutten av 6-timers monitoreringsperioden.
      - Ved behov kan den siponimodinduserte reduksjonen i hjerterefrekvens reverseres med parenterale doser av atropin eller isoprenalin.

*Forlenget overvåkning (> 6 timer etter første dose):*

- Dersom hjertefrekvensen er på den laveste verdien etterfulgt første dose ved 6-timerspunktet, skal monitoreringen forlenges med minimum 2 timer og inntil hjertefrekvensen øker igjen.
- Hos pasienter som krever farmakologisk intervensjon under monitorering ved behandlingsoppstart og gjenoppstart, skal monitorering av hjertefrekvensen forlenges til minst over natten på en medisinsk fasilitet og inntil opphør av funn. Gjenta første dose-monitorering etter den andre dosen med siponimod.
- Hensiktsmessig behandling skal initieres og overvåkning fortsette inntil symptomer/funn har opphørt, dersom følgende hendelser observeres:
  - a. Nytt tilfelle av tredjegrads AV-blokk som oppstår når som helst
  - b. EKG ved 6-timerspunktet viser: Nytt tilfelle av andregrads eller høyere AV-blokk, eller QTc-intervall  $\geq 500$  msek.

Dersom farmakologisk behandling kreves, bør monitoreringen forsette over natten og 6-timers monitoreringen bør gjentas etter den andre dosen.

- Mayzent er kontraindisert hos:

- Pasienter som, i de foregående 6 månedene, har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, slag/transitorisk iskemisk anfall (TIA), dekompensert hjertesvikt (som krever sykehusinnleggelsesbehandling), eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hjertesvikt.
- Pasienter med tidligere andregrads Mobitz type II atrioventrikulær (AV)-blokk, tredjegrads AV-blokk, sinoatrialt blokk eller syk sinus-syndrom, hvis de ikke har pacemaker.

- Mayzent er ikke anbefalt hos:

- Pasienter med lidelsene listet opp nedenfor. Behandling med siponimod bør vurderes hos disse pasientene, men kun dersom forventet nytte overveier potensiell risiko, og en kardiolog må konsulteres for å avgjøre hensiktsmessig monitorering. Forlenget monitorering til minst over natten er anbefalt.
  - QTc-forlengelse  $> 500$  msek.
  - Alvorlig ubehandlet søvnapné
  - Symptomatisk bradykardi i anamnesen
  - Tilbakevendende synkope i anamnesen
  - Ukontrollert hypertensjon
  - Samtidig behandling med antiarytmiske legemidler i klasse Ia (f.eks. kinidin, prokainamid) eller antiarytmiske legemidler i klasse III, kalsiumkanalblokkere (f.eks. verapamil, diltiazem) og andre legemidler (f.eks. ivabradin eller digoksin) som er kjent for å senke hjertefrekvensen

- Infeksjoner inkludert reaktivering av variacella zoster, reaktivering av andre virusinfeksjoner, PML og andre sjeldne opportunistiske infeksjoner:
  - Det er økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner, hos pasienter som behandles med siponimod.
  - Før oppstart av behandling skal en nylig fullstendig blodtelling (CBC) (dvs. innen 6 måneder eller etter seponering av tidligere behandling) være tilgjengelig. Vurdering av CBC anbefales også 3 til 4 måneder etter behandlingsstart og deretter minst én gang hvert år, og i tilfeller med tegn til infeksjon. Bekreftet absolutt antall lymfocytter  $< 0,2 \times 10^9/l$ , bør føre til doseredusering til 1 mg, fordi i kliniske studier var dosen av siponimod redusert hos pasienter med absolutt antall lymfocytter  $< 0,2 \times 10^9/l$ . Bekreftet absolutt antall lymfocytter  $< 0,2 \times 10^9/l$  hos en pasient som allerede tar 1 mg siponimod bør føre til avbrudd av siponimodbehandling fram til nivået når  $0,6 \times 10^9/l$ , når gjenoppstart av siponimod kan vurderes.
  - Før oppstart med siponimod skal det utføres antistofftesting for varicella zoster virus (VZV) hos pasienter uten en historikk med varicella bekreftet av lege eller dokumentert fullført vaksinasjon mot varicella. Ved negativ test er vaksinasjon anbefalt og behandling med siponimod bør utsettes i 1 måned for å tillate full effekt av vaksinasjonen.
  - Siponimod er kontraindisert hos pasienter med immunsviktsyndrom.
  - Siponimod er kontraindisert hos pasienter med tidligere progressiv multifokal leukoencefalopati eller kryptokokkmeningitt.
  - Behandling med siponimod skal ikke initieres hos pasienter med alvorlig aktiv infeksjon før infeksjonen har opphørt.
  - Forsiktighet skal utvises ved samtidig behandling med anti-neoplastiske, immunmodulerende eller immunsuppressive legemidler (inkludert kortikosteroider), da det er økt risiko for additive immuneffekter.
  - Pasienter skal instrueres om å rapportere tegn og symptomer på infeksjoner umiddelbart til legen sin under behandling og i opptil én måned etter behandling med siponimod.
  - Pasienter skal monitoreres nøye for tegn og symptomer på infeksjon under og etter behandling med siponimod:
    - Rask diagnostisk evaluering skal utføres hos pasienter med symptomer og tegn som samsvarer med encefalitt, meningitt eller meningoencefalitt. Behandling med siponimod bør avbrytes til disse er ekskludert. Ved diagnostisering skal egnet infeksjonsbehandling startes opp.
    - Tilfeller av herpesvirusinfeksjon (inkludert tilfeller av meningitt eller meningoencefalitt forårsaket av varicella zoster-virus) har forekommet med siponimod når som helst under behandlingen.
    - Tilfeller av kryptokokkmeningitt (CM) har blitt rapportert for siponimod.
    - Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert med S1P-reseptormodulatorer, inkludert siponimod, og andre behandlinger for multippel sklerose. Leger skal være årvåkne for kliniske symptomer eller MR-funn som tyder på PML. Hvis PML mistenkes, bør behandling med siponimod seponeres inntil PML er utelukket. Dersom PML bekreftes, bør behandling med siponimod avsluttes.
- Makulaødem:
  - Utfør synsundersøkelse før oppstart av behandling og oppfølgingsundersøkelser under behandling hos pasienter som tidligere har hatt diabetes mellitus, uveitt eller underliggende/eksisterende retinasykdommer.
  - En synsundersøkelse 3-4 måneder etter oppstart av behandling med siponimod er anbefalt.
  - Pasienten skal instrueres til å rapportere synsforstyrrelser til enhver tid under behandling med siponimod.
  - Behandling med siponimod skal ikke initieres hos pasienter med makulaødem før dette har opphørt.

- Reproduksjonstoksisitet:
  - Siponimod er kontraindisert under svangerskap og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Rådfør kvinner om de potensielle alvorlige risikoene for fosteret dersom siponimod brukes under svangerskap, eller hvis pasienten blir gravid under behandling.
  - En negativ graviditetstest er påkrevet før oppstart av behandling hos fertile kvinner.
  - Fertile kvinner skal, basert på graviditet påminnelseskortet, rådgis før oppstart av behandling og deretter regelmessig om de alvorlige risikoene av siponimod for fosteret.
  - Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 10 dager etter avbrutt behandling med siponimod.
  - Siponimod skal avsluttes minst 10 dager før en planlagt graviditet. Når siponimod seponeres for å planlegge en graviditet, bør muligheten for tilbakefall av sykdomsaktivitet vurderes.
  - Rådfør pasienten i tilfelle en ikke-planlagt graviditet oppstår.
  - Dersom en kvinne blir gravid under behandling med siponimod, må behandlingen seponeres. Gravide kvinner bør rådgis vedrørende de potensielle alvorlige risikoene for fosteret, og ultralydundersøkelser skal foretas.
  - Dersom et svangerskap oppstår under behandling eller innen 10 dager etter seponering av behandling med siponimod, rapporter dette til Novartis ved å ringe [lokalt nummer] eller besøk [URL], uavhengig av bivirkninger som er observert.
  - Novartis har laget et Pregnancy outcomes Intensive Monitoring (PRIM)-program som er et register basert på økt oppfølgingsmekanismer for å samle inn informasjon om graviditet hos pasienter som er eksponert for siponimod umiddelbart før eller under svangerskap, og utfall hos barn 12 måneder etter fødselen.
- Andre påminnelser:
  - Utfør leverfunksjonstester før oppstart av behandling med siponimod. Hvis pasienter utvikler symptomer på nedsatt leverfunksjon under behandling med siponimod, skal en undersøkelse av leverenzymetterspørres. Avbryt behandlingen hvis betydelig leverskade bekreftes. Siponimod er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).
  - Vær årvåken for kutane maligniteter under behandling med siponimod. Utfør hudundersøkelse før oppstart av behandling og deretter hver 6. til 12. måned etter klinisk skjønn. Ved lengre behandlingsvarighet bør nøye hudundersøkelser fortsettes. Pasienter skal henvises til dermatolog dersom mistenkelige lesjoner påvises. Advar pasienter mot eksponering for sollys uten beskyttelse. Disse pasientene skal ikke få samtidig fototerapi med UV-B-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi. Siponimod er kontraindisert hos pasienter med aktive maligniteter.
  - Dersom en pasient utvikler uventede nevrologiske eller psykiatiske symptomer/tegn eller tiltagende nevrologisk forverring, skal en fullstendig fysisk og nevrologisk undersøkelse planlegges umiddelbart og MR skal vurderes.
  - Forsiktighet bør utvises hos eldre pasienter med flere komorbiditeter eller avansert sykdom/funksjonshemming (på grunn av mulig økt risiko for f.eks. infeksjoner, bradyarytmiske hendelser ved behandlingsoppstart).
  - Dersom siponimod seponeres, bør muligheten for tilbakefall av høy sykdomsaktivitet vurderes.
  - Gi pasienter pasient-/omsorgspersonveiledningen og graviditet påminnelseskort til fertile kvinner.
  - Bli kjent med Mayzent forskrivningsinformasjonen.

## Pasient-/omsorgspersonveiledning:

Pasient-/omsorgspersonveiledningen skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Hva Mayzent er og hvordan det virker.
- Hva multippel sklerose er.
- Pasientene bør lese pakningsvedlegget nøye før behandlingsoppstart og bør oppbevare pakningsvedlegget i tilfelle de har behov for å lese det igjen under behandlingen.
- Viktigheten av å rapportere bivirkninger.
- Før oppstart av behandlingen skal en DNA-prøve fra blod eller spytt (bukkal vattpinne) tas for å avgjøre CYP2C9-genotypen, som bidrar til riktig dosering av siponimod. I enkelte tilfeller vil ikke pasienten få behandling med siponimod fordi de har en spesifikk CYP2C9-genotype.
- Pasienten har behov for å vaksineres mot vannkopper 1 måned før oppstart av behandling med siponimod, dersom pasienten ikke er beskyttet mot viruset.
- Siponimod er ikke anbefalt hos pasienter med hjertelidelser eller som samtidig tar legemidler som er kjent for å senke hjertefrekvensen. Pasienter bør fortelle enhver lege de går til at de behandles med siponimod.
- Hos pasienter med visse hjerteproblemer vil en EKG-undersøkelse være nødvendig før oppstart av behandling med siponimod. Behovet for overvåkning (inkl. EKG-monitorering) i 6 timer på en klinikk etter å ha fått den første dosen med siponimod på dag 1, dersom pasienten har hjerteproblemer. Informasjon om at monitoreringen muligens må forlenges til over natten, dersom pasienten opplever symptomer i løpet av de første 6 timene.
- Pasienter bør umiddelbart rapportere symptomer som indikerer lav hjertefrekvens (slik som svimmelhet, vertigo, kvalme eller palpitasjoner) etter den første dosen med siponimod og under titreringsperioden.
- Før oppstart av behandling skal en nylig fullstendig blodcelletelling (CBC) være tilgjengelig. Vurdering av CBC anbefales også 3 til 4 måneder etter behandlingsstart og deretter minst én gang hvert år, og i tilfeller med tegn til infeksjon.
- Tegn og symptomer på infeksjon, under og i opptil en måned etter behandling med siponimod, skal rapporteres umiddelbart til forskriveren, inkludert følgende:
  - Hodepine sammen med stiv nakke, lysømfintlighet, feber, influensalignende symptomer, kvalme, utslett, elveblest og/eller forvirring eller anfall (kan være symptomer på meningitt og/eller encefalitt forårsaket av enten en sopp- eller virusinfeksjon).
  - Symptomer som svakhet, synsforandringer eller nye/forverrede MS-symptomer (kan være symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati [PML]).
- Pasienter bør umiddelbart rapportere ethvert symptom på synsforstyrrelser til forskriveren under og i opptil en måned etter avsluttet behandling med siponimod.
- Pasienter bør ringe legen dersom en dose glemmes i løpet av de første 6 behandlingsdagene, eller i 4 eller flere etterfølgende dager etter oppstart av behandling med siponimod. Behandlingen må gjenoppstartes med en ny titreringspakning.
- Leverfunksjonstester bør utføres før oppstart av behandlingen og gjentas ved tilstedeværelse av symptomer som tyder på nedsatt leverfunksjon.
- Pasientene skal rapportere til legen om uventede nevrologiske eller psykiatriske symptomer/tegn (f.eks. plutselig begynnelse av alvorlig hodepine, forvirring, anfall og synsdringer) eller tiltagende nevrologisk forverring.



- På grunn av den potensielle teratogene risikoen av siponimod, skal fertile kvinner:
  - Bli informert av legen sin, basert på graviditet påminnelseskortet, før oppstart av behandlingen og deretter regelmessig om de alvorlige risikoene av siponimod for fosteret og om kontraindikasjonen hos gravide kvinner og fertile kvinner som ikke bruker effektiv prevensjon.
  - Ha en negativ graviditetstest før oppstart av behandling med siponimod. Graviditetstesting skal gjentas med passende intervaller.
  - Bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 10 dager etter avsluttet behandling for å unngå å bli gravid pga. den potensielle risikoen for det ufødte barnet.
  - Umiddelbart rapportere til den forskrivende legen om enhver (planlagt eller utilsiktet) graviditet, under behandlingen og opptil 10 dager etter avsluttet behandling med siponimod.
- Pasienter bør informeres om risikoen for kutane maligniteter og nødvendigheten av hudundersøkelser ved oppstart av behandling og videre under behandling med siponimod. Pasienter bør advares mot eksponering for sollys uten beskyttelse. Pasienter skal heller ikke få samtidig fototerapi med UV B-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi. Pasienter skal informere lege umiddelbart dersom de oppdager hudnoduler (f.eks. skinnende, perleaktige noduler) eller flekker i huden eller åpne sår som ikke gror i løpet av uker. Symptomer på hudkreft kan inkludere unormal vekst av eller endringer i hudvev (f.eks. uvanlige føflekker) med endring i farge, form eller størrelse over tid.
- Etter avsluttet behandling med Mayzent, skal pasienter informere legen sin umiddelbart hvis sykdomssymptomene forverres (f.eks. svakhet eller synsendringer), eller hvis de merker nye symptomer.
- Kontaktinformasjon til forskriver av siponimod.

### **Graviditet påminnelseskort for fertile kvinner:**

Graviditet påminnelseskortet skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Siponimod er kontraindisert under svangerskap og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon.
- Leger skal gi veiledning før behandlingsstart og deretter regelmessig angående potensiell teratogen risiko av siponimod og nødvendige tiltak for å minimere denne risikoen.
- Pasientene skal informeres av legen sin om behovet for å bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 10 dager etter avsluttet behandling.
- En graviditetstest skal tas og negative resultater skal bekreftes av lege før behandlingsstart. Dette skal gjentas med passende intervaller.
- Pasienter må bruke sikker prevensjon under behandling med siponimod.
- Kvinner må ikke bli gravide under behandling. Dersom en kvinne blir gravid eller ønsker å bli gravid, må behandling med siponimod avsluttes. Sikker prevensjon skal brukes i minst 10 dager etter avsluttet behandling med siponimod.
- Leger skal gi veiledning dersom graviditet oppstår og gi en evaluering av utfallet ved enhver graviditet.
- Pasienter skal umiddelbart informere legen dersom multippel sklerosen forverres etter avsluttet behandling med siponimod.
- Kvinner som eksponeres for siponimod under graviditeten anmodes til å bli med i registeret for eksponerte svangerskap. Dette registeret monitorer svangerskapsutfall.
- Dersom en graviditet oppstår under eller innen 10 dager etter avsluttet behandling med siponimod, skal dette umiddelbart rapporteres til legen eller Novartis ved å ringe [lokalt nummer] eller besøke [URL], uavhengig av bivirkninger som er observert.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **KARTONG FOR ENKELTPAKNING**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tabletter  
siponimod

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver tablett inneholder 0,25 mg siponimod (som fumarsyre).

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og soyalecitin. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Titringpakning  
12 filmdrasjerte tabletter  
84 filmdrasjerte tabletter  
120 filmdrasjerte tabletter

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1414/001	Titreringspakning med 12 filmdrasjerte tabletter
EU/1/19/1414/002	120 filmdrasjerte tabletter
EU/1/19/1414/004	84 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Mayzent 0,25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETUI MED BLISTER (Titreringspakning med 12 filmdrasjerte tabletter på 0,25 mg)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tabletter  
siponimod

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver tablett inneholder 0,25 mg siponimod (som fumarsyre).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og soyalecitin. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Titreringspakning  
12 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Ta tablett(e) på samme tid hver dag.

Start

Dag 1

Dag 2

Dag 3

Dag 4

Dag 5

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1414/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**BLISTER (pakninger med 84 og 120 filmdrasjerte tabletter på 0,25 mg)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tabletter  
siponimod

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **KARTONG FOR ENKELTPAKNING**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 1 mg filmdrasjerte tabletter  
siponimod

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver tablett inneholder 1 mg siponimod (som fumarsyre).

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og soyalecitin. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1414/007

EU/1/19/1414/008

28 filmdrasjerte tabletter

98 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Mayzent 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 1 mg filmdrasjerte tabletter  
siponimod

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.  
Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **KARTONG FOR ENKELTPAKNING**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 2 mg filmdrasjerte tabletter  
siponimod

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver tablett inneholder 2 mg siponimod (som fumarsyre).

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose og soyalecitin. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1414/003	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/19/1414/005	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/19/1414/006	98 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Mayzent 2 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mayzent 2 mg filmdrasjerte tabletter  
siponimod

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.  
Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tabletter**

**Mayzent 1 mg filmdrasjerte tabletter**

**Mayzent 2 mg filmdrasjerte tabletter**

siponimod

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Mayzent er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Mayzent
3. Hvordan du bruker Mayzent
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Mayzent
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Mayzent er og hva det brukes mot**

#### **Hva Mayzent er**

Mayzent inneholder virkestoffet siponimod. Siponimod tilhører en gruppe legemidler som kalles sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulatorer.

#### **Hva Mayzent brukes mot**

Mayzent brukes til behandling hos voksne med sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) med aktiv sykdom. Aktiv sykdom i SPMS er når det fortsatt er tilbakefall eller når funn på MR (magnetisk resonanstomografi) viser tegn på betennelse.

#### **Hvordan Mayzent virker**

Mayzent hjelper med å beskytte sentralnervesystemet (CNS) mot angrep fra kroppens eget immunforsvar. Dette skjer ved å:

- gjøre det vanskeligere for enkelte hvite blodceller (kalt lymfocytter) å bevege seg fritt i kroppen, og
- hindre disse cellene i å komme frem til hjernen og ryggmargen.

Dette reduserer nerveskade forårsaket av SPMS og som et resultat hjelper Mayzent til med å forsinke effektene av sykdomsaktiviteten (for eksempel forverring av funksjonshemming, hjerneskade og tilbakefall).



## 2. Hva du må vite før du bruker Mayzent

### Bruk ikke Mayzent

- dersom du er allergisk overfor siponimod, peanøtt, soya eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har et immunsviktsyndrom.
- dersom du har hatt progressiv multifokal leukoencefalopati eller kryptokokkmeningitt.
- dersom du har aktiv kreft.
- dersom du har alvorlige leverproblemer.
- dersom du, i de siste 6 månedene, har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina, slag eller visse typer hjertesvikt.
- dersom du har enkelte typer av uregelmessige eller unormale hjerteslag (arytmi) og du ikke har en pacemaker.
- dersom blodprøver viser at kroppen din ikke bryter ned dette legemidlet godt nok, skal du ikke ta det (se ”Blodprøver før og under behandling” nedenfor).
- dersom du er gravid eller kan bli gravid og ikke bruker sikker prevensjon.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege **før** du bruker Mayzent:

- dersom du har en infeksjon eller dersom immunsystemet ditt ikke virker som det skal (for eksempel på grunn av sykdom eller legemidler som svekker immunsystemet; se også ”Andre legemidler og Mayzent”).
- dersom du aldri har hatt vannkopper og ikke har blitt vaksinert mot det. Du kan ha større risiko for komplikasjoner hvis du får vannkopper under behandling med Mayzent. Legen din vil kanskje vaksinere deg mot vannkopper før du begynner behandlingen.
- dersom du planlegger å ta noen andre vaksinasjoner. Legen din vil gi deg råd om dette (se ”Andre legemidler og Mayzent”).
- dersom du har hatt eller har problemer med synet ditt (spesielt en tilstand som kalles makulaødem) eller en infeksjon eller betennelse i øyet (uveitt). Legen din vil kanskje at du skal ha en øyeundersøkelse før du starter behandling og regelmessig mens du behandles. Mayzent kan forårsake hevelse i makula (området i øyet som gjør at du kan se former, farger og detaljer) kjent som makulaødem. Det er større sannsynlighet at du utvikler makulaødem hvis du har hatt det før eller hvis du har hatt uveitt (en betennelse i øyet).
- dersom du har diabetes. Sannsynlighet for å utvikle makulaødem (se over) er høyere hos pasienter med diabetes.
- dersom du har hatt noen av følgende tilstander (selv om du får behandling for dem): alvorlig hjertesykdom, uregelmessig eller unormal hjerterytme (arytmi), hjerneslag eller annen sykdom relatert til blodårene i hjernen, langsom hjerterefrekvens, besvimelse, hjerterytmeforstyrrelser (unormale EKG-resultater).
- dersom du har alvorlige pusteproblemer når du sover (søvnapné).
- dersom du har høyt blodtrykk som ikke kan kontrolleres av legemidler. Blodtrykket ditt må kontrolleres regelmessig.
- dersom du har leverproblemer. Legen din vil kanskje ta blodprøver for å sjekke leverfunksjonen din før du tar Mayzent.
- dersom du kan bli gravid, da siponimod kan skade det ufødte barnet når det brukes under svangerskap. Før du starter behandlingen vil legen din forklare risikoen og be deg ta en graviditetstest for å utelukke at du er gravid. Du må bruke sikker prevensjon under behandling og i opptil 10 dager etter avsluttet behandling (se «Graviditet, amming og fertilitet»).

Hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg, fortell legen din **før** du tar Mayzent.

### **Se opp for følgende når du tar Mayzent**

Hvis du utvikler noe av det følgende mens du tar Mayzent, **fortell legen din umiddelbart** fordi det kan være alvorlig:

- dersom du har en infeksjon. Mayzent senker antall hvite blodceller i blodet ditt. Hvite blodceller bekjemper infeksjoner, derfor kan du lettere få infeksjoner mens du tar Mayzent (og i opptil 3 til 4 uker etter at du slutter å ta det). Disse kan være alvorlige og muligens også livstruende.
- dersom du synes at din multippel sklerose (MS) blir verre, eller hvis du oppdager noen nye eller uvanlige symptomer. En sjelden hjerneinfeksjon kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) kan gi symptomer som ligner på SPMS. Det kan oppstå hos pasienter som tar medisiner som Mayzent og andre legemidler som brukes til behandling av MS.
- dersom du har feber, føler at du har influensa eller har hodepine sammen med stiv nakke, følsomhet overfor lys, kvalme eller forvirring. Disse kan være symptomer på hjernehinnebetennelse (meningitt) og/eller hjernebetennelse (encefalitt) forårsaket av en virus- eller soppinfeksjon (som kryptokokkmeningitt).
- dersom du har forandringer i synet ditt, for eksempel hvis synsfeltet ditt blir uskarpt eller har skygger, du utvikler en blind flekk synsfeltet ditt, eller du har problemer med å se farger eller små detaljer. Dette kan være symptomer på makulaødem. Det kan være at du ikke merker noen symptomer i de tidlige stadiene av makulaødem, for det kan gi noen av de samme synssymptomene som et MS-anfall (optikusnevritt). Legen din vil kanskje at du tar en øyeundersøkelse 3 eller 4 måneder etter start av behandlingen og muligens igjen senere. Hvis makulaødem bekreftes, vil legen anbefale at du stopper behandlingen med Mayzent.
- dersom du har symptomer som plutselig utbrudd av sterk hodepine, forvirring, anfall og synsdringer. Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES).
- dersom du har symptomer som uforklarlig kvalme, oppkast, magesmerter, tretthet, gulhet i huden eller i det hvite i øynene eller unormalt mørk urin. Disse kan være symptomer på leverproblemer.
- dersom du oppdager knuter (f.eks. skinnende, perleaktige knuter) eller flekker i huden eller åpne sår som ikke gror i løpet av uker.

### **Lav hjertefrekvens (bradykardi) og uregelmessig hjerteslag**

Mayzent kan i løpet av de første behandlingsdagene føre til at hjertefrekvensen synker (bradykardi). Det kan være at du ikke merker noe, eller du kan bli svimmel eller trøtt. Det kan også føre til at hjerterytmen blir uregelmessig i begynnelsen av behandlingen. Hvis noe tyder på at du kan ha større risiko for å oppleve noen av disse effektene, kan legen din bestemme seg for å følge deg opp nøye ved starten av behandlingen, først henvise deg til en hjertespesialist (kardiolog) eller velge å ikke gi deg Mayzent.

### **Prøver før og under behandling**

Hvor raskt dette legemidlet blir brutt ned (metabolisert) i kroppen varierer fra pasient til pasient, og forskjellige pasienter trenger derfor forskjellige doser. Legen din vil ta en blod- eller spyttprøve før du begynner behandlingen for å bestemme hvilken dose som passer best for deg. I sjeldne tilfeller kan prøveresultatet tilsi at du ikke skal ta Mayzent.

#### **• Blodprøver**

Ønsket effekt av behandling med Mayzent er å redusere mengden hvite blodceller i blodet ditt. Dette vil vanligvis gå tilbake til normalt innen 3-4 uker etter avsluttet behandling. Fortell legen at du bruker Mayzent dersom du trenger å ta noen blodprøver. Hvis ikke kan det være umulig for legen å forstå resultatet av prøvene, og for visse typer blodprøver må legen ta mer blod enn vanlig.

Før du starter med Mayzent vil legen bekrefte om du har nok hvite blodceller i blodet ditt, og kanskje gjenta en sjekk regelmessig. Dersom du ikke har nok hvite blodceller, kan det hende legen må stoppe eller redusere Mayzent-dosen.

Før behandlingsstart blir det også foretatt blodprøve for å kontrollere hvor godt leveren din virker.

### **Hudkreft**

Det har blitt rapportert hudkreft hos pasienter med MS som behandles med Mayzent. Snakk med lege med en gang dersom du oppdager knuter (f.eks. skinnende, perleaktige knuter) eller flekker i huden eller åpne sår som ikke gror i løpet av uker. Symptomer på hudkreft kan inkludere unormal vekst av eller endringer i hudvev (f.eks. uvanlige føflekker) med endring i farge, form eller størrelse over tid. Før du starter med Mayzent, kreves det en hudundersøkelse for å se om du har noen knuter i huden. Legen vil også sjekke huden din regelmessig mens du behandles med Mayzent. Dersom du utvikler hudproblemer, kan legen din henvise deg til en hudlege. Etter kontroll hos hudlegen, kan hudlegen bestemme at det er viktig at du jevnlig kommer til kontroll.

### **Eksposering for solen og beskyttelse mot solen**

Mayzent svekker immunsystemet ditt. Dette kan øke risikoen for å utvikle hudkreft. Du bør begrense eksponeringen for sol og UV-stråler ved å:

- kle deg i egnede beskyttende klær
- regelmessig påføre solkrem med høy grad av UV-beskyttelse.

### **Forverring av MS etter avsluttet behandling med Mayzent**

Avbryt ikke behandlingen med Mayzent eller endre dosen din uten å rådføre deg med lege først.

Snakk med lege umiddelbart dersom du tror at din MS forverres etter at du har avbrutt behandlingen med Mayzent (se "Dersom du avbryter behandling med Mayzent" i avsnitt 3).

### **Eldre pasienter (65 år og eldre)**

Det finnes ingen erfaring med bruk av Mayzent hos eldre pasienter. Snakk med lege dersom du har noen spørsmål.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år da det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Mayzent**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Sørg for å fortelle legen din om du tar eller får noen av de følgende legemidlene eller behandlingene:

- legemidler mot uregelmessige hjerteslag, slik som amiodaron, prokainamid, kinidin, eller sotalol. Legen din kan avgjøre at du ikke skal få Mayzent fordi det kan ha en forsterket effekt på uregelmessige hjerteslag.
- legemidler som reduserer hjerteslagene, slik som diltiazem eller verapamil (som tilhører gruppen legemidler kalt kalsiumkanalblokkere), digoksin eller ivabradin. Legen din vil kanskje henvise deg til hjertespesialist, fordi medisinene kanskje må endres på grunn av at Mayzent kan senke hjerterytmen de første dagene av behandlingen. Hvis du tar en betablokker, for eksempel atenolol eller propranolol, kan legen din be deg om midlertidig å stoppe behandlingen med betablokker inntil du har oppnådd full daglig dose av Mayzent.
- legemidler som påvirker immunsystemet, som kjemoterapi, immunsuppressive legemidler eller andre legemidler til behandling av MS. Legen din kan spørre deg om å slutte å ta disse for å unngå økt effekt på immunsystemet.
- vaksiner. Hvis du må ha en vaksinasjon, må du først snakke med legen din. Under og i opptil 4 uker etter at behandlingen med Mayzent er avsluttet, bør du ikke få visse typer vaksiner (kalt levende svekkede vaksiner), da de kan utløse infeksjonen som de skulle forhindre (se avsnitt 2).
- flukonazol og visse andre legemidler kan øke nivået av Mayzent i blodet, og samtidig bruk med Mayzent anbefales ikke. Legen din vil gi deg råd om dette.
- karbamazepin og visse andre legemidler kan senke nivåene av Mayzent i blodet ditt og kan derfor gjøre at det ikke fungerer som det skal. Legen din vil gi deg råd om dette.
- modafinil og visse andre legemidler kan senke nivåene av Mayzent i blodet ditt og kan derfor gjøre at det ikke fungerer som det skal. Legen din vil gi deg råd om dette.
- fototerapi med UV-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi. UV-behandling under behandling med Mayzent kan øke risikoen for hudkreft.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk ikke Mayzent under svangerskap eller om du prøver å bli gravid, eller hvis du kan bli gravid og ikke bruker sikker prevensjon. Hvis Mayzent brukes under svangerskap er det en risiko for å skade det ufødte barnet. Hvis du kan bli gravid vil legen informere deg om denne risikoen før du starter behandling med Mayzent, og be deg om å ta en graviditetstest for å sikre at du ikke er gravid. Du må bruke sikker prevensjon mens du bruker Mayzent og i minst 10 dager etter at du slutter å ta Mayzent for å unngå å bli gravid. Snakk med legen din om sikre prevensjonsmetoder.

Dersom du blir gravid mens du tar Mayzent, fortell legen din umiddelbart. Legen vil bestemme å avbryte behandling (se «Dersom du avbryter behandling med Mayzent» i avsnitt 3). Spesialisert prenatal overvåkning vil bli foretatt.

Du skal ikke amme mens du tar Mayzent. Mayzent kan gå over i morsmelk og det er en risiko for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Legen din vil fortelle deg om du kan kjøre og bruke maskiner når du har denne sykdommen. Det forventes ikke at Mayzent påvirker din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner når du bruker en regelmessig dose. Ved oppstart av behandlingen kan du av og til føle deg svimmel, og du skal derfor ikke kjøre bil eller bruke maskiner på den første behandlingsdagen med Mayzent.

### **Mayzent inneholder laktose og soyalecitin**

Hvis du har blitt fortalt av legen din at du har intoleranse mot noen sukkerarter, må du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Ikke bruk dette legemidlet dersom du er allergisk mot peanøtt eller soya.

### 3. Hvordan du bruker Mayzent

Behandling med Mayzent vil følges opp av en lege som har erfaring med behandling av MS.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

#### Hvor mye Mayzent du skal ta

##### Behandlingsstart

Du vil få en titreringspakning, hvor din daglige dose gradvis økes i løpet av 5 dager. Følg instruksjonene på pakningen (se også tabellen "Titreringspakning").

Målet med denne titreringsfasen er å redusere risikoen for bivirkninger på hjertet ditt i starten av behandlingen. Legen din kan observere deg nøye i begynnelsen av behandlingen hvis du er i fare for at hjerteslag blir langsommere eller uregelmessige.

##### Titreringspakning

Dag	Dose	Antall tabletter av 0,25 mg Mayzent du skal ta
Dag 1	0,25 mg	1 tablett
Dag 2	0,25 mg	1 tablett
Dag 3	0,5 mg	2 tabletter
Dag 4	0,75 mg	3 tabletter
Dag 5	1,25 mg	5 tabletter

På dag 6 begynner du på din regelmessige dose.

På de første 6 dagene av behandlingen er det anbefalt at du tar tablettene om morgenen med eller uten mat.

##### Behandlingsdose

Den anbefalte dosen er 2 mg én gang daglig (én tablett på 2 mg Mayzent) med eller uten mat.

Legen din kan be deg om å kun ta 1 mg én gang daglig (én tablett på 1 mg Mayzent eller fire tabletter på 0,25 mg Mayzent) hvis blodprøven som ble tatt før behandlingsstart viste at kroppen din bryter ned Mayzent sakte (se "Prøver før og under behandlingen"). Hvis dette gjelder deg, merk at det uansett er trygt for deg å ta fem 0,25 mg tabletter på dag 5 av titreringsperioden som indikert ovenfor.

Mayzent er kun til oral bruk. Ta tablettene med vann.

##### Dersom du tar for mye av Mayzent

Hvis du har tatt for mange tabletter av Mayzent, eller hvis du tar din første tablett fra behandlingsdosepakningen i stedet for titreringspakningen ved en feil, kontakt legen din med én gang. Legen din kan vurdere å holde deg under observasjon.

##### Dersom du har glemt å ta Mayzent

I løpet av de første 6 dagene av behandlingen, må du kontakte legen din før du tar neste dose, hvis du har glemt å ta dosen din en dag. Legen din må da forskrive en ny titreringspakning. Du må starte på nytt på dag 1.

Hvis du har glemt en dose når du er på den vanlige behandlingsdosen (dag 7 eller senere), ta den så snart du husker det. Hvis det nesten er tid for neste dose, hopper du over den glemte dosen og fortsetter som vanlig. Du skal ikke ta dobbelt dose som erstatning for en glemte dose. Hvis du glemmer å ta Mayzent i 4 eller flere dager på rad, ring til legen din før du tar neste dose. Legen din må da forskrive en ny titreringspakning, og du må starte behandlingen på nytt på dag 1.

## **Dersom du avbryter behandling med Mayzent**

Ikke slutt å ta Mayzent eller endre dosen din uten å snakke med legen din først.

Mayzent vil forbli i kroppen din i opptil 10 dager etter at du slutter å ta det. Antall hvite blodceller (lymfocytter) kan forbli lavt i opptil 3 til 4 uker etter at du slutter å ta Mayzent. Bivirkningene som er beskrevet i dette pakningsvedlegget kan fortsatt oppstå i denne perioden (se "Mulige bivirkninger" i avsnitt 4).

Hvis du må starte på nytt med Mayzent mer enn 4 dager etter at du har sluttet å ta det, vil legen din forskrive en ny titreringspakning, og du må starte behandlingen på nytt på dag 1.

Fortell legen din umiddelbart hvis du tror at din MS forverres etter at du har stoppet behandlingen med Mayzent.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Enkelt bivirkningen kan være alvorlige**

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- utslett med små væskefylte blemmer, som vises på rødlig hud (symptomer på en virusinfeksjon kalt herpes zoster som kan være alvorlig)
- en type hudkreft som kalles basalcellekarsinom, som ofte vises som en perleaktig knute, selv om den også kan se annerledes ut
- feber, sår hals og/eller munnsår på grunn av infeksjon (som følge av lymfopeni)
- krampeanfoll, krampetrekninger
- synsforstyrrelser som for eksempel skygger eller et blindt punkt i synsfeltet, tåkesyn, problemer med å se farger eller detaljer (symptomer på makulaødem, som er hevelse i makulaområdet av netthinnen på baksiden av øyet)
- uregelmessig hjerterytme (atrioventrikulær blokk)
- lav hjerterefrekvens (bradykardi)

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- en type hudkreft som kalles plateepitelkarsinom. Den kan forekomme som en fast rød kul, et sår med skorpe eller et nytt sår på et arr du allerede har

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer):

- en sjelden hjerneinfeksjon kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Symptomer på PML kan ligne på MS, som svakhet eller synsforandringer, hukommelsestap, vanskeligheter med å tenke eller å gå

**Ikke kjent** (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- kryptokokkinfeksjoner (en type soppinfeksjon) eller virusinfeksjoner (forårsaket av herpes- eller varicella zoster-virus), inkludert hjernehinnebetennelse (meningitt) og/eller hjernebetennelse (encefalitt) med symptomer som hodepine sammen med stiv nakke, lysfølsomhet, kvalme og/eller forvirring

**Fortell det til legen din umiddelbart** dersom du får noen av disse bivirkningene.

### **Andre mulige bivirkninger**

Andre bivirkninger inkluderer de som er oppført nedenfor. Hvis noen av disse bivirkningene blir alvorlige, **fortell det til legen din eller apoteket umiddelbart.**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- hodepine
- høyt blodtrykk (hypertensjon), noen ganger med symptomer som hodepine og svimmelhet
- blodprøver som viser høye nivåer av leverenzymmer

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- nye føflekker
- svimmelhet
- ufrivillig risting i kroppen (tremor)
- diaré
- kvalme
- smerter i hender eller føtter
- hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem)
- svakhet (asteni)
- lungefunksjonstester som viser nedsatt funksjon

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Mayzent**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken/blisterfolien etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller at det er tegn til at pakningen er tuklet med.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Mayzent

- Virkestoff er siponimod.

#### Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tabletter

- Hver tablett inneholder 0,25 mg siponimod (som siponimodfumarsyre).
- Andre innholdsstoffer er:  
Tablettkjerne: Laktosemonohydrat (se ”Mayzent inneholder laktose og soyalecitin” i avsnitt 2), mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, glyseroldibehenat, kolloidal vannfri silika.  
Tablettdrasjering: Polyvinylalkohol, titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172), talkum, soyalecitin (se ”Mayzent inneholder laktose og soyalecitin” i avsnitt 2), xantangummi.

#### Mayzent 1 mg filmdrasjerte tabletter

- Hver tablett inneholder 1 mg siponimod (som siponimodfumarsyre).
- Andre innholdsstoffer er:  
Tablettkjerne: Laktosemonohydrat (se ”Mayzent inneholder laktose og soyalecitin” i avsnitt 2), mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, glyseroldibehenat, kolloidal vannfri silika.  
Tablettdrasjering: Polyvinylalkohol, titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172), talkum, soyalecitin (se ”Mayzent inneholder laktose og soyalecitin” i avsnitt 2), xantangummi.

#### Mayzent 2 mg filmdrasjerte tabletter

- Hver tablett inneholder 2 mg siponimod (som siponimodfumarsyre).
- Andre innholdsstoffer er:  
Tablettkjerne: Laktosemonohydrat (se ”Mayzent inneholder laktose og soyalecitin” i avsnitt 2), mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, glyseroldibehenat, kolloidal vannfri silika.  
Tablettdrasjering: Polyvinylalkohol, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), talkum, soyalecitin (se ”Mayzent inneholder laktose og soyalecitin” i avsnitt 2), xantangummi.

### Hvordan Mayzent ser ut og innholdet i pakningen

Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tabletter er lyserøde, runde filmdrasjerte tabletter med firmaets logo på den ene siden og ”T” på den andre siden.

Mayzent 1 mg filmdrasjerte tabletter er fiolett-hvite, runde filmdrasjerte tabletter med firmaets logo på den ene siden og ”L” på den andre siden.

Mayzent 2 mg filmdrasjerte tabletter er lysegule, runde filmdrasjerte tabletter med firmaets logo på den ene siden og ”II” på den andre siden.

Mayzent 0,25 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i følgende pakningsstørrelser:

- Titreringspakning som etui som inneholder 12 tabletter, og
- Pakninger som inneholder 84 eller 120 tabletter

Mayzent 1 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i pakninger som inneholder 28 eller 98 tabletter.

Mayzent 2 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i pakninger som inneholder 14, 28 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.



**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelse for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).