

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety
Mayzent 1 mg filmom obalené tablety
Mayzent 2 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje siponimod fumarát, čo zodpovedá 0,25 mg siponimodu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 59,1 mg laktózy (ako monohydrátu) a 0,092 mg sójového lecitínu.

Mayzent 1 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje siponimod fumarát, čo zodpovedá 1 mg siponimodu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 58,3 mg laktózy (ako monohydrátu) a 0,092 mg sójového lecitínu.

Mayzent 2 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje siponimod fumarát, čo zodpovedá 2 mg siponimodu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 57,3 mg laktózy (ako monohydrátu) a 0,092 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety

Svetločervené okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety so zrezanými okrajmi a priemerom približne 6,1 mm, s logom spoločnosti na jednej strane a označením „T“ na druhej strane.

Mayzent 1 mg filmom obalené tablety

Fialovobiele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety so zrezanými okrajmi a priemerom približne 6,1 mm, s logom spoločnosti na jednej strane a označením „L“ na druhej strane.

Mayzent 2 mg filmom obalené tablety

Svetložlté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety so zrezanými okrajmi a priemerom približne 6,1 mm, s logom spoločnosti na jednej strane a označením „II“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mayzent je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so sekundárne progresívnou sclerosis multiplex (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) s aktívnym ochorením prejavujúcim sa relapsami alebo zápalovou aktivitou na zobrazovacích vyšetreniach (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu siponimodom má začať a má na ňu dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou sclerosis multiplex.

Pred začatím liečby sa u pacientov musí stanoviť genotyp CYP2C9, aby sa určil ich stav ako CYP2C9 metabolizátora (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

U pacientov s genotypom CYP2C9*3*3 sa siponimod nemá používať (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Dávkovanie

Začatie liečby

Liečba sa má začať titračným balením, ktoré je určené na 5 dní. Liečba sa začína 0,25 mg raz denne v 1. a 2. deň, po ktorých nasledujú raz denne užívané dávky 0,5 mg na 3. deň, 0,75 mg na 4. deň a 1,25 mg na 5. deň, aby sa počínajúc 6. dňom dosiahla udržiavacia dávka siponimodu predpísaná pacientovi (pozri tabuľku 1).

Počas prvých 6 dní na začiatku liečby sa má odporúčaná denná dávka užívať raz denne ráno, s jedlom alebo bez jedla.

Tabuľka 1 Režim titrovania dávky na dosiahnutie udržiavacej dávky

Titrácia	Titračná dávka	Titračný režim	Dávka
1. deň	0,25 mg	1 x 0,25 mg	TITRÁCIA
2. deň	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
3. deň	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
4. deň	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
5. deň	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
6. deň	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	UDRŽIAVACIA LIEČBA
¹ U pacientov s genotypom CYP2C9*2*3 alebo *1*3 je odporúčaná udržiavacia dávka 1 mg raz denne (1 x 1 mg alebo 4 x 0,25 mg) (pozri vyššie a časti 4.4 a 5.2). Dodatočná expozícia 0,25 mg na 5. deň neohrozuje bezpečnosť pacienta.			

Udržiavacia liečba

U pacientov s genotypom CYP2C9*2*3 alebo *1*3 je odporúčaná udržiavacia dávka 1 mg (pozri časti 4.4 a 5.2).

Odporúčaná udržiavacia dávka siponimodu u pacientov so všetkými ostatnými genotypmi CYP2C9 je 2 mg.

Mayzent sa užíva raz denne.

Vynechanie dávky/dávok počas začatia liečby

Ak sa počas prvých 6 dní liečby vynechá titračná dávka v jednom dni, liečba sa musí znovu začať s novým titračným balením.

Vynechanie dávky po 6. dni

Ak sa vynechá dávka, predpísaná dávka sa má užiť v najbližšom plánovanom čase; ďalšia dávka sa nemá zdvojnásobiť.

Opätovné začatie liečby po jej prerušení

Ak sa udržiavacia liečba preruší vynechaním 4 alebo viacerých po sebe idúcich denných dávok, liečba siponimodom sa má opäť začať s novým titračným balením.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Siponimod sa neskúmal u pacientov vo veku 65 a starších. Klinické štúdie zahŕňali pacientov do veku 61 rokov. Vzhľadom na nedostatočné množstvo údajov o účinnosti a bezpečnosti sa má siponimod používať s opatnosťou u starších ľudí (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Na základe klinických farmakologických štúdií nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Siponimod sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3). Hoci nie je potrebná úprava dávky u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, pri začatí liečby u týchto pacientov je potrebná opatnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť siponimodu u detí a dospievajúcich vo veku od 0 do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Siponimod sa užíva s jedlom alebo bez jedla.

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na arašidy, sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Syndróm imunodeficiencie.
- Progresívna multifokálna leukoencefalopatia alebo kryptokoková meningitída v anamnéze.
- Aktívne malignity.
- Ťažká porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha)
- Pacienti, ktorí mali v posledných 6 mesiacoch infarkt myokardu (IM), nestabilnú anginu pectoris, mozgovú príhodu/transitórny ischemický atak (TIA), dekompenzované zlyhávanie srdca (vyžadujúce hospitalizáciu) alebo zlyhávanie srdca triedy III/IV podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA) (pozri časť 4.4).
- Pacienti s anamnézou atrioventrikulárnej blokády (AV) typu Mobitz II druhého stupňa, AV blokády tretieho stupňa, sinoatriálnej blokády srdca alebo *sick-sinus* syndrómu, ak nemajú kardiostimulátor (pozri časť 4.4).
- Pacienti s homozygotným genotypom CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (pomalý metabolizátor).
- Počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infekcie

Riziko infekcií

Základným farmakodynamickým účinkom siponimodu je od dávky závislé zníženie počtu periférnych lymfocytov na 20-30 % východiskových hodnôt. Je to dôsledok reverzibilnej sekvestrácie lymfocytov v lymfatických tkanivách (pozri časť 5.1).

Účinky siponimodu na imunitný systém môžu zvýšiť riziko infekcií (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby majú byť k dispozícii nedávne (t.j. z predchádzajúcich 6 mesiacov alebo po skončení predchádzajúcej liečby) hodnoty úplného krvného obrazu (*complete blood count*, CBC). Vyšetrenia CBC sa tiež odporúčajú 3 až 4 mesiace po začatí liečby a potom najmenej aspoň raz ročne, a v prípade prejavov infekcie. Absolútny počet lymfocytov $<0,2 \times 10^9/l$, ak sa potvrdí, má mať za následok zníženie dávky na 1 mg, pretože v klinických štúdiách sa dávka siponimodu znížila u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov $<0,2 \times 10^9/l$. Potvrdené absolútne počty lymfocytov $<0,2 \times 10^9/l$ u pacienta, ktorý už dostáva 1 mg siponimodu, majú mať za následok prerušenie liečby siponimodom až do dosiahnutia hodnoty $0,6 \times 10^9/l$, keď možno zvážiť opätovné začatie liečby siponimodom.

Začatie liečby sa má odložiť u pacientov so závažnou aktívnou infekciou až do jej vymiznutia. Keďže zvyškové farmakodynamické účinky, ako je zníženie počtu periférnych lymfocytov, môžu pretrvávať 3 až 4 týždne po ukončení liečby, je počas celého tohto obdobia naďalej potrebné venovať pozornosť infekciám (pozri nižšie časť „Ukončenie liečby siponimodom“).

Pacientov je potrebné poučiť, aby ihneď hlásili symptómy infekcie svojmu lekárovi. U pacientov so symptómami infekcie počas liečby sa majú použiť účinné diagnostické a terapeutické postupy. Ak sa u pacienta vyvinie závažná infekcia, je potrebné zvážiť prerušenie liečby siponimodom.

Pri siponimode boli hlásené prípady kryptokokovej meningitídy (*cryptococcal meningitis*, CM). U pacientov s príznakmi a prejavmi zodpovedajúcimi CM je potrebné ihneď stanoviť diagnózu. Liečba siponimodom sa má prerušiť až do vylúčenia CM. Ak sa diagnostikuje CM, má sa začať vhodná liečba.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) pri siponimode (pozri časť 4.8). Lekári majú venovať pozornosť klinickým symptómom alebo nálezom pri vyšetrení magnetickou rezonanciou (MRI), ktoré môžu naznačovať PML. Pri podozrení na PML sa má liečba siponimodom prerušiť až do vylúčenia PML. Ak sa PML potvrdí, liečba siponimodom sa má ukončiť.

U pacientov liečených modulátormi sfingozín-1-fosfátového (S1P) receptora vrátane siponimodu, u ktorých sa vyvinula PML a ktorí následne ukončili liečbu, bol hlásený imunitný rekonštitučný zápalový syndróm (IRIS). IRIS sa prejavuje klinickým zhoršením stavu pacienta, ktoré môže byť rýchle, môže viesť k závažným neurologickým komplikáciám alebo smrti a často sa spája s charakteristickými zmenami na MRI. Čas do nástupu IRIS u pacientov s PML bol zvyčajne od týždňov do mesiacov po ukončení liečby modulátorom S1P receptorov. Malo by sa vykonávať monitorovanie vývoja IRIS a zahajiť vhodnú liečbu súvisiaceho zápalu.

Infekcia herpetickými vírusmi

Prípady infekcie herpetickými vírusmi (vrátane prípadov meningitídy alebo meningoencefalitídy spôsobenej vírusmi varicella zoster [VZV]) sa vyskytli kedykoľvek počas liečby siponimodom. Ak sa vyskytne herpetická meningitída alebo meningoencefalitída, liečba siponimodom sa má prerušiť a má sa podať vhodná liečba príslušnej infekcie. U pacientov, ktorí nemajú v anamnéze varicelu potvrdenú lekárom alebo dokumentovaný úplný cyklus očkovania vakcínou proti VZV, sa pred začatím liečby siponimodom má urobiť test na protilátky proti VZV (pozri nižšie časť „Vakcinácia“).

Vakcinácia

Pred začatím liečby siponimodom sa u pacientov bez protilátok odporúča úplný cyklus očkovania vakcínou proti varicеле, po ktorom sa má začatie liečby odložiť o 1 mesiac, aby sa umožnilo dosiahnutie plného účinku vakcinácie (pozri časť 4.8).

Je potrebné vyhnúť sa použitiu živých oslabených vakcín, keď pacienti užívajú siponimod, ako aj počas 4 týždňov po ukončení liečby (pozri časť 4.5).

Iné typy vakcín môžu byť menej účinné, ak sa podajú počas liečby siponimodom (pozri časť 4.5). Odporúča sa prerušiť liečbu na obdobie 1 týždňa pred plánovanou vakcináciou a 4 týždňov po nej. Ak sa ukončí liečba siponimodom kvôli vakcinácii je potrebné zvážiť možný návrat aktivity ochorenia (pozri nižšie časť „Ukončenie liečby siponimodom“).

Súbežná liečba antineoplastikami, imunomodulanciami alebo imunosupresívami

Súbežná antineoplastická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba (vrátane kortikosteroidov) sa má podávať opatrne pre riziko aditívnych účinkov na imunitný systém počas takejto liečby (pozri časť 4.5).

Makulárny edém

V klinickej štúdii fázy III bol makulárny edém so zrakovými symptómami alebo bez nich hlásený častejšie pri siponimode (1,8 %) ako pri placebe (0,2 %) (pozri časť 4.8). Väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 3-4 mesiacov liečby. Preto sa odporúča vykonať oftalmologické vyšetrenie po 3-4 mesiacoch od začatia liečby. Keďže prípady makulárneho edému sa vyskytli aj pri dlhšej liečbe, pacienti majú hlásiť poruchy videnia kedykoľvek počas liečby siponimodom a odporúča sa u nich vyšetriť očné pozadie vrátane makuly.

Liečba siponimodom sa nesmie začať u pacientov s makulárnym edémom až do jeho vymiznutia.

Siponimod sa má používať opatrne u pacientov, ktorí majú v anamnéze diabetes mellitus, uveitídu alebo základné/sprievodné ochorenie sietnice, vzhľadom na možné zvýšenie rizika makulárneho edému (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa odporúča oftalmologické vyšetrenie na zistenie makulárneho edému pred začatím liečby a pravidelne počas liečby siponimodom.

Pokračovanie v liečbe siponimodom u pacientov s makulárnym edémom sa nehodnotilo. Odporúča sa vysadiť siponimod, ak u pacienta vznikne makulárny edém. Pri rozhodovaní o tom, či sa liečba siponimodom má alebo nemá znovu začať po ústupe makulárneho edému, je potrebné zohľadniť potenciálny prínos a riziká u individuálneho pacienta.

Bradyarytmia

Začatie liečby siponimodom spôsobuje prechodný pokles srdcovej frekvencie a tiež môže byť spojené so spomalením átrioventrikulárneho vedenia (pozri časti 4.8 a 5.1). Na začiatku liečby sa preto používa titračná schéma, ktorou sa na 6. deň dosiahne udržiavacia dávka (pozri časť 4.2).

Po prvej titračnej dávke sa začne znižovať srdcová frekvencia do jednej hodiny a v 1. deň je pokles maximálny približne za 3 až 4 hodiny. Pri pokračujúcej titracii dávky nahor sa počas nasledujúcich dní pozoruje ďalšie znižovanie srdcovej frekvencie, pričom maximálny pokles oproti 1. dňu (východisková hodnota) sa dosiahne na 5. až 6. deň. Najväčší denný pokles absolútnej hodinovej priemernej srdcovej frekvencie po podaní dávky sa pozoruje v 1. deň, keď sa pulz zníži v priemere o 5 až 6 úderov za minútu (*beats per minute*, bpm). Zníženia po podaní dávky v nasledujúcich dňoch sú menej výrazné. Pri pokračujúcom podávaní sa srdcová frekvencia po 6. dni začne zvyšovať a dosiahne hodnoty ako pri placebe do 10 dní od začatia liečby.

Srdcové frekvencie nižšie ako 40 bpm sa pozorovali zriedka. Spomalenia átrioventrikulárneho vedenia sa prejavili vo väčšine prípadov ako átrioventrikulárna (AV) blokáda prvého stupňa (predĺžený interval PR na elektrokardiograme). V klinických štúdiách sa AV blokády druhého stupňa, obvykle typu Mobitz I (Wenckebach), pozorovali u menej ako 1,7 % pacientov v čase začatia liečby.

Väčšina bradyarytmických príhod alebo spomalení átrioventrikulárneho vedenia bola asymptomatická, prechodná a vymizla do 24 hodín a nevyžadovala si prerušenie liečby. Ak sa po podaní dávky vyskytnú symptómy (závrat, bolesť na hrudníku, ktorá nesúvisí so srdcom a bolesť hlavy), má sa začať primeraná liečba a sledovanie má pokračovať až do vymiznutia symptómov. Ak je to potrebné, zníženie srdcovej frekvencie vyvolané siponimodom sa dá zvrátiť parenterálnymi dávkami atropínu alebo izoprenalínu.

Odporúčanie pre začatie liečby u pacientov s niektorými už existujúcimi chorobami srdca

Ako bezpečnostné opatrenie je potrebné pacientov s nasledujúcimi chorobami srdca sledovať po dobu 6 hodín po prvej dávke siponimodu pre prejavy a príznaky bradykardie (pozri tiež časť 4.3):

- sínusová bradykardia (srdcová frekvencia <55 bpm),
- AV blokáda prvého alebo druhého stupňa [typ Mobitz I] v anamnéze,
- infarkt myokardu v anamnéze,
- zlyhávanie srdca v anamnéze (pacienti s triedami I a II podľa NYHA).

U týchto pacientov sa odporúča nasnímať elektrokardiogram (EKG) pred podaním dávky a na konci obdobia pozorovania. Ak sa po podaní dávky vyskytne bradyarytmia alebo symptómy súvisiace s vedením alebo ak EKG 6 hodín po podaní dávky vykazuje novovzniknutú AV blokádu druhého alebo vyššieho stupňa alebo hodnotu QTc ≥ 500 msek, má sa začať primeraná liečba a pozorovanie má pokračovať až do vymiznutia symptómov/nálezov. Ak je potrebná farmakologická liečba, pozorovanie má pokračovať počas noci a po druhej dávke sa má 6 hodinový monitoring zopakovať.

Vzhľadom na riziko závažných porúch srdcového rytmu alebo významnej bradykardie sa siponimod **nemá používať** u pacientov s:

- symptomatickou bradykardiou alebo rekurentnou synkopou v anamnéze,
- neliečenou hypertenziou, alebo
- závažným neliečeným spánkovým apnoe.

Liečba siponimodom u takýchto pacientov sa má zvažovať len vtedy, ak jej očakávaný prínos je väčší ako možné riziká, pričom pred začatím liečby je potrebná konzultácia s kardiológom, aby sa určila najvhodnejšia stratégia monitorovania.

Podrobná štúdia QT nepreukázala významný priamy účinok predlžujúci QT a siponimod sa nespája s arytmogénnym potenciálom, súvisiacim s predĺžením QT. Začatie liečby môže spôsobiť pokles srdcovej frekvencie a nepriamo predĺženie intervalu QT počas titračnej fázy. Siponimod sa neskúmal u pacientov s významným predĺžením QT (QTc >500 msek) alebo u pacientov liečených liekmi predlžujúcimi QT. Ak sa liečba siponimodom zvažuje u pacientov, ktorí majú významne predĺžené QT alebo ktorí sa už liečia liekmi predlžujúcimi QT so známymi arytmogénnymi vlastnosťami, je pred začatím liečby potrebná konzultácia s kardiológom, aby sa určila najvhodnejšia stratégia monitorovania počas začatia liečby.

Siponimod sa neskúšal u pacientov s arytmiami vyžadujúcimi liečbu antiarytmikami triedy Ia (napr. chinidín, prokaínamid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol). Antiarytmiká triedy Ia a triedy III sa u pacientov s bradykardiou dávali do súvislosti s prípadmi torsades de pointes. Keďže začatie liečby spôsobuje pokles srdcovej frekvencie, siponimod sa nemá používať súbežne s týmito liekmi počas začatia liečby.

Skúsenosti sú obmedzené u pacientov súbežne liečených blokátormi kalciového kanála, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu (napr. verapamil alebo diltiazem), alebo inými látkami, ktoré môžu znižovať srdcovú frekvenciu (napr. ivabradín alebo digoxín), pretože sa tieto lieky u pacientov liečených siponimodom v klinických štúdiách neskúmali. Súbežné používanie týchto látok počas začatia liečby môže byť spojené so závažnou bradykardiou a blokádou srdca. Vzhľadom na možný aditívny účinok na srdcovú frekvenciu sa liečba siponimodom spravidla nemá začať u pacientov súbežne liečených týmito látkami (pozri časť 4.5). U týchto pacientov sa má liečba siponimodom zvážiť len vtedy, ak očakávaný prínos preváži potenciálne riziká.

Ak sa uvažuje o súbežnej liečbe jednou z vyššie uvedených látok počas začatia liečby siponimodom, je potrebné konzultovať s kardiológom prechod na lieky, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu, alebo vhodné monitorovanie počas začatia liečby.

Účinky vyvolávajúce bradyarytmiiu sú výraznejšie, keď sa siponimod pridá k liečbe betablokátorom. U pacientov užívajúcich stabilnú dávku betablokátoru sa pred začatím liečby má vziať do úvahy pokojová srdcová frekvencia. Ak je kľudová srdcová frekvencia >50 bpm pri chronickej liečbe betablokátorom, je možné začať podávať siponimod. Ak je kľudová srdcová frekvencia ≤ 50 bpm, potom sa má liečba betablokátorom prerušiť do dosiahnutia východiskovej srdcovej frekvencie >50 bpm. Po vytitrovaní siponimodu na cieľovú udržiavaciu dávku potom možno začať liečbu siponimodom a opätovne začať liečbu betablokátorom (pozri časť 4.5).

Funkcia pečene

Pred začatím liečby siponimodom majú byť k dispozícii nedávne (t.j. z predchádzajúcich 6 mesiacov) hladiny aminotransferáz a bilirubínu.

V klinickej štúdii fázy III sa pozoroval trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (*upper limit of normal*, ULN) alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) u 5,6 % pacientov liečených 2 mg siponimodu v porovnaní s 1,5 % pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa liečba prerušila, ak zvýšenie bolo viac ako 3-násobné a pacient vykazoval symptómy súvisiace s funkciou pečene alebo ak bolo zvýšenie viac ako 5-násobné. V klinickej štúdii fázy III splnilo jedno z týchto kritérií 1 % všetkých prerušení.

U pacientov, u ktorých sa počas liečby objavia symptómy naznačujúce dysfunkciu pečene, je potrebné skontrolovať pečeňové enzýmy a ak sa potvrdí významné poškodenie pečene, siponimod sa má vysadiť. Opätovné začatie liečby bude závisieť od toho, či sa určí alebo neurčí iná príčina poškodenia pečene, a od prínosu, ktorý pre pacienta predstavuje pokračovanie liečby v porovnaní s rizikami opakovania dysfunkcie pečene.

Hoci žiadne údaje nepotvrdzujú, že u pacientov s už prítomným ochorením pečene je zvýšené riziko výskytu zvýšených hodnôt funkčných testov pečene, keď užívajú siponimod, u pacientov s významným ochorením pečene v anamnéze je potrebná opatnosť.

Nádory kože

Bazocelulárny karcinóm kože (*basal cell carcinoma*, BCC) a iné nádory kože, vrátane skvamocelulárneho karcinómu kože (*squamous cell carcinoma*, SCC) a malígneho melanómu boli hlásené u pacientov dostávajúcich siponimod, najmä u pacientov s dlhším trvaním liečby (pozri časť 4.8).

Kožné vyšetrenie sa odporúča u všetkých pacientov na začiatku liečby a potom každých 6 až 12 mesiacov s prihliadnutím na klinické posúdenie. Dôkladné kožné vyšetrenia sa majú vykonávať s dlhším trvaním liečby. Pacientov treba poučiť, aby okamžite hlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie svojmu lekárovi. Pacientov liečených siponimodom je potrebné varovať pred vystavovaním sa slnečnému žiareniu bez ochrany. Títo pacienti nemajú súbežne dostávať fototerapiu žiarením UV-B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Neočakávané neurologické alebo psychické príznaky/prejavy

Zriedkavé prípady syndrómu posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) sa zaznamenali pri inom modulátore receptorov sfingozín-1-fosfátu (S1P). Takéto udalosti sa nezaznamenali pri siponimode v jeho vývojovom programe. Ak by sa však u pacienta počas liečby siponimodom vyvinuli akékoľvek neočakávané neurologické alebo psychické príznaky/prejavy (napr. kognitívne deficity, zmeny správania, kortikálne poruchy videnia alebo akékoľvek iné neurologické kortikálne príznaky/prejavy alebo akýkoľvek príznak/prejav naznačujúci zvýšenie intrakraniálneho tlaku) alebo zrýchlené zhoršovanie neurologických príznakov, má sa okamžite dohodnúť kompletne telesné a neurologické vyšetrenie a zvážiť MRI.

Predchádzajúce podanie imunosupresívnej alebo imunomodulačnej liečby

Pri prechode pacientov z inej liečby modifikujúcej ochorenie sa musí vziať do úvahy polčas a spôsob účinku tejto inej liečby, aby sa zabránilo aditívnemu účinku na imunitu a súčasne sa minimalizovalo riziko reaktivácie choroby. Pred začatím podávania siponimodu sa odporúča stanovenie počtu periférnych lymfocytov (*peripheral lymphocyte count*, CBC), aby sa overilo, že vymizli účinky predchádzajúcej liečby na imunitu (t.j. cytopénia).

Vzhľadom na charakter a trvanie imunosupresívnych účinkov alemtuzumabu uvedených v jeho informácii o lieku sa neodporúča začať liečbu siponimodom po alemtuzumabe.

Siponimod možno spravidla začať podávať ihneď po vysadení interferónu beta alebo glatirameracetátu.

Účinky na tlak krvi

Pacienti, ktorých hypertenziu neznížili lieky, boli vylúčení z účasti na klinických štúdiách a osobitná starostlivosť je potrebná, ak sa siponimodom liečia pacienti s nekontrolovanou hypertenziou.

Hypertenzia bola hlásená častejšie u pacientov pri siponimode (12,6 %) ako u pacientov, ktorí dostávali placebo (9,0 %) v klinickej štúdii fázy III s pacientmi so SPMS. Liečba siponimodom mala za následok zvýšenie systolického a diastolického tlaku krvi, ktoré sa objavilo čoskoro po začatí liečby, maximálny účinok sa dosiahol po približne 6 mesiacoch liečby (systolický 3 mmHg, diastolický 1,2 mmHg) a potom zostal stabilný. Účinok pretrvával pri pokračujúcej liečbe.

Krvný tlak sa má pravidelne kontrolovať počas liečby siponimodom.

Genotyp CYP2C9

Pred začatím liečby siponimodom sa u pacientov má stanoviť genotyp CYP2C9, aby sa určil ich stav ako CYP2C9 metabolizátora (pozri časť 4.2). Pacienti s homozygotným CYP2C9*3 (genotyp CYP2C9*3*3: približne 0,3 až 0,4 % populácie) sa nemajú liečiť siponimodom. Použitie siponimodu u týchto pacientov má za následok podstatne zvýšené plazmatické koncentrácie siponimodu. Odporúčaná udržiavacia dávka je 1 mg denne u pacientov s genotypom CYP2C9*2*3 (1,4-1,7 % populácie) a u pacientov s genotypom *1*3 (9-12 % populácie), aby sa zabránilo zvýšenej expozícii siponimodu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Ženy vo fertilnom veku

Vzhľadom na riziko pre plod je siponimod v období gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, kontraindikovaný. Pred začiatkom liečby musia byť ženy v reprodukčnom veku informované o riziku pre plod, musia mať negatívny tehotenský test a musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 10 dní po jej ukončení liečby (pozri časti 4.3 a 4.6).

Ukončenie liečby siponimodom

Závažná exacerbácia choroby, vrátane návratu choroby po vysadení liečby, sa zriedka zaznamenala po ukončení podávania iného modulátora receptorov S1P. Možnosť závažnej exacerbácie choroby po ukončení liečby siponimodom sa má vziať do úvahy. U pacientov sa majú sledovať prípadné prejavy novej závažnej exacerbácie alebo návrat vysokej aktivity choroby po vysadení siponimodu a podľa potreby sa má začať patričná liečba.

Po ukončení liečby zostáva siponimod v krvi až 10 dní. Začatie inej liečby v tomto čase bude mať za následok súbežnú expozíciu siponimodu.

Po ukončení liečby siponimodom v prípade PML sa odporúča sledovať pacienta z hľadiska rozvoja imunitného rekonštitučného zápalového syndrómu (PML-IRIS) (pozri vyššie časť „Progresívna multifokálna leukoencefalopatia“).

U veľkej väčšiny pacientov so SPMS (90 %) sa počet lymfocytov vráti do normálneho rozmedzia do 10 dní od ukončenia liečby. Avšak zvyškové farmakodynamické účinky, napr. účinky znižujúce počet periférnych lymfocytov, môžu pretrvávajúť až 3-4 týždne po poslednej dávke. Použitie imunosupresív počas tohto obdobia môže mať za následok aditívny účinok na imunitný systém, preto je počas 3 až 4 týždňov od poslednej dávky potrebná opatrnosť.

Interferencia s hematologickým testovaním

Keďže siponimod znižuje počet lymfocytov v krvi redistribúciou v sekundárnych lymfatických orgánoch, u pacienta liečeného siponimodom sa počty lymfocytov v periférnej krvi nemôžu použiť na vyhodnotenie stavu podskupín lymfocytov. Laboratórne testy, na ktorých sa podieľajú cirkulujúce mononukleárne bunky, vyžadujú pre znížený počet cirkulujúcich lymfocytov väčšie objemy krvi.

Pomocné látky

Tablety obsahujú sójový lecitín. Pacienti precitlivení na arašidy alebo sóju nemajú užívať siponimod (pozri časť 4.3).

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antineoplastická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba

Siponimod sa neskúmal v kombinácii s antineoplastickou, imunomodulačnou alebo imunosupresívnou liečbou. Opatrnosť je potrebná počas súbežného podávania pre riziko aditívnych účinkov na imunitný systém počas takejto liečby a v týždňoch po ukončení podávania ktoréhokoľvek z týchto liekov (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na charakter a trvanie imunosupresívnych účinkov alemtuzumabu opísaných v jeho informácii o lieku sa neodporúča začať liečbu siponimodom po alemtuzumabe, pokiaľ prínos liečby nie je jednoznačne väčší ako riziká pre individuálneho pacienta (pozri časť 4.4).

Antiarytmiká, lieky predlžujúce QT, lieky, ktoré môžu znižovať srdcovú frekvenciu

Siponimod počas začatia liečby nemajú súbežne užívať pacienti, ktorí dostávajú antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, prokaínamid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol), lieky predlžujúce QT so známymi arytmogénnymi vlastnosťami, blokátory kalciového kanála, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu (napr. verapamil alebo diltiazem), alebo inými látkami, ktoré môžu znižovať srdcovú frekvenciu (napr. ivabradín alebo digoxín) vzhľadom na možné aditívne účinky na srdcovú frekvenciu (pozri časť 4.4). K dispozícii nie sú žiadne údaje o súbežnom používaní týchto liekov so siponimodom. Na začiatku liečby môže byť súbežné použitie týchto liekov spojené so závažnou bradykardiou a bloádou srdca. Kvôli možnému aditívnemu účinku na srdcový rytmus sa vo všeobecnosti liečba siponimodom nemá začať u pacientov liečených týmito liekmi (pozri časť 4.4). Ak sa uvažuje o liečbe siponimodom, je potrebné konzultovať s kardiológom prechod na lieky, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu, alebo vhodné monitorovanie počas začatia liečby.

Betablokátory

Keď sa liečba siponimodom začína u pacientov, ktorí dostávajú betablokátory, je potrebná opatrnosť vzhľadom na aditívne účinky znižujúce srdcovú frekvenciu (pozri časť 4.4). Liečbu betablokátormi možno začať u pacientov, ktorí dostávajú stabilné dávky siponimodu.

Negatívny chronotropný účinok súbežného podávania siponimodu a propranololu sa vyhodnotil v osobitnej štúdií farmakodynamiky/bezpečnosti. Pridanie propranololu k siponimodu vo farmakokineticky/farmakodynamicky rovnovážnom stave malo menej výrazné negatívne chronotropné účinky (menej ako aditívne) v porovnaní s pridaním siponimodu k propranololu vo farmakokineticky/farmakodynamicky rovnovážnom stave (aditívny účinok na srdcovú frekvenciu).

Vakcinácia

Použitie živých oslabených vakcín môže sprevádzať riziko infekcií, preto je potrebné sa mu vyhnúť počas liečby siponimodom a 4 týždne po jej skončení (pozri časť 4.4).

Počas liečby siponimodom a do 4 týždňov od jej ukončenia môže byť vakcinácia menej účinná. Nepredpokladá sa oslabenie účinnosti vakcinácie, ak sa liečba siponimodom preruší na obdobie 1 týždňa pred vakcináciou a 4 týždňov po vakcinácii. V špecializovanej štúdií fázy I so zdravými dobrovoľníkmi vykazovala súbežná liečba siponimodom s vakcínou proti chrípke alebo kratšia prestávka v liečbe (od 10 dní pred po 14 dní po očkovaní) v porovnaní s placebom horšiu mieru odpovede (približne o 15 až 30 % nižšiu), zatiaľ čo účinnosť vakcinácie PPV 23 nebola znížená súbežnou liečbou siponimodom (pozri časť 4.4).

Možnosť ovplyvnenia farmakokinetiky siponimodu inými liekmi

Cytochróm P450 (CYP2C9) je hlavným enzýmom v metabolizme siponimodu, ktorý zodpovedá za 79,5 % metabolizmu u pacientov, ktorí sú rýchli metabolizéri s genotypom CYP2C9*1*1. Zvyšná eliminácia siponimodu sa pripisuje rôznym iným cytochrómom, z ktorých každý zodpovedá za malú časť eliminácie.

Inhibitory CYP2C9

Súbežné užívanie siponimodu a liekov, ktoré spôsobujú stredne silnú alebo silnú inhibíciu CYP2C9 sa neodporúča, pretože sa predpokladá klinicky významné 2- až 4-násobné zvýšenie expozície siponimodu.

Súbežné podanie flukonazolu (stredne silný CYP2C9/CYP3A4 duálny inhibítor) 200 mg denne v rovnovážnom stave a jednorazovej dávky 4 mg siponimodu zdravým dobrovoľníkom s genotypom CYP2C9*1*1 spôsobilo zväčšenie plochy pod krivkou (*area under the curve*, AUC) siponimodu na 2-násobok. Podľa hodnotenia potenciálu pre liekové interakcie prostredníctvom fyziologického farmakokinetického (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) modelovania sa predpokladá najviac 2,2-násobné zväčšenie AUC pri akomkoľvek type stredne silného inhibítora CYP2C9 v závislosti od genotypu CYP2C9.

Induktory CYP2C9 a CYP3A4

Siponimod sa môže kombinovať s väčšinou typov induktorov CYP2C9 a CYP3A4. Vzhľadom na očakávané zníženie expozície siponimodu sa však má zvážiť vhodnosť a možný prínos liečby, keď sa siponimod kombinuje:

- s duálnymi silnými CYP3A4/stredne silnými CYP2C9 induktormi (napr. rifampicínom, karbamazepínom) u všetkých pacientov bez ohľadu na genotyp. Súbežné podávanie 2 mg siponimodu a 600 mg rifampicínu znížili pri siponimode AUC_{tau,ss} o 57 % a C_{max,ss} o 45 % u osôb s CYP2C9*1*1.
- so stredne silnými induktormi CYP3A4 (napr. efavirenzom, modafinilom) u pacientov s genotypom CYP2C9*1*3 alebo *2*3. Najvýraznejšie zníženie expozície siponimodu o 35 % (AUC_{tau,ss}) a 39 % (C_{max,ss}) sa predpokladá po súbežnom podávaní 1 mg siponimodu denne a 600 mg efavirentu denne u pacientov s genotypom CYP2C9*1*3 v porovnaní s pacientmi s genotypom CYP2C9*1*1, ktorí dostávajú odporúčanú dávku 2 mg siponimodu bez súbežnej medikácie. Klinické údaje o kombinácii siponimodu so stredne silnými induktormi CYP3A4 nie sú k dispozícii.

Perorálne kontraceptíva

Súbežné podávanie so siponimodom neukázalo klinicky významné účinky na farmakokinetiku a farmakodynamiku perorálneho kontraceptíva obsahujúceho kombináciu etinylestradiolu a levonorgestrelu. Preto sa účinnosť skúmaného perorálneho kontraceptíva zachovala počas liečby siponimodom.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s perorálnymi kontraceptívami obsahujúcimi iné gestagény, avšak účinok siponimodu na účinnosť perorálnych kontraceptív sa neočakáva.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien

Siponimod je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3). Preto, pred začiatkom liečby u žien vo fertilnom veku, musí byť k dispozícii negatívny výsledok tehotenského testu a musí sa poskytnúť poradenstvo týkajúce sa závažného rizika pre plod. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej desať dní po poslednej dávke siponimodu (pozri časť 4.4).

Osobitné opatrenia sú zahrnuté aj v edukačnom balíku pre lekárov. Tieto opatrenia sa musia vykonať pred predpísaním siponimodu pacientkam a počas liečby.

Ak sa ukončuje liečba siponimodom z dôvodu plánovanej gravidity, má sa vziať do úvahy možné obnovenie aktivity ochorenia (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití siponimodu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali siponimodom vyvolanú embryotoxicitu a fetotoxicitu u potkanov a králikov a teratogenitu u potkanov, vrátane embryofetálnej smrti a kostrových alebo viscerálnych malformácií pri expozičných hladinách porovnateľných s expozíciou u ľudí pri dennej dávke 2 mg (pozri časť 5.3). Okrem toho, klinické skúsenosti s iným modulátorom receptora sfingozín-1-fosfátu naznačili dvojnásobne vyššie riziko závažných vrodených malformácií pri podávaní počas gravidity v porovnaní s výskytom pozorovaným u bežnej populácie.

V dôsledku toho je siponimod v období gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Siponimod sa má vysadiť najmenej 10 dní pred plánovaným otehotnením (pozri časť 4.4). Ak žena otehotnie počas liečby, siponimod sa musí vysadiť. Má sa poskytnúť poradenstvo týkajúce sa rizika škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou a majú sa vykonať ultrasonografické vyšetrenia.

Dojčenie

Nie je známe, či sa siponimod alebo jeho hlavné metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Siponimod a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov. Siponimod sa nemá používať v období dojčenia.

Fertilita

Účinok siponimodu na fertilitu ľudí sa nehodnotil. Siponimod nemal účinok na samčie reprodukčné orgány u potkanov a opíc alebo na parametre fertility u potkanov.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Siponimod nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Na začiatku liečby siponimodom sa však príležitostne môžu vyskytnúť závraty. Preto počas prvého dňa liečby siponimodom pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil siponimodu bol založený na údajoch zo základnej klinickej štúdie. Najčastejšími nežiaducimi reakciami identifikovanými v základnej časti štúdie A2304 boli bolesť hlavy (15 %) a hypertenzia (12,6 %). Informácie týkajúce sa bezpečnosti z rozšírenej časti dlhodobej štúdie A2304 boli konzistentné s informáciami pozorovanými v základnej časti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, najčastejšie reakcie ako prvé. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu je okrem toho založená na nasledujúcej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 2 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Infekcie a nákazy	
Časté	Herpes zoster
Zriedkavé	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
Neznáme	Kryptokoková meningitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté	Melanocytový névus Bazocelulárny karcinóm
Menej časté	Skvamocelulárny karcinóm kože Malígný melanóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	Lymfopénia
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm (IRIS)
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy
Časté	Závraty Epileptický záchvat Tremor
Poruchy oka	
Časté	Makulárny edém
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Bradykardia Átrioventrikulárna blokáda (prvého a druhého stupňa)
Poruchy ciev	
Veľmi časté	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Nauzea Hnačka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Bolesť v končatine
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Periférny edém Asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Zvýšená hodnota funkčného testu pečene
Časté	Znížená hodnota testu funkcie pľúc

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V klinickej štúdii fázy III s pacientmi so SPMS bol celkový výskyt infekcií porovnateľný medzi pacientami, ktorí dostávali siponimod a ktorí dostávali placebo (49,0 % oproti 49,1 %). Avšak zvýšený výskyt infekcií herpes zoster sa zaznamenal pri siponimode (2,5 %) v porovnaní s placebom (0,7 %).

Kedykoľvek počas liečby siponimodom sa vyskytli prípady meningitídy alebo meningoencefalitídy spôsobenej vírusmi varicella zoster. Pri siponimode boli hlásené aj prípady kryptokokovej meningitídy (CM) (pozri časť 4.4).

Makulárny edém

Makulárny edém bol častejšie hlásený u pacientov, ktorí dostávali siponimod (1,8 %) ako u tých, ktorí dostávali placebo (0,2 %). Hoci väčšina prípadov sa vyskytla 3 až 4 mesiace po začatí liečby siponimodom, zaznamenali sa aj prípady u pacientov, ktorí sa liečili siponimodom viac ako 6 mesiacov (pozri časť 4.4). U niektorých pacientov sa prejavoval zahmleným videním alebo zníženou zrakovou ostrosťou, ale iní boli asymptomatickí a diagnostikovaní pri rutinnom oftalmologickom vyšetrení. Makulárny edém sa spravidla zmiernil alebo spontánne ustúpil po ukončení liečby. Riziko recidívy po opätovnom podaní lieku sa nehodnotilo.

Bradyarytmia

Začatie liečby siponimodom spôsobuje prechodné zníženie srdcovej frekvencie a môže byť spojené aj so spomalením átrioventrikulárneho vedenia (pozri časť 4.4). Bradykardia bola hlásená u 6,2 % pacientov liečených siponimodom v porovnaní s 3,1 % pri placebe a AV blokáda u 1,7 % pacientov liečených siponimodom v porovnaní s 0,7 % pri placebe (pozri časť 4.4).

Maximálny pokles srdcovej frekvencie sa pozoruje počas prvých 6 hodín po podaní.

Prechodný pokles srdcovej frekvencie závislý od dávky sa pozoroval počas začiatkovej fázy podávania a ustálil sa pri dávkach ≥ 5 mg. Bradyarytmické udalosti (AV blokády a sínusové pauzy) sa zistili s vyššou incidenciou pri podávaní siponimodu v porovnaní s placebom.

Väčšina AV blokád a sínusových páуз sa vyskytla nad terapeutickou dávkou 2 mg, s výrazne vyššou incidenciou v podmienkach bez titrácie v porovnaní s podmienkami, keď sa dávka titrovala.

Pokles srdcovej frekvencie vyvolaný siponimodom možno zvrátiť atropínom alebo izoprenalínom.

Testy funkcie pečene

U pacientov so SM liečených siponimodom sa zaznamenali zvýšené pečeňové enzýmy (väčšinou zvýšenie ALT). V klinickej štúdii fázy III s pacientmi so SPMS sa zvýšenie pečeňových testov pozorovalo častejšie u pacientov, ktorí dostávali siponimod (11,3 %) ako u tých, ktorí dostávali placebo (3,1 %), najmä pre zvýšenia pečeňových aminotransferáz (ALT/AST) a GGT. Väčšina zvýšení sa vyskytla počas 6 mesiacov od začatia liečby. Hladiny ALT sa vrátili do normálu približne 1 mesiac od vysadenia siponimodu (pozri časť 4.4).

Tlak krvi

Hypertenzia bola hlásená častejšie u pacientov liečených siponimodom (12,6 %) ako u tých, ktorí dostávali placebo (9,0 %) v klinickej štúdii fázy III s pacientmi so SPMS. Liečba siponimodom mala za následok zvýšenie systolického a diastolického tlaku krvi, ktoré sa objavilo čoskoro po začatí liečby, maximálny účinok sa dosiahol po približne 6 mesiacoch liečby (systolický 3 mmHg, diastolický 1,2 mmHg) a potom zostal stabilný. Účinok pretrvával pri pokračujúcej liečbe.

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty sa zaznamenali u 1,7 % pacientov pri siponimode v porovnaní s 0,4 % pri placebe v klinickej štúdii fázy III s pacientmi so SPMS.

Účinky na dýchanie

Pri liečbe siponimodom sa pozoroval malý pokles hodnôt objemu úsilného výdychu za 1 sekundu (*forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) a difúznej kapacity pľúc pre oxid uhoľnatý (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DLCO). Po 3 a 6 mesiacoch liečby v klinickej štúdii fázy III s pacientmi so SPMS boli priemerné zmeny FEV₁ oproti východiskovej hodnote v skupine siponimodu -0,1 l v každom čase, bez zmeny v skupine placebo. Tieto pozorovania boli mierne vyššie (priemerná zmena približne 0,15 l oproti východiskovej hodnote FEV₁) u pacientov s respiračnými chorobami, ako je chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOP) alebo astma, liečených siponimodom. Pri chronickej liečbe sa tento pokles nevyvinul do klinicky významných nežiaducich udalostí a nespájal sa so zvýšeným počtom hlásení kašľa alebo dyspnoe (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U zdravých osôb sa ako jednorazová maximálna tolerovaná dávka stanovilo 25 mg na základe výskytu symptomatickej bradykardie po jednorazových dávkach 75 mg. Niekoľko osôb dostalo omylom dávky až do 200 mg denne počas 3 až 4 dní a vyskytlo sa u nich asymptomatické mierne až stredne závažné prechodné zvýšenie testov funkcie pečene.

U jedného pacienta (s depresiou v anamnéze), ktorý užil 84 mg siponimodu, došlo k slabému zvýšeniu pečeneových aminotransferáz.

Ak predávkovanie predstavuje prvú expozíciu siponimodu alebo sa vyskytne počas titračnej fázy podávania siponimodu, je dôležité sledovať prejavy a príznaky bradykardie, čo môže zahŕňať monitorovanie cez noc. Vyžaduje sa pravidelné meranie tepovej frekvencie a krvného tlaku a nasnímanie elektrokardiogramu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Nie je dostupné špecifické antidotum siponimodu. Dialýzou ani výmenou plazmy sa nedosiahne významné odstránenie siponimodu z tela.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, modulátor receptorov sfingozín-1-fosfátu (S1P), ATC kód: L04AE03

Mechanizmus účinku

Siponimod je modulátor receptorov sfingozín-1-fosfátu (S1P). Siponimod sa selektívne viaže na dva z piatich receptorov pre S1P spojených s G-proteínom (*G-protein-coupled receptors*, GPCR), a to S1P1 a S1P5. Pôsobením ako funkčný antagonista na receptoroch S1P na lymfocytoch siponimod bráni ich výstupu z lymfatických uzlín. Znižuje sa tým recirkulácia T buniek do centrálneho nervového systému (CNS), aby sa obmedzil centrálny zápal.

Farmakodynamické účinky

Pokles lymfocytov v periférnej krvi

Siponimod vyvoláva od dávky závislé zníženie počtu lymfocytov v periférnej krvi do 6 hodín od prvého podania ako dôsledok reverzibilnej sekvestrácie lymfocytov v lymfatických tkanivách.

Pri pokračujúcom dennom užívaní pretrváva znížovanie počtu lymfocytov a dosiahne u typického pacienta so SPMS a CYP2C9*1*1 alebo *1*2 iného ako japonského pôvodu minimum mediánu (90 % IS) počtu lymfocytov, približne 0,560 (0,271-1,08) buniek/nl, čo zodpovedá 20-30 % východiskovej hodnoty. Nízky počet lymfocytov sa udržiava pri dennom užívaní.

U veľkej väčšiny (90 %) pacientov so SPMS sa počty lymfocytov vrátia do normálneho rozmedzia počas 10 dní od ukončenia liečby. Po ukončení liečby siponimodom môžu pretrvávať zvyškové účinky znižujúce počet periférnych lymfocytov až 3-4 týždne po poslednej dávke.

Srdcová frekvencia a rytmus

Siponimod spôsobuje na začiatku liečby prechodný pokles srdcovej frekvencie a átrioventrikulárneho vedenia (pozri časti 4.4 a 4.8), čo príčinne súvisí s aktiváciou dovnútra usmerňujúcich draslíkových kanálov spojených s proteínom G (*G-protein-coupled inwardly rectifying K⁺*, GIRK) vyvolanou stimuláciou receptorov S1P1, s následnou hyperpolarizáciou a zníženou excitabilitou buniek. Vzhľadom na funkčný antagonizmus na receptoroch S1P1 má začiatočná titrácia siponimodu za následok zníženie citlivosti kanálov GIRK, až kým sa dosiahne udržiavacia dávka.

Potenciál pre predĺženie intervalu QT

Účinky terapeutickej (2 mg) a vyššej ako terapeutickej (10 mg) dávky siponimodu na repolarizáciu srdca sa skúmali v podrobnej štúdii QT. Výsledky nenaznačili arytmogénny potenciál súvisiaci s predĺžením QT pri siponimode. Siponimod zvýšil po 3 hodinách od podania hodnotu QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) korigovanú o placebo a upravenú podľa východiskovej hodnoty o viac ako 5 ms, s maximálnym priemerným účinkom 7,8 ms (2 mg) a 7,2 ms (10 mg). Horná hranica jednostranného 95 % IS pre $\Delta\Delta\text{QTcF}$ v každom čase bola nižšia ako 10 ms. Analýza kategórií nepreukázala hodnoty QTc počas liečby vyššie ako 480 ms, žiadne zvýšenia QTc o viac ako 60 ms oproti východiskovej hodnote a žiadnu korigovanú alebo nekorigovanú hodnotu QT/QTc presahujúcu 500 ms.

Funkcia pľúc

Liečba siponimodom, jednorazovou dávkou alebo opakovaným podávaním trvajúcim 28 dní, sa nespája s klinicky významným zvýšením odporu dýchacích ciest, stanoveným úsilným výdychovým objemom za 1 sekundu (FEV_1) a úsilným výdychovým prietokom (*forced expiratory flow*, FEF) počas vydýchnutia 25 až 75 % úsilnej vitálnej kapacity (*forced vital capacity*, $\text{FEF}_{25-75\%}$). Mierny sklon k poklesu FEV_1 sa zistil pri iných ako terapeutických jednorazových dávkach (>10 mg). Opakované podávanie siponimodu sa spájalo s malými až stredne veľkými zmenami FEV_1 a $\text{FEF}_{25-75\%}$, ktoré nezáviseli od dávky a dennej doby a nespájali sa s klinickými prejavmi zvýšeného odporu dýchacích ciest.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť siponimodu sa skúmala v štúdii fázy III, ktorá hodnotila dávky 2 mg raz denne u pacientov so SPMS.

Štúdia A2304 (EXPAND) pri SPMS

Základná časť štúdie A2304 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, udalosťami a trvaním následného sledovania riadená štúdia fázy III u pacientov so SPMS, u ktorých bol zdokumentovaný dôkaz progresie počas predchádzajúcich 2 rokov bez relapsov alebo nezávisle od relapsov, bez dôkazu relapsu počas 3 mesiacov pred zaradením do štúdie a so skóre 3,0 až 6,5 na rozšírenej stupnici stavu zneschopenia (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) pri zaradení do štúdie. Medián EDSS pri zaradení do štúdie bol 6,0. Pacienti starší ako 61 rokov neboli zahrnutí. Pokiaľ ide o aktivitu ochorenia, znaky charakteristické pre zápalovú aktivitu v SPMS môžu súvisieť s relapsom alebo zobrazením (t.j. Gd zvýraznené T1 lézie alebo aktívne [nové alebo zväčšujúce sa] T2 lézie).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie buď siponimodu 2 mg raz denne, alebo placeba. Klinické hodnotenia sa vykonali pri skríningu a každé 3 mesiace a v čase relapsu. Hodnotenia prostredníctvom MRI sa vykonali pri skríningu a každých 12 mesiacov.

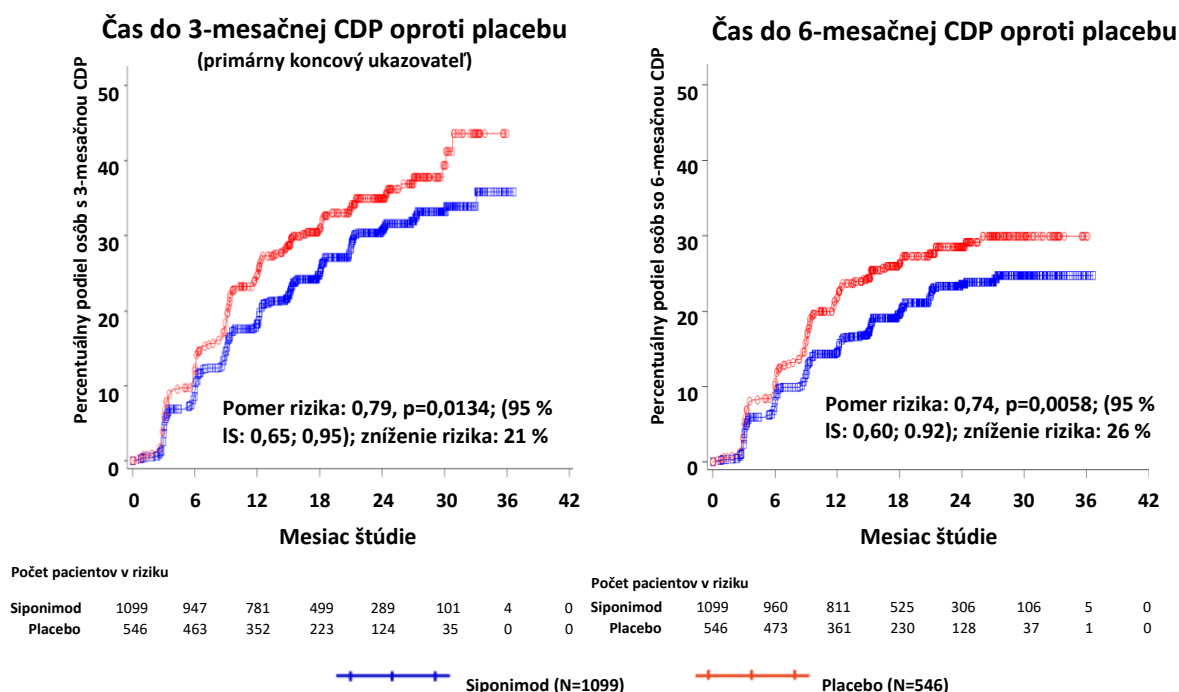
Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdií bol čas do potvrdenej 3-mesačnej progresie zneschopnenia (*confirmed disability progression*, CDP), ktorá bola definovaná ako zvýšenie EDSS o najmenej 1 bod oproti východiskovej hodnote (zvýšenie o 0,5 bodu u pacientov s východiskovým EDSS 5,5 a vyšším) a ktorá pretrvávala počas 3 mesiacov. Kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi boli čas do 3-mesačného potvrdeného zhoršenia o najmenej 20 % oproti východiskovej hodnote pri časovanom 25-stopovom teste chôdze (*timed 25-foot walk test*, T25W) a zmena objemu T2-lézií oproti východiskovému stavu. K ďalším sekundárnym cieľovým ukazovateľom patrili čas do 6-mesačnej CDP, percentuálny podiel zmeny objemu mozgu a miera zápalovej aktivity choroby (anualizovaný výskyt relapsov, lézie na MRI). Výskumným cieľovým ukazovateľom bola zmena rýchlosti kognitívneho spracovania stanovená prostredníctvom Symbol Digit Modality Test.

Trvanie štúdie bolo u jednotlivých pacientov rôzne (medián trvania štúdie bol 21 mesiacov, rozmedzie: 1 deň až 37 mesiacov).

Štúdia zahŕňala randomizáciu 1 651 pacientov buď na podávanie siponimodu 2 mg (N=1 105), alebo placebo (N=546); štúdiu ukončilo 82 % pacientov liečených siponimodom a 78 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Medián veku bol 49 rokov, medián trvania choroby bol 16 rokov a medián východiskového skóre EDSS bol 6,0. Relapsy počas 2 rokov pred zaradením do štúdie nemalo 64 % pacientov a 76 % pacientov nemalo žiadne gadolínium (Gd) zvýrazňujúce sa lézie pri východiskovom vyšetrení MRI. V minulosti dostalo liečbu SM 78 % pacientov.

Čas do nástupu potvrdenej 3-mesačnej a 6-mesačnej CDP sa pri siponimode významne predlžil, so znížením rizika 3-mesačnej CDP o 21 % v porovnaní s placebom (pomer rizika [*hazard ratio*, HR] 0,79, $p=0,0134$) a znížením rizika 6-mesačnej CDP o 26 % v porovnaní s placebom (HR 0,74, $p=0,0058$).

Obrázok 1 Pacienti s 3- a 6-mesačnou CDP na základe kriviek EDSS podľa Kaplan-Meiera (úplná analýza, štúdia A2304)



Tabuľka 3 Klinické výsledky a výsledky MRI v štúdiu A2304

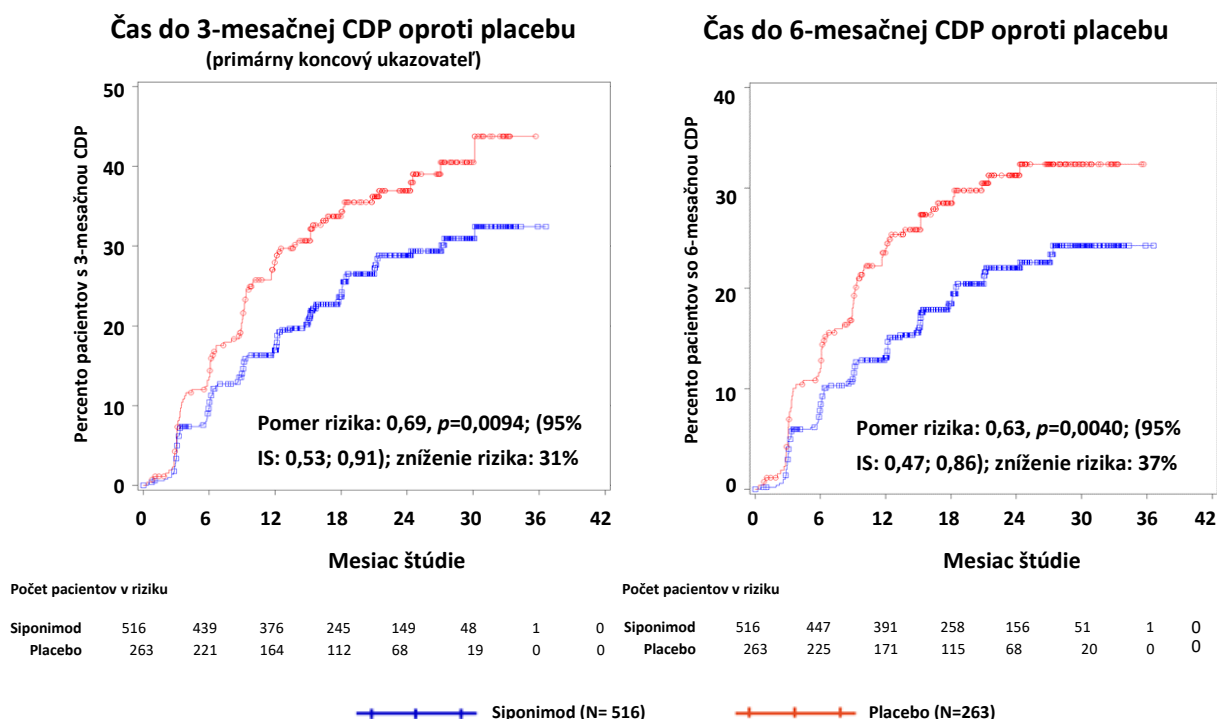
Cieľové ukazovatele	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1 099)	Placebo (n=546)
Klinické cieľové ukazovatele		
Primárny ukazovateľ účinnosti: Podiel pacientov s potvrdenou 3-mesačnou progresiou zneschopnenia (primárny koncový ukazovateľ)	26,3 %	31,7 %
Zníženie rizika ¹	21 % (p=0,0134)	
Podiel pacientov s 3-mesačným potvrdeným zvýšením o 20 % pri časovanom 25-stopovom teste chôdze	39,7 %	41,4 %
Zníženie rizika ¹	6 % (p=0,4398)	
Podiel pacientov so 6-mesačnou potvrdenou progresiou zneschopnenia	19,9 %	25,5 %
Zníženie rizika ¹	26 % [(p=0,0058)] ⁶	
Anualizovaný výskyt relapsov (<i>annualised relapse rate, ARR</i>)	0,071	0,152
Zníženie výskytu ²	55 % [(p<0,0001)] ⁶	
Cieľové ukazovatele MRI		
Zmena objemu T2-lézií oproti východiskovej hodnote (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Rozdiel v zmene objemu T2-lézií	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
Percentuálny podiel zmeny objemu mozgu oproti východiskovej hodnote (95 % IS) ³	-0,497 %	-0,649 %
Rozdiel percentuálneho podielu zmeny objemu mozgu	0,152 % [(p=0,0002)] ⁶	
Priemerný kumulatívny počet vážených gadolínium sa zvýrazňujúcich T1-lézií (95 % IS) ⁴	0,081	0,596
Miera zníženia	86 % [(p<0,0001)] ⁶	
Podiel pacientov so 4-bodovým zhoršením v Symbol Digit Modality Test ⁵	16,0 %	20,9 %
Zníženie rizika ¹	25 % [(p=0,0163)] ⁶	
¹ Z Coxovho modelovania pre čas do progresie		
² Z modelu pre rekurentné udalost		
³ Priemer počas 12 mesiacov a 24 mesiacov		
⁴ Do 24 mesiacov		
⁵ Potvrdené po 6 mesiacoch		
⁶ [Nominálna hodnota p pre ukazovatele, ktoré nie sú zahrnuté v hierarchickom testovaní a nie sú upravené o multiplicitu]		
⁷ Nepotvrdzujúca hodnota p; hierarchický testovací postup sa ukončil pred dosiahnutím ukazovateľa		

Výsledky štúdie ukázali premenlivé, ale konzistentné zníženie rizika v čase do 3- a 6-mesačnej CDP pri siponimode v porovnaní s placebom v podskupinách definovaných na základe pohlavia, veku, počtu relapsov pred štúdiou, východiskovej aktivity choroby pri MRI, trvania choroby a východiskovej úrovne zneschopnenia.

V podskupine pacientov (n = 779) s aktívnym ochorením (definovaných ako pacienti s relapsom v 2 rokoch pred štúdiou a/alebo prítomnosťou Gd zvýraznených lézií T1 na začiatku štúdie) boli východiskové charakteristiky podobné celkovej populácii. Medián veku bol 47 rokov, medián trvania ochorenia bol 15 rokov a medián skóre EDSS na začiatku bol 6,0.

U pacientov s aktívnym ochorením liečených siponimodom sa doba nástupu 3-mesačnej a 6-mesačnej CDP významne oneskorila o 31 % v porovnaní s placebom (pomer rizika [HR] 0,69; 95 % IS: 0,53, 0,91) a o 37 % v porovnaní s placebom (HR 0,63; 95 % IS: 0,47, 0,86), v uvedenom poradí. ARR (potvrdené relapsy) sa v porovnaní s placebom znížili o 46 % (pomer ARR 0,54; 95 % IS: 0,39; 0,77). Relatívna miera zníženia kumulatívneho počtu Gd zvýraznených T1 vážených lézií za 24 mesiacov bola 85 % (pomer mier 0,155; 95 % IS: 0,104; 0,311) v porovnaní s placebom. Rozdiely v zmene objemu T2 lézií a v percente zmeny objemu mozgu (priemer za 12 a 24 mesiacov) v porovnaní s placebom boli -1163 mm³ (95 % IS: -1484, -843 mm³) a 0,141 % (95 % IS: 0,020; 0,261 %), v uvedenom poradí.

Obrázok 2 Pacienti s 3- a 6-mesačnou CDP na základe kriviek EDSS podľa Kaplan-Meiera
Podskupina s aktívnym SPMS (úplná analýza, štúdia A2304)



V podskupine pacientov ($n = 827$) bez prejavov a príznakov aktivity ochorenia (definovaných ako pacienti bez relapsu 2 roky pred štúdiou a bez prítomnosti Gd zvýraznených lézií T1 na začiatku štúdie) boli účinky na nástup 3-mesačnej a 6-mesačnej CDP malé (zníženie rizika bolo 7 % a 13 % v uvedenom poradí).

Post-hoc analýza štúdie A2304 (EXPAND) ukázala, že siponimod oneskoril progresiu na EDSS $\geq 7,0$ (pretrvávajúcu do konca štúdie, t.j. do nástupu na invalidný vozík), čo viedlo k zníženiu rizika o 38 % (HR z modelu Cox 0,62; 95 % IS: 0,41, 0,92). Odhad percentuálneho podielu pacientov s progresiou na EDSS $\geq 7,0$ v 24. mesiaci podľa Kaplan-Meiera bol 6,97 % v skupine so siponimodom a 8,72 % v skupine s placebom. V podskupine pacientov s aktívnou SPMS bolo zníženie rizika 51 % (HR 0,49; 95 % IS: 0,27, 0,90) a odhady podľa Kaplan-Meiera v 24. mesiaci boli 6,51 % v skupine so siponimodom a 8,69 % v skupine s placebom. Keďže tieto výsledky mali prieskumný charakter, majú sa interpretovať opatrne.

Po základnej časti (CP) štúdie A2304 nasledovala jednoramenná otvorená predĺžená časť (EP). EP mala prieskumný charakter s cieľom vyhodnotiť dlhodobú účinnosť a bezpečnosť siponimodu počas ďalších až 7 rokov liečby. Z celkového počtu randomizovaných pacientov vstúpilo 68 % (n=1 120) do EP štúdie A2304 a 29 % (n=485) ju dokončilo. Odhad percentuálneho podielu pacientov so 6-mesačnou CDP v 108 mesiaci podľa Kaplana-Meiera bol 64,7 % v skupine s kontinuálnou liečbou siponimodom a 68,4 % v skupine pacientov, ktorí po CP prešli z placebo na siponimod. U pacientov s aktívnou SPMS bol odhad percentuálneho podielu pacientov so 6-mesačnou CDP v 108 mesiaci podľa Kaplana-Meiera 62,9 % v skupine s kontinuálnou liečbou siponimodom a 68,1 % v skupine pacientov, ktorí po CP prešli z placebo na siponimod.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so siponimodom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe sclerosis multiplex (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Čas (T_{max}) do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií (C_{max}) po opakovanom perorálnom podávaní siponimodu je asi 4 hodiny (rozmedzie: 2 až 12 hodín). Absorpcia siponimodu je rozsiahla ($\geq 70\%$, na základe množstva rádioaktivity vylúčenej močom a množstva metabolitov v stolici extrapolovaných na nekonečno). Absolútna perorálna biologická dostupnosť siponimodu je približne 84 %. Pri podávaní 2 mg siponimodu raz denne počas 10 dní sa na 10. deň pozorovali priemerná C_{max} 30,4 ng/ml a priemerná AUC_{tau} 558 h*ng/ml. Rovnovážny stav sa dosiahol po približne 6 dňoch opakovaného podávania siponimodu raz denne.

Napriek predĺženiu T_{max} až na 8 hodín po podaní jednorazovej dávky, použitie jedla nemalo vplyv na systémovú expozíciu siponimodu (C_{max} a AUC), preto možno siponimod užívať bez ohľadu na jedlo (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Siponimod sa distribuuje do telesných tkanív s pomerne malým priemerným distribučným objemom 124 litrov. Frakcia siponimodu nájdená v plazme predstavuje u ľudí 68 %. Siponimod ľahko prešupuje cez hematoencefalickú bariéru. Väzba siponimodu na bielkoviny je $>99,9\%$ u zdravých osôb a u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Biotransformácia

Siponimod sa vo veľkej miere metabolizuje predovšetkým polymorfným CYP2C9 (79,5 % pre CYP2C9*1*1 rýchlych metabolizérov) a jeho celkový príspevok k eliminácii siponimodu závisí od jeho genotypu a enzýmovej aktivity. Zvyšková eliminácia siponimodu sa pripisuje rôznym iným cytochrómom, vrátane CYP3A4 (6,4 %), ktoré sa považujú za menej významné vo všetkých genotypoch CYP2C9.

Nepredpokladá sa, že by farmakologická aktivita hlavných metabolitov M3 a M17 prispievala ku klinickému účinku a bezpečnosti siponimodu u ľudí.

Skúmanie *in vitro* ukázalo, že siponimod a jeho hlavné systémové metabolity M3 a M17 nevykazujú potenciál pre klinicky významné liekové interakcie pri terapeutickej dávke 2 mg raz denne pre všetky skúmané enzýmy a transportéry CYP, takže nie je potrebné klinické sledovanie.

Eliminácia

Zdanlivý systémový klírens (CL/F) u pacientov s SM sa odhadol na 3,11 l/h. Zdanlivý polčas eliminácie siponimodu je približne 30 hodín.

Siponimod sa eliminuje zo systémovej cirkulácie hlavne prostredníctvom metabolizmu a následným vylúčením žľou/stolicou. Nezmenený siponimod sa nezistil v moči.

Liekové interakcie (DDI)

Bol pozorovaný vplyv stredne silných inhibítorov CYP2C9 na expozíciu siponimodu a predpokladá sa, že pri udržiavacej dávke bude až 2-násobný pre AUC a 1,6-násobný pre C_{max} vo všetkých genotypoch CYP2C9. Predpokladaná DDI pre silné inhibítory CYP2C9 viedla k približne 4-násobnému zvýšeniu expozície v porovnaní s CYP2C9*1*1. Súbežné užívanie stredne silných alebo silných inhibítorov CYP2C9 sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie klaritromycínu (silný inhibítor CYP3A4) v dávke 500 mg denne v rovnovážnom stave a jednorazovej dávky siponimodu 0,25 mg zdravým dobrovoľníkom s genotypom CYP2C9*1*3 viedlo k 1,09-násobnému zvýšeniu AUC siponimodu, čo nebolo klinicky relevantné.

Linearita

Koncentrácia siponimodu sa zvyšuje zdanlivo dávke úmerným spôsobom po opakovanom podávaní dávok siponimodu 0,3 mg až 20 mg raz denne.

Rovnovážne koncentrácie v plazme sa dosiahnu po približne 6 dňoch podávania raz denne a rovnovážne koncentrácie sú približne 2- až 3-krát väčšie ako po iniciálnej dávke. Na dosiahnutie klinickej terapeuticko dávky 2 mg siponimodu po 6 dňoch sa používa režim titrácie nahor a ďalšie 4 dni podávania sú potrebné na dosiahnutie rovnovážnych koncentrácií v plazme.

Charakteristika u špecifických skupín alebo špeciálnych populácií

Genotyp CYP2C9

Genotyp CYP2C9 ovplyvňuje CL/F siponimodu. Dve analýzy populačnej farmakokinetiky ukázali, že osoby s CYP2C9*1*1 a *1*2 sú rýchli metabolizátori, osoby s *2*2 a *1*3 sú stredne rýchli metabolizátori a osoby s *2*3 a *3*3 sú pomalí metabolizátori. V porovnaní s osobami s CYP2C9*1*1 majú jednotlivci s genotypmi CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 a *3*3 hodnoty CL/F nižšie o 20 %, 35-38 %, 45-48 % a 74 %, v uvedenom poradí. Expozícia siponimodu je preto približne o 25 %, 61 %, 91 % a 284 % vyššia u osôb s CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 a *3*3, v uvedenom poradí, keď sa porovná s osobami s *1*1 (pozri tabuľku 4) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Existujú ďalšie menej často sa vyskytujúce polymorfizmy pre CYP2C9. Farmakokinetika siponimodu sa u takýchto subjektov nehodnotila. Niektoré polymorfizmy ako *5, *6, *8 a *11 sú spojené so znížením alebo stratou funkcie enzýmu. Odhaduje sa, že alely CYP2C9 *5, *6, *8 a *11 majú kombinovanú frekvenciu približne 10 % v populáciách s africkými predkami, 2% u latinskoamerickej/hispánskej rasy a <0,4 % v prípade kaukazskej a ázijskej rasy.

Tabuľka 4 Účinok genotypu CYP2C9 na CL/F a systémovú expozíciu siponimodu

Genotyp CYP2C9	Výskyt u belochov	Odhadovaný CL/F (l/h)	CYP2C9*1*1 CL/F (%)	Zvýšenie expozície oproti CYP2C9*1*1 (%)
Rýchli metabolizátori				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Stredne rýchli metabolizátori				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Pomalí metabolizátori				
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

Starší ľudia

Výsledky populačnej farmakokinetiky naznačujú, že úprava dávky nie je potrebná u starších pacientov (vo veku 65 rokov a starších). Do klinických štúdií neboli zaradení žiadni pacienti vo veku viac ako 61 rokov. Siponimod sa má používať s opatrnosťou u starších ľudí (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Výsledky populačnej farmakokinetiky naznačujú, že úprava dávky na základe pohlavia nie je potrebná.

Rasa/Etnická príslušnosť

Farmakokinetické parametre po podaní jednorazovej dávky sa nelíšili medzi zdravými Japoncami a belochmi, čo naznačuje, že farmakokinetika siponimodu nevykazuje etnické rozdiely.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky siponimodu nie je potrebná u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek. Priemerný polčas a C_{max} siponimodu (celkového a neviazaného) boli porovnateľné medzi osobami s ťažkou poruchou funkcie obličiek a zdravými osobami. AUC celkového a neviazaného siponimodu boli iba mierne zvýšené (o 23 až 33 %) v porovnaní so zdravými osobami. Účinky choroby obličiek v konečnom štádiu alebo hemodialýzy na farmakokinetiku siponimodu sa neskúmali. Vzhľadom na vysokú mieru väzby siponimodu na bielkoviny plazmy (>99,9 %) sa neočakáva, že hemodialýza zmení koncentráciu celkového a neviazaného siponimodu a úprava dávky na základe týchto úvah sa nepredpokladá.

Porucha funkcie pečene

Siponimod sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Úprava dávky siponimodu nie je potrebná u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Farmakokinetika AUC neviazaného siponimodu je väčšia o 15 % a o 50 % u osôb so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene, v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými osobami pri skúmanej jednorazovej dávke 0,25 mg. Priemerný polčas siponimodu sa pri poruche funkcie pečene nezmenil.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na myšiach, potkanoch a opiciach siponimod významne ovplyvnil lymfatický systém (lymfopénia, lymfoidná atrofia a znížená protilátková odpoveď), čo zodpovedá primárnej farmakologickej aktivite na receptoroch S1P1 (pozri časť 5.1).

Toxické účinky obmedzujúce dávkovanie u živočíšnych druhov boli nefrotoxicita u myší, vývoj telesnej hmotnosti u potkanov a nežiaduce účinky na CNS a gastrointestinálne účinky u opíc. Hlavnými cieľovými orgánmi toxického pôsobenia u hlodavcov, boli pľúca, pečeň, štítna žľaza, obličky a maternica/vagina. U opíc sa navyše pozorovali účinky na svaly a kožu. Tieto toxicity vznikli pri viac ako 30-násobne vyšších systémových hladinách siponimodu, ako je expozícia u ľudí na základe AUC pri udržiavacej dávke 2 mg/deň.

Siponimod nemal žiadny fototoxický potenciál ani žiadny potenciál pre závislosť a nebol genotoxický *in vitro* ani *in vivo*.

Karcinogenita

Pri skúmaní karcinogenity bol u myší indukovaný siponimodom lymfóm, hemangióm a hemangiosarkóm, zatiaľ čo u samcov potkanov bol identifikovaný folikulárny adenóm a karcinóm štítnej žľazy. Tieto nádorové nálezy sa považovali buď za špecifické pre myši alebo sa dali pripísať zmenám pečenevého metabolizmu, hlavne u citlivých druhov potkanov a význam tohto zistenia pre ľudí zostáva nejasný.

Fertilita a reprodukčná toxicita

Siponimod neovplyvňoval fertilitu u samcov a samíc potkanov až do najvyššej testovanej dávky, čo predstavuje približne 19-násobok hranice bezpečnosti vzhľadom na systémovú expozíciu (AUC) u ľudí pri dennej dávke 2 mg.

Je známe, že receptor ovplyvnený siponimodom (receptor sfingozín-1-fosfátu) sa počas embryogenézy podieľa na tvorbe ciev.

V štúdiách embryofetálneho vývoja vykonaných na potkanoch a králikoch vyvolal siponimod embryotoxické účinky pri absencii toxicity u matky. U oboch druhov sa zvýšila prenatálna mortalita. Zatiaľ čo u potkanov bol zaznamenaný vyšší počet plodov s vonkajšími, kostrovými a viscerálnymi malformáciami (napr. rászštep podnebia a deformácia klavikuly, kardiomegália a edémy), u králičích plodov sa prevažne pozorovali skeletálne a viscerálne zmeny.

V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývoja, uskutočnenej na potkanoch, sa vyskytol zvýšený počet úmrtí (mŕtvonarodených alebo nájdených uhynutých pred 4. postnatálnym dňom) a mláďat s malformáciami (samčie mláďatá s urogenitálnymi malformáciami a/alebo zmenšenou anogenitálnou vzdialenosťou; mláďatá oboch pohlaví s edémom, opuchom mäkkých častí lebky alebo ohnutými zadnými končatinami).

Expozičné hladiny (AUC) v príslušných NOAELs (hladiny bez pozorovaného nežiaduceho účinku) pre embryofetálny (potkany a králiky) a prenatálny/postnatálny (potkany) vývoj boli pod systémovou expozíciou ľudí (AUC) pri dennej dávke 2 mg, a preto neexistuje žiadne bezpečnostné rozmedzie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
glycerol-dibehenát
bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
mastenec
sójový lecitín
xantánová guma

Mayzent 1 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
glycerol-dibehenát
bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
mastenec
sójový lecitín
xantánová guma

Mayzent 2 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
glycerol-dibehenát
bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
mastenec
sójový lecitín
xantánová guma

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety

Titračné balenie s 12 filmom obalenými tabletami v blistri z PA/al/PVC/al v puzdre.
Balenia s 84 alebo 120 filmom obalenými tabletami v blistroch z PA/al/PVC/al.

Mayzent 1 mg filmom obalené tablety

Balenia s 28 alebo 98 filmom obalenými tabletami v blistroch z PA/al/PVC/al.

Mayzent 2 mg filmom obalené tablety

Balenia s 14, 28 alebo 98 filmom obalenými tabletami v blistroch z PA/al/PVC/al.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety

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

Mayzent 1 mg filmom obalené tablety

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

Mayzent 2 mg filmom obalené tablety

EU/1/19/1414/003

EU/1/19/1414/005

EU/1/19/1414/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. január 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. september 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) sa musí pred uvedením lieku Mayzent na trh v každom členskom štáte dohodnúť na obsahu a formáte edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu s príslušným vnútroštátnym orgánom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Mayzent uvádza na trh, bol všetkým lekárom, ktorí majú v úmysle predpísať Mayzent, poskytnutý aktualizovaný balík informácií pre lekára, vrátane:

- Súhrnu charakteristických vlastností lieku;
- Kontrolného zoznamu pre lekára, ktorý treba zväžiť pred predpísaním Mayzentu;
- Príručky pre pacienta/opatrovateľa, ktorá sa má poskytnúť všetkým pacientom;
- Tehotenskej informačnej karty pre ženy vo fertilnom veku.

Kontrolný zoznam pre lekára:

Kontrolný zoznam pre lekára má obsahovať tieto kľúčové informácie:

- Potenciálne dlhodobé bezpečnostné následky u pomalých CYP2C9 metabolizátorov:
 - Pred začiatkom liečby vykonajte genotypizovanie pre CYP2C9, aby ste stanovili udržiavaciu dávku siponimodu. Test vyžaduje vzorku DNA z krvi alebo slín (bukálneho výteru). Test identifikuje dve varianty alel pre CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) a CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Obidve sú jednonukleotidové polymorfizmy. Toto genotypizovanie sa môže uskutočniť pomocou Sangerovej sekvenčnej metódy alebo testovacích metód založených na PCR. Pre ďalšie podrobnosti prosím kontaktuje mieste laboratórium.
 - Nepredpisujte siponimod pacientom s homozygotným genotypom CYP2C9*3*3.
 - Upravte udržiavaciu dávku na 1mg u pacientov s genotypmi CYP2C9*2*3 alebo *1*3.
- Bradyarytmia (vrátane porúch vedenia) na začiatku liečby:
 - Začnite liečbu titračným balíčkom, ktorý je určený na 5 dní. Liečbu začnite s dávkou 0,25 mg na 1. deň, až do udržiavacej dávky 2 mg alebo 1 mg na 6. deň, podľa stavu CYP2C9 metabolizátora.
 - Ak sa počas prvých 6 dní liečby vynechá jeden deň titračnej dávky, musí sa liečba znovu začať novým titračným balíčkom.
 - Ak sa udržiavacia dávka preruší na 4 alebo viac po sebe nasledujúcich denných dávok, liečba sa musí znovu začať novým titračným balíčkom.
 - Požiadavky na pozorovanie na začiatku liečby:
 - *Pred začiatkom liečby:*
 - Pred podaním prvej dávky siponimodu u pacientov so sínusovou bradykardiou (srdcová frekvencia [HR] <55 bpm), s anamnézou prvého alebo druhého stupňa [Mobitz typu I a II] AV blokády alebo anamnézou infarktu myokardu alebo srdcového zlyhávania (pacienti s triedami I a II podľa NYHA) v anamnéze, vyšetrite vitálne funkcie a nasnímajte východiskové EKG.
 - *Do 6 hodín po prvej dávke:*
 - Po podaní prvej dávky siponimodu sledujte pacientov so sínusovou bradykardiou (srdcová frekvencia <55 bpm) alebo AV blokádu prvého alebo druhého stupňa [Mobitz typu I] v anamnéze alebo s anamnézou infarktu myokardu alebo srdcového zlyhávania (pacienti s NYHA triedy I a II) počas 6 hodín na prejavy a príznaky bradykardie a nasnímajte EKG na konci 6-hodinového pozorovania.
 - Ak je to potrebné, zníženie srdcovej frekvencie vyvolané siponimodom sa dá zvrátiť parenterálnymi dávkami atropínu alebo izoprenalínu.
 - *Dlhodobé pozorovanie (>6 hodín po prvej dávke):*
 - Ak je hodnota srdcovej frekvencie najnižšia po 6 hodinách od podania prvej dávky, predĺžte pozorovanie najmenej o ďalšie dve hodiny, až do opätovného zvýšenia srdcovej frekvencie.

- Aj naďalej sledujte srdcovú frekvenciu v zdravotníckom zariadení najmenej cez noc a až do upravenia výsledkov u pacientov, ktorí vyžadujú farmakologickú intervenciu počas sledovania po začatí /opätovnom začatí liečby. Sledovanie po prvej dávke opakujte aj po druhej dávke siponimodu.
- V prípade výskytu nasledujúcich prípadov je potrebné začať s primeranou liečbou a pokračovať v pozorovaní, až kým sa príznaky/výsledky neupraví:
 - a. Kedykoľvek sa objaví nový nástup AV blokády tretieho stupňa
 - b. V prípade, že sa po 6 hodinách na EKG zobrazuje novovzniknutá AV blokáda druhého alebo vyššieho stupňa alebo QTc interval ≥ 500 ms
 Ak je potrebná farmakologická liečba, pozorovanie cez noc má pokračovať a 6-hodinové pozorovanie sa má zopakovať po druhej dávke.
- Mayzent je kontraindikovaný u:
 - Pacientov, ktorí mali v posledných 6 mesiacoch infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris, mozgovú príhodu/transitórny ischemický atak (TIA), dekompenzované zlyhávanie srdca (vyžadujúce hospitalizáciu) alebo zlyhávanie srdca triedy III/IV podľa New York Heart Association (NYHA).
 - Pacientov s atrioventrikulárnou blokádou (AV) typu Mobitz II druhého stupňa, AV blokádou tretieho stupňa, so sinoatriálnou blokádou srdca alebo *sick-sinus* syndrómom v anamnéze, ak nemajú kardiostimulátor.
- Mayzent sa neodporúča:
 - pacientom s nižšie uvedenými chorobami. U týchto pacientov možno uvažovať o liečbe siponimodom iba, ak očakávané prínosy prevážia potenciálne riziká a musí sa konzultovať s kardiológom, aby sa stanovilo vhodné monitorovanie. Odporúča sa predĺžené sledovanie najmenej počas noci.
 - Predĺženie QTc > 500 ms
 - Ťažká neliečená spánková apnoe
 - Symptomatická bradykardia v anamnéze
 - Rekurentná synkopa v anamnéze
 - Neliečená hypertenzia
 - Súbežná liečba s antiarytmikami triedy Ia (chinidín, prokaínamid) alebo triedy III, blokátormi kalciového kanála (ako napr. verapamil, diltiazem) a inými liekmi (napr. ivabradín alebo digoxín), o ktorých je známe, že spomaľujú srdcový rytmus
- Infekcie vrátane reaktivácie varicella zoster, reaktivácie iných vírusových infekcií, PML a iných zriedkavých oportúnnych infekcií:
 - U pacientov liečených siponimodom existuje zvýšené riziko infekcií, vrátane závažných infekcií.
 - Pred začatím liečby má byť k dispozícii nedávny celkový krvný obraz (CBC) (t.j. predchádzajúcich 6 mesiacov alebo po skončení predchádzajúcej liečby). Vyšetrenia CBC sa tiež odporúčajú 3 až 4 mesiace po začatí liečby a potom najmenej aspoň raz ročne, a v prípade prejavov infekcie. Absolútny počet lymfocytov $< 0,2 \times 10^9/l$, ak sa potvrdí, má mať za následok zníženie dávky na 1 mg, pretože v klinických štúdiách sa dávka siponimodu znížila u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov $< 0,2 \times 10^9/l$. Potvrdené absolútne počty lymfocytov $< 0,2 \times 10^9/l$ u pacienta, ktorý už dostáva 1 mg siponimodu, majú mať za následok prerušenie liečby siponimodom až do dosiahnutia hodnoty $0,6 \times 10^9/l$, keď možno zvážiť opätovné začatie liečby siponimodom.
 - Pred začatím liečby siponimodom má byť k dispozícii test na protilátky proti varicella zoster vírusu (VZV) u pacientov, ktorí nemajú v anamnéze varicellu potvrdenú lekárom alebo zdokumentovaný úplný cyklus očkovania vakcínou proti VZV. Ak je test negatívny, odporúča sa vakcinácia a liečba siponimodom sa má odložiť o 1 mesiac, aby sa dosiahol plný účinok vakcinácie.
 - Siponimod je kontraindikovaný u pacientov so syndrómom imunodeficiencie.
 - Siponimod je kontraindikovaný u pacientov s anamnézou progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie alebo kryptokokovej meningitídy.

- Nezačínajte liečbu siponimodom u pacientov so závažnou aktívnou infekciou až do jej vyliečenia.
- Súbežná antineoplastická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba (vrátane kortikosteroidov) sa má podávať opatrne kvôli riziku aditívnych účinkov na imunitný systém počas takejto liečby.
- Pacientov treba poučiť, aby počas liečby siponimodom a jeden mesiac po jej ukončení okamžite hlásili prejavy a príznaky infekcií predpisujúcemu lekárovi.
- Počas liečby a po liečbe siponimodom starostlivo sledujte prejavy a príznaky infekcií:
 - U pacientov s príznakmi a prejavmi zodpovedajúcimi encefalitíde, meningitíde alebo meningoencefalitíde sa má vykonať rýchle diagnostické vyhodnotenie; liečba siponimodom sa má prerušiť, kým sa nevylúči infekcia, ak je diagnostikovaná, má sa začať jej vhodná liečba.
 - Kedykoľvek počas liečby siponimodom sa vyskytli prípady herpetickej vírusovej infekcie (vrátane prípadov meningitídy alebo meningoencefalitídy spôsobenej vírusmi varicella zoster).
 - Pri siponimode boli hlásené prípady kryptokokovej meningitídy (CM).
 - Boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) pri modulátoroch receptorov S1P, vrátane siponimodu a iných terapií sclerosis multiplex. Lekári musia byť ostražití pri klinických príznakoch alebo nálezoch MRI naznačujúcich PML. U pacientov s podozrením na PML sa má liečba siponimodom prerušiť až do vylúčenia PML. Ak sa PML potvrdí, liečba siponimodom sa má ukončiť.
 - U pacientov liečených modulátormi S1P receptora vrátane siponimodu, u ktorých sa vyvinula PML a ktorí následne ukončili liečbu, bol hlásený imunitný rekonštitučný zápalový syndróm (IRIS). Čas do nástupu IRIS u pacientov s PML bol zvyčajne od týždňov do mesiacov po ukončení liečby modulátorom S1P receptora. Malo by sa vykonávať monitorovanie vývoja IRIS a zahájiť vhodnú liečbu súvisiaceho zápalu.
- Makulárny edém:
 - Pred začiatkom liečby vykonajte oftalmologické vyšetrenie a u pacientov s diabetom mellitus, uveitídou alebo základným /sprievodným ochorením sietnice počas liečby vykonávajte následné vyšetrenia.
 - Odporúča sa oftalmologické vyšetrenie 3-4 mesiace po začatí liečby siponimodom.
 - Požiadajte pacienta, aby kedykoľvek počas liečby siponimodom hlásil poruchy videnia.
 - Nezačínajte liečbu siponimodom u pacientov s makulárnym edémom až do jeho vymiznutia.
- Reprodukčná toxicita:
 - Siponimod je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Poučte pacientky o možnom závažnom riziku pre plod, ak sa siponimod používa počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania tohto lieku.
 - Negatívny výsledok tehotenského testu sa vyžaduje u žien vo fertilnom veku pred začiatkom liečby a tehotenský test sa musí opakovať vo vhodných intervaloch.
 - Ženy vo fertilnom veku majú byť informované pred začatím liečby a potom pravidelne o závažných rizikách siponimodu pre plod prostredníctvom špecifickej tehotenskej príručky pre pacienta.
 - Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 10 dní po ukončení liečby siponimodom.
 - Siponimod sa má vysadiť najmenej 10 dní pred plánovaným otehotnením. Pri ukončení liečby siponimodom z dôvodu plánovanej gravidity sa má vziať do úvahy možné obnovenie aktivity ochorenia.
 - V prípade nechcenej gravidity konzultujte s pacientkou.

- Ak žena otehotnie počas liečby siponimodom, liečba sa musí ukončiť. Gravidné ženy majú byť poučené o možnom závažnom riziku pre plod a majú sa vykonať ultrasonografické vyšetrenia.
- Ak počas liečby alebo do 10 dní po ukončení liečby siponimodom dôjde k otehotneniu, nahláste tento prípad telefonicky spoločnosti Novartis [vložiť miestne telefónne číslo] alebo pri osobnej návšteve [vložiť link] bez ohľadu na pozorované nežiaduce účinky.
- Spoločnosť Novartis zaviedla program intenzívneho sledovania výsledkov gravidity (PRIM), čo je register založený na zdokonalených mechanizmoch sledovania s cieľom zhromaždiť informácie o tehotenstve u pacientov vystavených siponimodu bezprostredne pred tehotenstvom alebo počas tehotenstva a o výsledkoch u dojčiat 12 mesiacov po pôrode.
- Ostatné upozornenia:
 - Pred začatím liečby siponimodom vykonajte testy funkcie pečene. Ak sa u pacientov objavia príznaky naznačujúce dysfunkciu pečene počas liečby siponimodom, požiadajte o kontrolu pečeňových enzýmov. Ak sa potvrdí závažné poškodenie pečene, prerušte liečbu. Siponimod je kontraindikovaný u pacientov so závažným poškodením pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).
 - Počas liečby siponimodom buďte ostražití na kožné malignity. Pred začatím liečby a potom každých 6 až 12 mesiacov vykonajte kožné vyšetrenie, podľa klinického posúdenia. Dôkladné kožné vyšetrenia sa majú vykonávať s dlhším trvaním liečby. Ak sa zistia podozrivé lézie, odošlite pacientov k dermatológovi. Upozornite pacientov na potrebu ochrany pred slnečným žiarením. Títo pacienti nesmú dostávať súbežnú fototerapiu žiarením UV B alebo fotochemoterapiu PUVA. Siponimod je kontraindikovaný u pacientov s aktívnymi malignitami.
 - Ak sa u pacienta vyvinú akékoľvek neočakávané neurologické alebo psychiatrické príznaky/prejavy alebo zrýchlené neurologické zhoršenie, je potrebné okamžite naplánovať úplné telesné a neurologické vyšetrenie a zvážiť MRI.
 - Opatrnosť je potrebná u starších pacientov s viacnásobnými komorbiditami alebo pokročilým ochorením/postihnutím (kvôli možnému zvýšenému riziku, napríklad infekcií, bradyarytmických udalostí počas začatia liečby).
 - Ak sa siponimod vysadí, má sa zvážiť možnosť opakovania vysokej aktivity ochorenia.
 - Poskytnite pacientom príručku pre pacienta/opatrovateľa a tehotenskú informačnú kartu pre ženy vo fertilnom veku.
 - Oboznámte sa s informáciami o predpisovaní lieku Mayzent

Príručka pre pacienta/opatrovateľa:

Príručka pre pacienta/opatrovateľa má obsahovať tieto kľúčové informácie:

- Čo je Mayzent a ako účinkuje.
- Čo je roztrúsená skleróza.
- Pacienti si majú pred začiatkom liečby dôkladne prečítať písomnú informáciu pre používateľa a majú si ju uchovávať pre prípad, že by sa k nej počas liečby chceli vrátiť.
- Dôležitosť hlásenia nežiaducich účinkov.
- Pred začatím liečby sa odoberie vzorka DNA z krvi alebo slín (výter z ústnej dutiny) na stanovenie genotypu CYP2C9, čo pomôže určiť správne dávkovanie siponimodu. V niektorých prípadoch nemusí byť pacient liečený siponimodom pre špecifický genotyp CYP2C9.
- Pacienti musia byť očkovaní proti ovčím kiahňam 1 mesiac pred začiatkom liečby siponimodom, ak pacient nie je chránený proti tomuto vírusu.
- Informáciu o tom, že siponimod sa neodporúča pacientom s ochorením srdca alebo užívajúcim súčasne lieky, o ktorých je známe, že spomaľujú srdcový pulz. Pacienti majú informovať každého lekára, ktorého navštevujú o tom, že sa liečia siponimodom.

- U pacientov s určitými kardiologickými problémami je pred liečbou siponimodom potrebné EKG vyšetrenie. Informáciu o potrebe 6-hodinového pozorovania (vrátane EKG) v zdravotníckom zariadení po prvej dávke siponimodu na 1. deň, ak má pacient problémy so srdcom. Informáciu o tom, že pozorovanie môže byť potrebné predĺžiť aj počas noci, ak sa u pacienta vyskytnú príznaky počas prvých 6 hodín.
- Pacienti musia okamžite nahlásiť príznaky naznačujúce pomalý srdcový pulz (ako sú závraty, vertigo, nauzea alebo palpitácie) po prvej dávke siponimodu a počas titračného obdobia.
- Pred začatím liečby musia pacienti poskytnúť výsledky aktuálneho vyšetrenia kompletného krvného obrazu. Vyšetrenia CBC sa tiež odporúčajú 3 až 4 mesiace po začatí liečby a potom najmenej aspoň raz ročne, a v prípade prejavov infekcie.
- Prejavy a príznaky infekcie počas liečby a až do jedného mesiaca po liečbe siponimodom treba okamžite nahlásiť predpisujúcemu lekárovi, vrátane nasledujúcich:
 - Bolesť hlavy sprevádzaná stuhnutým krkom, citlivosť na svetlo, horúčka, príznaky podobné chrípke, nevoľnosť, vyrážka, pásový opar a/alebo zmätenosť alebo záchvaty (kŕče) (môžu byť príznaky meningitídy a/alebo encefalitídy spôsobenej buď hubovou alebo vírusovou infekciou).
 - Ak si myslíte, že sa vaša SM zhoršuje, alebo ak spozorujete akékoľvek nové príznaky počas a po liečbe Mayzentom, napríklad zmeny nálady alebo správania, novú alebo zhoršujúcu sa slabosť na jednej strane tela, zmeny videnia, zmätenosť, výpadky pamäti alebo ťažkosti s rečou a komunikáciou. Môže ísť o príznaky PML alebo zápalovej reakcie (známej ako imunitný rekonštitučný zápalový syndróm alebo IRIS), ktorá sa môže vyskytnúť po skončení užívania keď sa Mayzent odstráni z tela.
- Pacienti musia okamžite hlásiť akékoľvek príznaky poruchy zraku predpisujúcemu lekárovi počas liečby a do jedného mesiaca po ukončení liečby siponimodom.
- Pacienti musia zavolať lekárovi, ak vynechajú dávku počas prvých 6 dní liečby alebo počas 4 alebo viacerých po sebe nasledujúcich dní po začatí liečby siponimodom. Liečba sa musí znovu začať s novým titračným balíčkom.
- Funkčné testy pečene sa musia vykonať pred začatím liečby a v prípade symptómov naznačujúcich dysfunkciu pečene aj pravidelne počas liečby.
- Pacienti majú hlásiť svojim lekárom akékoľvek neočakávané neurologické alebo psychiatrické prejavy/príznaky (napríklad náhly nástup závažných bolestí hlavy, zmätenosť, záchvaty a zmeny videnia) alebo zrýchlené neurologické zhoršenie.
- Kvôli teratogénnemu potenciálu siponimodu musia ženy vo fertilnom veku:
 - Byť poučené svojim lekárom pred začatím liečby a potom pravidelne o závažných rizikách siponimodu pre plod a o kontraindikácii u tehotných žien a žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, prostredníctvom tehotenskej informačnej karty.
 - Pred začatím liečby siponimodom mať negatívny tehotenský test, ktorý by sa mal opakovať vo vhodných intervaloch.
 - Používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 10 dní po ukončení liečby, aby sa predišlo otehotneniu z dôvodu možného rizika poškodenia nenarodeného dieťaťa.
 - Bezodkladne nahlásiť predpisujúcemu lekárovi akúkoľvek (plánovanú či neplánovanú) graviditu počas liečby a do 10 dní po ukončení liečby siponimodom.
- Pacienti musia byť počas liečby siponimodom informovaní o riziku zhubných kožných nádorov a potrebe kožných vyšetrení na začiatku liečby a aj potom. Pacienti sa majú vyvarovať priamemu slnečnému žiareniu bez ochrany. Pacienti tiež nemajú dostávať súbežnú fototerapiu s UV-B žiarením alebo fotochemoterapiu PUVA. Pacienti majú okamžite informovať svojho lekára, ak spozorujú akékoľvek kožné uzlíky (napr. lesklé, perleťové uzlíky), škvrny alebo otvorené vrede, ktoré sa nehoja do niekoľkých týždňov. Príznaky rakoviny kože môžu zahŕňať abnormálny rast alebo zmeny kožného tkaniva (napr. nezvyčajné materské znamienka) so zmenami farby, tvaru alebo veľkosti v priebehu času.
- Po ukončení liečby Mayzentom majú pacienti okamžite informovať svojho lekára, ak sa príznaky choroby zhoršujú (napr. slabosť alebo zmeny zraku) alebo ak si všimnú akékoľvek nové príznaky.

- Kontaktné údaje lekára predpisujúceho siponimod.

Tehotenská informačná karta pre ženy vo fertilnom veku:

Špecifická tehotenská príručka pre pacienta má obsahovať tieto kľúčové informácie:

- Siponimod je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.
- Pacienti budú poučení svojim lekárom pre začatím liečby siponimodom a pravidelne počas liečby o možnom riziku pre plod a o krokoch pre zníženie rizika.
- Pacienti budú informovaní svojim lekárom o potrebe účinnej antikoncepcie počas liečby a 10 dní po ukončení liečby.
- Pred začatím liečby sa musí vykonať tehotenský test a lekár musí potvrdiť negatívne výsledky. Musí sa opakovať vo vhodných intervaloch.
- Počas liečby siponimodom musia pacienti používať účinnú antikoncepciu.
- Počas liečby nesmú ženy otehotnieť. Ak žena otehotnie alebo chce otehotnieť, siponimod sa musí vysadiť. Účinná antikoncepcia sa má zachovať najmenej 10 dní po ukončení liečby siponimodom.
- Pacientka musí ihneď informovať svojho lekára ak si myslí, že je tehotná. Lekári poskytnú poradenstvo v prípade tehotenstva a vyhodnotenie výsledku akéhokoľvek tehotenstva.
- Ak sa po zastavení liečby siponimodom zhorší roztrúsená skleróza, pacienti o tom musia ihneď informovať svojho lekára.
- Ženám vystaveným siponimodu počas tehotenstva sa odporúča, aby sa zapojili do tehotenského programu (PRegnancy Intensive Monitoring, PRIM), ktorý monitoruje výsledky tehotenstva.
- Ak počas liečby alebo do 10 dní po ukončení liečby siponimodom dôjde k otehotneniu, má sa to okamžite oznámiť lekárovi alebo spoločnosti Novartis telefonicky [vložiť miestne telefónne číslo] alebo pri osobnej návšteve [vložiť link], bez ohľadu na pozorované nežiaduce účinky.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety
siponimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 0,25 mg siponimodu (ako siponimod fumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sójový lecitín. Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Titračné balenie
12 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

Titračné balenie po 12 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Mayzent 0,25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO OBSAHUJÚCE BLISTER (titračné balenie s 12 filmom obalenými tabletami po 0,25 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety
siponimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 0,25 mg siponimodu (ako siponimod fumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sójový lecitín. Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Titračné balenie
12 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorné použitie

Tabletu/tablety užívajte každý deň v rovnakom čase.

Začiatok

1. deň
2. deň
3. deň
4. deň
5. deň

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1414/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE (balenia s 84 a 120 filmom obalenými tabletami po 0,25 mg

1. NÁZOV LIEKU

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety
siponimod

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Mayzent 1 mg filmom obalené tablety
siponimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 1 mg siponimodu (ako siponimod fumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sójový lecitín. Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1414/007

28 filmom obalených tabliet

EU/1/19/1414/008

98 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Mayzent 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Mayzent 1 mg filmom obalené tablety
siponimod

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne
Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Mayzent 2 mg filmom obalené tablety
siponimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2 mg siponimodu (ako siponimod fumarát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sójový lecitín. Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

28 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Mayzent 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
--

1. NÁZOV LIEKU

Mayzent 2 mg filmom obalené tablety
siponimod

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OTHER

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne
Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety Mayzent 1 mg filmom obalené tablety Mayzent 2 mg filmom obalené tablety siponimod

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Mayzent a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mayzent
3. Ako užívať Mayzent
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Mayzent
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Mayzent a na čo sa používa

Čo je Mayzent

Mayzent obsahuje liečivo siponimod. Siponimod patrí do skupiny liečiv označovaných ako modulatory receptorov sfingozín-1-fosfátu (S1P).

Na čo sa Mayzent používa

Mayzent sa používa na liečbu dospelých so sekundárne progresívnou roztrúsenou sklerózou (SPMS) s aktívnym ochorením. Aktívne ochorenie v SPMS je vtedy, keď stále dochádza k relapsom alebo keď výsledky MRI (magnetická rezonancia) vykazujú prejavy zápalu.

Ako účinkuje Mayzent

Mayzent pomáha chrániť centrálny nervový systém (CNS) pred atakmi vlastného imunitného systému tela. Dosahuje sa to:

- znížením schopnosti niektorých bielych krviniek (nazývaných lymfocyty) pohybovať sa voľne v tele, ako aj
- bránením vstupu týchto buniek do mozgu a miechy.

Obmedzuje sa tak poškodenie nervov spôsobené SPMS, čím Mayzent pomáha spomaľovať účinky aktivity choroby (napríklad zhoršenie zneschopnenia, poškodenie mozgu a relapsy).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mayzent

Neužívajte Mayzent

- ak ste alergický na siponimod, arašidy, sóju alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte syndróm imunitnej nedostatočnosti.
- ak ste niekedy mali progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu alebo kryptokokovú meningitídu.
- ak máte aktívne nádorové ochorenie.

- ak máte vážne problémy s pečeňou.
- ak ste za posledných 6 mesiacov mali srdcový infarkt, nestabilnú srdcovú angínu, mozgovú príhodu alebo niektorý typ zlyhávania srdca.
- ak máte niektorý z typov nepravidelného alebo neobvyklého srdcového tepu (arytmiiu) a nemáte kardiostimulátor.
- ak vyšetrenia krvi ukážu, že vaše telo nedokáže dobre rozložiť tento liek, nesmiete ho užívať (pozri ďalej časť „Vyšetrenia krvi pred liečbou a počas nej“).
- ak ste tehotná alebo by ste mohli byť tehotná a nepoužívate účinnú antikoncepciu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Mayzent, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte infekciu alebo ak váš imunitný systém nefunguje správne (napríklad pre chorobu alebo lieky, ktoré tlmia imunitný systém; pozri aj „Iné lieky a Mayzent“).
- ak ste nikdy nemali ovčie kiahne a neboli ste proti nim očkovaný. Môže byť u vás väčšie riziko komplikácií, ak sa u vás vyskytnú ovčie kiahne počas liečby Mayzentom. Váš lekár vás možno bude chcieť zaočkovať proti ovčím kiahňam skôr, ako sa začne vaša liečba.
- ak sa plánujete dať preventívne zaočkovať. Váš lekár vám v tom poradí (pozri „Iné lieky a Mayzent“).
- ak ste niekedy mali, alebo ak máte poruchy videnia (najmä ochorenie nazvané makulárny edém), alebo infekciu alebo zápal oka (uveitídu). Váš lekár možno bude chcieť, aby vám pred začatím liečby a pravidelne počas liečby vyšetřili zrak. Mayzent môže spôsobiť opuch makuly (časti oka, ktorá umožňuje vidieť tvary, farby a detaily), označovaný ako makulárny edém. Pravdepodobnosť, že sa u vás vyvinie makulárny edém, je vyššia, ak ste ho mali už predtým alebo ak ste niekedy mali uveitídu (zápal oka).
- ak máte cukrovku. Pravdepodobnosť vzniku makulárneho edému (pozri vyššie) je väčšia u pacientov s cukrovkou.
- ak ste niekedy mali niektoré z nasledujúcich ochorení (aj keď dostávate príslušnú liečbu): závažnú chorobu srdca, nepravidelný alebo neobvyklý tep srdca (arytmiiu), mŕtvicu alebo inú chorobu postihujúcu krvné cievy v mozgu, pomalý tep srdca, mdloby, poruchy srdcového rytmu (naznačujú ich abnormálne výsledky EKG).
- ak máte počas spánku vážne problémy s dýchaním (spánková apnoe).
- ak máte vysoký krvný tlak, ktorý nie je možné kontrolovať liekmi. Váš krvný tlak bude potrebné pravidelne kontrolovať.
- ak ste niekedy mali ťažkosti s pečeňou. Váš lekár pred predpísaním Mayzentu možno bude chcieť urobiť krvné testy, aby vyšetřil funkciu vašej pečene.
- ak by ste mohli otehotnieť, pretože siponimod, ak sa používa v období tehotenstva, môže poškodiť nenarodené dieťa. Pred začiatkom liečby vám lekár vysvetlí riziko a požiada vás o vykonie tehotenského testu, aby sa ubezpečil, že nie ste tehotná. Počas liečby a ešte minimálne 10 dní po ukončení liečby musíte používať účinnú antikoncepciu (pozri „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi **predtým**, ako užijete Mayzent.

Počas užívania Mayzentu sledujte nasledujúce príznaky

Ak sa u vás počas užívania Mayzentu vyskytne čokoľvek z uvedeného nižšie, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi**, pretože to môže byť závažné:

- ak máte infekciu. Mayzent znižuje počet bielych krviniek v krvi. Biele krvinky bojujú proti infekcii, takže infekcie môžete dostať ľahšie počas užívania Mayzentu (a 3 až 4 týždne od ukončenia jeho užívania). Infekcie môžu byť závažné a dokonca môžu ohrozovať život.
- ak si myslíte, že sa vaša roztrúsená skleróza (SM) zhoršuje alebo ak si všimnete akékoľvek nové alebo neobvyklé príznaky. Zriedkavá infekcia mozgu nazvaná progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) môže vyvolať príznaky podobné SPMS. Môže sa vyskytnúť u pacientov užívajúcich lieky ako Mayzent a iné lieky používané na liečbu SM. Ak sa potvrdí PML, váš lekár ukončí liečbu Mayzentom. Niektorí ľudia dostanú reakciu, až keď sa Mayzent odstráni z tela. Táto reakcia (známa ako imunitný rekonštitučný zápalový syndróm alebo IRIS) môže viesť k zhoršeniu vášho stavu vrátane zhoršenia funkcie mozgu.

- ak máte horúčku, cítite sa, akoby ste mali chrípku, alebo máte bolesti hlavy spoločne s meravením šije, citlivosťou na svetlo, nutkaním na vracanie alebo zmätenosťou. Môžu to byť príznaky zápalu mozgových blán (meningitídy) a/alebo encefalitídy vyvolaných vírusovou alebo hubovou infekciou (ako napr. kryptokoková meningitída).
- ak máte zmenené videnie, napríklad ak stred vášho zorného poľa začne byť neostrý alebo v ňom sú tieň, v strede zorného poľa vznikne slepá škvrna alebo máte problémy vidieť farby alebo jemné detaily. Môžu to byť príznaky makulárneho edému. Nemusíte si všimnúť žiadne príznaky včasných štádií makulárneho edému, ktorý môže mať niektoré zrakové príznaky rovnaké ako atak SM (zápal očného nervu). Váš lekár možno bude chcieť, aby vám vyšetrili zrak 3 alebo 4 mesiace po začatí liečby a možno opäť neskôr. Ak sa potvrdí makulárny edém, váš lekár možno bude od vás chcieť, aby ste ukončili liečbu Mayzentom.
- ak máte príznaky ako náhly nástup silnej bolesti hlavy, zmätenosť, záchvaty kŕčov a zmeny videnia. Môžu to byť príznaky choroby označovanej ako syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES).
- ak máte príznaky ako nevysvetliteľné nutkanie na vracanie, vracanie, bolesť brucha, únava, zožltnutie kože alebo očných bielok alebo neobvykle tmavý moč. Môžu to byť príznaky ťažkostí s pečeňou.
- ak spozorujete akékoľvek kožné uzlíky (napr. lesklé, perleťové uzlíky), škvrny alebo otvorené vredy, ktoré sa nehoja do niekoľkých týždňov.

Pomalý tep srdca (bradykardia) a nepravidelný srdcový rytmus

Počas prvých dní liečby Mayzent môže vyvolať spomalenie tepu srdca (bradykardiu). Nemusíte pociťovať nič, alebo môžete mať závraty alebo sa cítiť unavený. Na začiatku liečby Mayzent môže tiež spôsobiť nepravidelnosť srdcového rytmu. Ak niečo naznačuje, že u vás môže byť vyššie riziko týchto účinkov, lekár sa môže rozhodnúť, že vás na začiatku liečby bude dôkladnejšie sledovať, pošle vás najprv na vyšetrenie k odborníkovi na choroby srdca (kardiológovi), alebo sa rozhodne, že sa vám Mayzent nebude podávať.

Vyšetrenia pred liečbou a počas nej

Rýchlosť, akou sa tento liek rozkladá v tele (metabolizuje), sa u jednotlivých pacientov líši, preto rôzni ľudia potrebujú rôzne dávky. Pred začatím liečby vám lekár urobí test z krvi alebo slín, aby určil, ktorá dávka je pre vás najlepšia. V zriedkavých prípadoch môže výsledok testu ukázať, že nemáte užívať Mayzent.

• Krvný obraz

Požadovaným účinkom liečby Mayzentom je zníženie množstva bielych krviniek vo vašej krvi. Zvyčajne sa to vráti do normálu v priebehu 3 až 4 týždňov od ukončenia liečby. Ak potrebujete podstúpiť akékoľvek krvné testy, povedzte lekárovi, že užívate Mayzent. V opačnom prípade nemusí lekár pochopiť výsledky vyšetrenia a pri určitých typoch vyšetrení krvi môže byť potrebné, aby váš lekár odobral viac krvi ako zvyčajne.

Skôr ako začnete užívať Mayzent, váš lekár potvrdí, či máte dostatok bielych krviniek a možno bude chcieť pravidelne opakovať kontrolu. V prípade, že nemáte dostatok bielych krviniek, váš lekár bude musieť prerušiť alebo znížiť vašu dávku Mayzentu.

Pred začatím liečby vám tiež vyšetria krv, aby sa zistilo, ako dobre pracuje vaša pečeň.

Vystavenie sa slnku a ochrana pred slnkom

Mayzent oslabuje váš imunitný systém, čo môže zvýšiť riziko vzniku rakoviny kože. Obmedzujte vystavenie sa slnku a UV žiareniu:

- nosením vhodného ochranného odevu.
- pravidelným používaním opaľovacieho krému s vysokým stupňom ochrany pred UV žiarením.

Rakovina kože

U pacientov s SM liečených Mayzentom boli hlásené prípady rakoviny kože. Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak spozorujete akékoľvek kožné uzlíky (napr. lesklé perleťové uzlíky), škvrny alebo otvorené vrede, ktoré sa nehoja do niekoľkých týždňov. Príznaky rakoviny kože môžu zahŕňať abnormálny rast alebo zmeny kožného tkaniva (napr. nezvyčajné materské znamienka) so zmenami farby, tvaru alebo veľkosti v priebehu času. Pred začatím liečby Mayzentom je potrebné vykonať kožné vyšetrenie, aby sa zistilo, či máte nejaké kožné uzliny. Váš lekár bude aj počas liečby Mayzentom pravidelne vykonávať kožné vyšetrenia. Ak sa u vás vyskytnú problémy s pokožkou, váš lekár vás môže odoslať k dermatológovi, ktorý po konzultácii môže rozhodnúť, že je dôležité, aby ste boli pravidelne vyšetrovaní.

Zhoršenie SM po ukončení liečby Mayzentom

Neprestaňte užívať Mayzent ani nemeňte vašu dávku bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom.

Ak si myslíte, že sa po ukončení liečby Mayzentom vaša SM zhoršuje, ihneď o tom informujte svojho lekára (pozri „Ak prestanete užívať Mayzent“ v časti 3).

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

U starších pacientov nie sú s Mayzentom žiadne skúsenosti. Ak máte akékoľvek pochybnosti, poraďte sa s lekárom.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože sa u tejto vekovej skupiny ešte neskúšal.

Iné lieky a Mayzent

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov alebo ak dostávate liečbu uvedenú ďalej, určite o tom povedzte svojmu lekárovi:

- lieky proti nepravidelnému srdcovému rytmu, napríklad amiodarón, prokainamid, chinidín alebo sotalol. Lekár sa môže rozhodnúť, že vám nepredpíše Mayzent, pretože by to mohlo zosilniť účinok na nepravidelný srdcový rytmus.
- lieky, ktoré spomaľujú tep srdca, napríklad diltiazem alebo verapamil (patria do skupiny liekov označovaných ako blokátory kalciových kanálov), digoxín alebo ivabradín. Lekár vás môže poslať na vyšetrenie k odborníkovi na choroby srdca kvôli novej zmene liekov, ktoré užívate, pretože Mayzent môže spomaliť srdcový tep v prvých dňoch liečby. Ak užívate betablokátor, napríklad atenolol alebo propranolol, lekár vás možno požiada, aby ste dočasne prerušili liečbu betablokátorom dovtedy, kým začnete užívať plnú dennú dávku Mayzentu.
- lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, napríklad chemoterapeutiká, imunosupresíva alebo iné lieky na liečbu SM. Lekár vás možno požiada, aby ste ukončili ich užívanie, aby sa zabránilo zvýšenému účinku na imunitný systém.
- vakcíny. Ak potrebujete preventívne očkovanie, najprv sa poraďte so svojím lekárom. Počas liečby Mayzentom a 4 týždne po jej skončení nemáte dostať určité druhy očkovacích látok (označované ako oslabené živé vakcíny), pretože by mohli vyvolať infekciu, ktorej mali zabrániť (pozri časť 2).
- predpokladá sa, že silné inhibítory CYP2C9 zvyšujú hladiny Mayzentu v krvi a neodporúča sa ich užívanie v kombinácii s Mayzentom. Lekár vám v tejto záležitosti poradí.
- karbamazepín a niektoré ďalšie lieky môžu znížiť hladiny Mayzentu v krvi a môžu tak brániť jeho správne účinku. Lekár vám poradí.
- modafinil a niektoré ďalšie lieky môžu znížiť hladiny Mayzentu v krvi niektorých pacientov a môžu tak brániť jeho správne účinku. Lekár vám povie, či sa vás to týka.
- fototerapia UV žiarením alebo fotochemoterapia PUVA. Liečba UV žiarením počas užívania Mayzentu môže zvýšiť riziko vzniku rakoviny kože.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nepoužívajte Mayzent v období tehotenstva, ak sa snažíte otehotnieť alebo ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť a nepoužívate účinnú antikoncepciu. Ak sa Mayzent používa počas tehotenstva, existuje riziko poškodenia nenarodeného dieťaťa. Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, bude vás lekár informovať o tomto riziku predtým, ako začnete liečbu Mayzentom a požiada vás o vykonanie tehotenského testu, aby sa ubezpečil, že nie ste tehotná. Počas užívania Mayzentu a najmenej 10 dní po jeho ukončení musíte používať účinnú antikoncepciu, aby ste zabránili otehotneniu. Poradte sa so svojím lekárom o spoľahlivých metódach antikoncepcie.

Ak otehotníte počas užívania Mayzentu, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Váš lekár sa rozhodne ukončiť liečbu (pozri „Ak prestanete užívať Mayzent“ v časti 3). Vykoná sa aj špecializované prenatálne pozorovanie.

Počas užívania Mayzentu nemáte dojčiť. Mayzent môže prechádzať do materského mlieka a u dieťaťa hrozia závažné vedľajšie účinky.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Váš lekár vám povie, či vám choroba dovoľuje bezpečne viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nepredpokladá sa, že by Mayzent mal vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, keď budete užívať vašu obvyklú liečebnú dávku. Na začiatku liečby môžete príležitostne pociťť závraty. V prvý deň liečby Mayzentom preto nesmiete viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecitín

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, neužívajte tento liek.

3. Ako užívať Mayzent

Na liečbu Mayzentom bude dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou SM.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Koľko Mayzentu užívať

Začiatok liečby

Dostanete titračné balenie, v ktorom sa vaša dávka bude postupne zvyšovať počas 5 dní. Dodržujte pokyny na obale (pozri tiež tabuľku „Titračné balenie“).

Účelom titračnej fázy je znížiť riziko vedľajších účinkov na srdce na začiatku liečby. Lekár vás môže dôkladne sledovať na začiatku liečby, ak je u vás riziko spomalenia tepu srdca alebo nepravidelného srdcového rytmu.

Titračné balenie

Deň	Dávka	Počet tabliet Mayzentu 0,25 mg, ktoré sa majú užiť
1. deň	0,25 mg	1 tableta
2. deň	0,25 mg	1 tableta
3. deň	0,5 mg	2 tablety
4. deň	0,75 mg	3 tablety
5. deň	1,25 mg	5 tabliet

Na 6. deň prejdete na svoju obvyklú liečebnú dávku.

Počas prvých 6 dní liečby sa odporúča užívať tablety ráno s jedlom alebo bez jedla.

Liečebná dávka

Odporúčaná dávka je 2 mg raz denne (jedna tableta Mayzentu 2 mg) s jedlom alebo bez jedla.

Lekár vám možno predpíše len užívanie dávky 1 mg raz denne (jedna tableta Mayzentu 1 mg alebo štyri tablety Mayzentu 0,25 mg), ak krvný test pred začatím liečby ukázal, že vaše telo rozkladá Mayzent pomaly (pozri „Vyšetrenia pred liečbou a počas nej“). Ak sa vás to týka, berte na vedomie, že napriek tomu je pre vás bezpečné užiť 5 tabliet po 0,25 mg na 5. deň titračného obdobia tak, ako je uvedené vyššie.

Mayzent je určený na vnútorné použitie. Zapite tabletu vodou.

Ak užijete viac Mayzentu, ako máte

Ak ste užili príliš veľa tabliet Mayzentu alebo ak ste omylom užili vašu prvú tabletu z balenia s liečebnými dávkami namiesto titračného balenia, ihneď zatelefonujte svojmu lekárovi. Lekár možno rozhodne, že vás bude sledovať.

Ak zabudnete užiť Mayzent

Ak ste počas prvých 6 dní liečby zabudli v jeden deň užiť svoju dávku, zatelefonujte svojmu lekárovi predtým, ako užijete ďalšiu dávku. Lekár vám bude musieť predpísať nové titračné balenie. Budete musieť opäť začať liečbu prvým dňom.

Ak vynecháte dávku v období užívania pravidelnej liečebnej dávky (počínajúc 7. dňom), užite ju hneď, keď si spomeniete. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste predtým zabudli a pokračujte v obvyklej liečbe. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete užívať Mayzent počas 4 alebo viacerých dní po sebe, zatelefonujte svojmu lekárovi skôr, ako užijete ďalšiu dávku. Lekár vám bude musieť predpísať nové titračné balenie a vy budete musieť opäť začať liečbu prvým dňom.

Ak prestanete užívať Mayzent

Neprerušte užívanie Mayzentu a nemeňte si dávku bez toho, aby ste sa o tom vopred porozprávali so svojím lekárom.

Mayzent zostane vo vašom tele až 10 dní po ukončení jeho užívania. Počet bielych krviniek (lymfocytov) môže zostať nízky počas 3 až 4 týždňov po skončení užívania Mayzentu. Vedľajšie účinky popísané v tejto písomnej informácii sa v tomto období môžu stále vyskytovať (pozri „Možné vedľajšie účinky“ v časti 4).

Ak musíte znovu začať liečbu Mayzentom po viac ako 4 dňoch od ukončenia jeho užívania, lekár vám predpíše nové titračné balenie a vy budete musieť opäť začať liečbu prvým dňom.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že sa vaša SM po skončení liečby Mayzentom zhoršuje.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- vyrážky s malými pľuzgiermi naplnenými tekutinou, ktoré sa objavia na sčervenej koži (príznaky vírusovej infekcie nazvanej herpes zoster, ktorá môže byť závažná)
- typ rakoviny kože nazývaný bazocelulárny karcinóm (BCC), ktorý sa často javí ako perleťový uzol, aj keď môže mať aj iné formy.
- horúčka, bolesť hrdla a/alebo vredy v ústach spôsobené infekciou (lymfopénia)
- kŕče, záchvaty
- poruchy videnia, napríklad tieň alebo slepá škvrna v strede zorného poľa, rozmazané videnie, ťažkosti s videním farieb alebo detailov (príznaky makulárneho edému, čo je opuch v makulárnej oblasti sietnice v zadnej časti oka)
- nepravidelný srdcový rytmus (átrieventrikulárna blokáda)
- pomalý tep srdca (bradykardia)

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- druh rakoviny kože nazývaný skvamocelulárny karcinóm kože, ktorý sa môže prejaviť ako pevný červený uzlík, rana s chrastou alebo nová rana na existujúcej jazve.
- druh rakoviny kože nazývaný malígný melanóm, ktorý sa zvyčajne vyvinie z neobvyklého znamienka. Možné príznaky melanómu zahŕňajú znamienka, ktoré môžu meniť veľkosť, tvar, vyvýšenie alebo farbu; alebo nové znamienka. Znamienka môžu svrbieť, krváčať alebo vytvárať vredy.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

- infekcia mozgu nazývaná progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Príznaky PML môžu byť podobné príznakom SM ako slabosť alebo zmeny videnia, strata pamäti, ťažkosti s myslením alebo chôdzou.
- zápalové ochorenie po ukončení liečby Mayzentom (známe ako imunitný rekonštitučný zápalový syndróm alebo IRIS).

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- kryptokokové infekcie (druh hubovej infekcie) alebo vírusové infekcie (spôsobené herpes vírusom alebo vírusom varicella zoster), vrátane zápalu mozgových blán a/alebo encefalitídy s príznakmi ako bolesť hlavy spoločne s meravením šije, citlivosťou na svetlo, nutkaním na vracanie alebo zmätenosťou.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Iné vedľajšie účinky

Ďalšie vedľajšie účinky sú uvedené nižšie. Ak ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov začne byť závažný, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- bolesť hlavy
- vysoký tlak krvi (hypertenzia), niekedy s príznakmi ako bolesť hlavy a závraty
- výsledky krvných testov, ktoré ukazujú zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- nové materské znamienka
- závraty
- neovládateľné chvenie tela (tremor)
- hnačka
- nutkanie na vracanie (nauzea)
- bolesť v rukách alebo nohách
- opuch rúk, členkov, predkolení alebo chodidiel (periférny edém)
- slabosť (asténia)

- výsledky testu funkcie pľúc, ktoré ukazujú pokles funkcie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Mayzent

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli/blistrovej fólii po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že balenie je poškodené alebo vykazuje známky nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Mayzent obsahuje

- Liečivo je siponimod.

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety

- Každá tableta obsahuje 0,25 mg siponimodu (ako siponimod fumarát).
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecitín“), mikrokryštalická celulóza, krospovidón, glyceroldibehenát, bezvodý koloidný oxid kremičitý.
Obal tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), mastenec, sójový lecitín (pozri časť 2 „Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecitín“), xantánová guma.

Mayzent 1 mg filmom obalené tablety

- Každá tableta obsahuje 1 mg siponimodu (ako siponimod fumarát).
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecitín“), mikrokryštalická celulóza, krospovidón, glyceroldibehenát, bezvodý koloidný oxid kremičitý.
Obal tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), mastenec, sójový lecitín (pozri časť 2 „Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecitín“), xantánová guma.

Mayzent 2 mg filmom obalené tablety

- Každá tableta obsahuje 2 mg siponimodu (ako siponimod fumarát).
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecitín“), mikrokryštalická celulóza, krospovidón, glyceroldibehenát, bezvodý koloidný oxid kremičitý.
Obal tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), mastenec, sójový lecitín (pozri časť 2 „Mayzent obsahuje laktózu a sójový lecitín“), xantánová guma.

Ako vyzerá Mayzent a obsah balenia

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety sú svetločervené, okrúhle filmom obalené tablety s logom spoločnosti na jednej strane a označením „T“ na druhej strane.

Mayzent 1 mg filmom obalené tablety sú fialovobiele, okrúhle filmom obalené tablety s logom spoločnosti na jednej strane a označením „L“ na druhej strane.

Mayzent 2 mg filmom obalené tablety sú svetložlté, okrúhle filmom obalené tablety s logom spoločnosti na jednej strane a označením „II“ na druhej strane.

Mayzent 0,25 mg filmom obalené tablety sú dostupné v nasledujúcich veľkostiach balenia:

- titračné balenie ako puzdro obsahujúce 12 tabliet a
- balenia obsahujúce 84 alebo 120 tabliet

Mayzent 1 mg filmom obalené tablety sú dostupné v baleniach obsahujúcich 28 alebo 98 tabliet.

Mayzent 2 mg filmom obalené tablety sú dostupné v baleniach obsahujúcich 14, 28 alebo 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Τάτο πísomnά infοmάcia bola naposledy aktualizovaná v

Δάλšie zdroje infοmácií

Podrobné infοmácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Eurόpskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.