

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete
Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete
Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje siponimodijev fumarat v količini, ki ustreza 0,25 mg siponimoda.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 59,1 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,092 mg sojinega lecitina.

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje siponimodijev fumarat v količini, ki ustreza 1 mg siponimoda.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 58,3 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,092 mg sojinega lecitina.

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje siponimodijev fumarat v količini, ki ustreza 2 mg siponimoda.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 57,3 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,092 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete

Bledo rdeča okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, premera približno 6,1 mm, z logotipom družbe na eni strani in oznako "T" na drugi.

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete

Vijolično bela okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, premera približno 6,1 mm, z logotipom družbe na eni strani in oznako "L" na drugi.

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumena okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, premera približno 6,1 mm, z logotipom družbe na eni strani in oznako "II" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mayzent je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo (SPMS), ki imajo aktivno bolezen, kar se kaže kot zagoni ali znaki vnetne aktivnosti na slikovnih posnetkih (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s siponimodom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

Pred začetkom zdravljenja je treba pri bolnikih določiti genotip CYP2C9 za ugotavljanje statusa presnavljanja z encimom CYP2C9 (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Pri bolnikih z genotipom CYP2C9*3*3 se ne sme uporabljati siponimoda (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Odmerjanje

Začetek zdravljenja

Zdravljenje je treba začeti s titracijskim pakiranjem, ki zadostuje za 5 dni zdravljenja. Zdravljenje se začne z odmerkom 0,25 mg enkrat na dan, kar bolnik vzame 1. in 2. dan, in nadaljuje z enkrat dnevnimi odmerki 0,5 mg 3. dan, 0,75 mg 4. dan in 1,25 mg 5. dan, s čimer bolnik doseže predpisani vzdrževalni odmerek siponimoda z začetkom 6. dan (glejte preglednico 1).

V prvih 6 dneh uvajanja zdravljenja je priporočeni dnevni odmerek treba vzeti enkrat na dan, in sicer zjutraj, skupaj s hrano ali brez nje.

Preglednica 1 Režim titracije za doseganje vzdrževalnega odmerka

Titracija	Titracijski odmerek	Režim titriranja	Odmerek
1. dan	0,25 mg	1 x 0,25 mg	TITRACIJSKI
2. dan	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
3. dan	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
4. dan	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
5. dan	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
6. dan	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	VZDRŽEVALNI
¹ Pri bolnikih z genotipom CYP2C9*2*3 ali *1*3 je priporočeni vzdrževalni odmerek 1 mg enkrat na dan (1 x 1 mg ali 4 x 0,25 mg) (glejte zgoraj in poglavji 4.4 in 5.2). Dodatna izpostavljenost zaradi za 0,25 mg večjega odmerka na 5. dan ne ogroža bolnikove varnosti.			

Vzdrževalno zdravljenje

Pri bolnikih z genotipom CYP2C9*2*3 ali *1*3 je priporočeni vzdrževalni odmerek 1 mg (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih s katerim koli drugim genotipom CYP2C9 je priporočeni vzdrževalni odmerek siponimoda 2 mg.

Zdravilo Mayzent se jemlje enkrat na dan.

En ali več izpuščenih odmerkov v času uvajanja zdravljenja

Če v prvih 6 dneh zdravljenja bolnik en ali več dni izpusti titracijski odmerek, mora zdravljenje začeti od začetka z novim titracijskim pakiranjem.

Izpuščeni odmerki po 6. dnevu

Če bolnik izpusti odmerek, naj naslednji predpisani odmerek vzame po razporedu in naj naslednjič ne vzame dvojnega odmerka.

Ponovna uvedba zdravljenja po prekinitvi vzdrževalnega zdravljenja

Če bolnik prekine vzdrževalno zdravljenje tako, da izpusti 4 ali več zaporednih dnevnih odmerkov, mora zdravljenje s siponimodom ponovno začeti od začetka z novim titracijskim pakiranjem.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Uporabe siponimoda niso proučevali pri bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več. V klinične študije so bili vključeni bolniki, ki so bili stari do 61 let. Pri starostnikih je pri uporabi siponimoda potrebna previdnost zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Na osnovi rezultatov študij klinične farmakologije pri bolnikih z okvaro ledvic posebno prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) siponimoda ne smejo uporabljati (glejte poglavje 4.3). Čeprav pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter posebno prilagajanje odmerkov ni potrebno, je pri teh bolnikih potrebna previdnost pri uvajanju zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost siponimoda pri otrocih in mladostnikih, starih 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba. Siponimod se jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Filmsko obložene tablete je treba zaužiti cele, skupaj z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sindrom imunske pomanjkljivosti.
- Anamneza progresivne multifokalne levkoencefalopatije ali kriptokoknega meningitisa.
- Aktivna maligna bolezen.
- Huda okvara jeter (Child-Pugh stopnje C).
- Bolniki, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih miokardni infarkt, nestabilno angino pectoris, možgansko kap oziroma prehodni ishemični napad (tranzitorno ishemično atako - TIA), dekompenzirano popuščanje srca (zaradi katerega je potrebno bolnišnično zdravljenje) ali srčno popuščanje stopnje III/IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (New York Heart Association - NYHA) (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki z anamnezo atrioventrikularnega bloka druge stopnje tipa Mobitz II, atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, sinuatrialnega bloka ali bolezni sinusnega vozla, če nimajo srčnega spodbujevalnika (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki, ki imajo homozigotni genotip CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (slabi presnavljalci).
- V času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okužbe

Tveganje za okužbe

Bistven farmakodinamičen učinek siponimoda je od odmerka odvisno znižanje števila perifernih limfocitov na 20-30 % izhodiščne vrednosti. Do tega pride zaradi reverzibilne sekvestracije limfocitov v limfatičnem tkivu (glejte poglavje 5.1).

Zaradi učinkov siponimoda na imunski sistem lahko pride do povečanega tveganja za okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja je treba pridobiti nedaven (kar pomeni iz obdobja zadnjih 6 mesecev oziroma po prekinitev predhodnega zdravljenja) izvid hemograma (kompletne krvne slike). Hemogram je priporočeno pregledati 3 do 4 mesece po začetku zdravljenja in nato najmanj enkrat na leto ter v primeru znakov okužbe. Če je pri bolniku potrjeno absolutno število limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$, mu je treba znižati odmerek na 1 mg, ker so v kliničnih študijah bolnikom z absolutnim številom limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$ odmerek siponimoda znižali. Če je absolutno število limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$ potrjeno pri bolniku, ki že prejema siponimod v odmerku 1 mg, je treba zdravljenje s siponimodom prekiniti, dokler število limfocitov ne doseže $0,6 \times 10^9/l$, ko je mogoče razmisliti o ponovni uvedbi siponimoda.

Pri bolnikih z aktivno hudo okužbo je treba začetek zdravljenja odložiti do ozdravitve. Rezidualni farmakodinamični učinki zdravila, kot je učinek zniževanja števila perifernih limfocitov, lahko vztrajajo še 3 do 4 tedne po prekinitev zdravljenja, zato je v tem obdobju še vedno treba pozorno spremljati bolnike glede morebitnih okužb (glejte spodaj poglavje "Prekinitev zdravljenja s siponimodom").

Bolnikom je treba naročiti, naj takoj obvestijo svojega zdravnika, če opazijo simptome okužbe. Pri bolnikih s simptomi okužbe v času zdravljenja so potrebni učinkoviti diagnostični in terapevtski ukrepi. Če pride do resne okužbe, je treba razmisliti o začasni prekinitev zdravljenja s siponimodom.

Pri uporabi siponimoda so poročali o primerih kriptokoknega meningitisa. Pri bolnikih s simptomi in znaki, ki kažejo na kriptokokni meningitis, je treba takoj izvesti diagnostično obravnavo. Zdravljenje s siponimodom je treba prekiniti, dokler ni izključena možnost, da gre za kriptokokni meningitis. V primeru postavljene diagnoze kriptokoknega meningitisa je treba uvesti ustrezno zdravljenje.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Pri uporabi siponimoda so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo biti pozorni na klinične simptome in izvide magnetnoresonančnega (MR) slikanja, ki bi lahko kazali na PML. Če obstaja sum na PML, je treba pri bolniku zdravljenje s siponimodom prekiniti do izključitve možnosti, da gre za PML. Če je PML potrjena, je treba zdravljenje s siponimodom prekiniti.

Pri bolnikih, ki so prejeli modulatorje receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P), vključno s siponimodom, pri katerih je prišlo do PML, zaradi katere so prekinili zdravljenje, so poročali o vnetnem sindromu imunske obnove (IRIS - Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome). Sindrom IRIS se kaže kot klinično poslabšanje bolnikovega stanja, ki je lahko hitro in privede do resnih nevroloških zapletov ali smrti ter je pogosto povezano z značilnimi spremembami na MR posnetkih. Običajno se pri bolnikih s PML sindrom IRIS razvije v nekaj tednih do nekaj mesecih po prenehanju uporabe modulatorja receptorja za S1P. Poskrbeti je treba za spremljanje bolnika glede razvoja sindroma IRIS in za ustrezno zdravljenje pridruženega vnetja.

Okužba s herpesvirusi

Pri uporabi siponimoda je prišlo do primerov okužbe s herpes virusi (vključno s primeri meningitisa ali meningoencefalitisa, ki jih povzroča virus varicella zoster [VZV]), pojavili pa so se kadar koli v času zdravljenja. Če pride do herpes meningitisa ali meningoencefalitisa, je treba zdravljenje s siponimodom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje za prisotno okužbo. Bolnike, pri katerih anamneze noric ni potrdil zdravnik oziroma nimajo dokumentacije o opravljenem celotnem cepljenju proti virusu noric, je treba testirati na prisotnost protiteles proti virusu varicella zoster pred začetkom zdravljenja s siponimodom (glejte spodaj poglavje "Cepljenje").

Cepljenje

Pri bolnikih, ki nimajo prisotnih protiteles proti virusu noric, je priporočeno celotno cepljenje s cepivom proti noricam pred začetkom zdravljenja s siponimodom. Po cepljenju je treba začetek zdravljenja odložiti še za en mesec, da lahko cepljenje začne učinkovati v celoti (glejte poglavje 4.8).

Uporabi živih atenuiranih cepiv se je treba pri bolnikih izogibati v času jemanja siponimoda in še 4 tedne po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Cepiva ostalih tipov so lahko manj učinkovita, če jih bolnik prejme v času zdravljenja s siponimodom (glejte poglavje 4.5). Priporočeno je, da bolnik zdravljenje prekine en teden pred načrtovanim cepljenjem in z zdravljenjem ne začne še 4 tedne po cepljenju. Če se zdravljenje s siponimodom prekine zaradi cepljenja je treba upoštevati možnost ponovne aktivacije bolezni (glejte spodaj poglavje "Prekinitev zdravljenja s siponimodom").

Sočasno zdravljenje z antineoplastičnimi, imunomodulatornimi ali imunosupresivnimi zdravili

Pri sočasni uporabi antineoplastičnih, imunomodulatornih oziroma imunosupresivnih zdravil (vključno s kortikosteroidi) je potrebna previdnost zaradi tveganja za aditivne učinke na imunski sistem pri takem zdravljenju (glejte poglavje 4.5).

Makularni edem

V klinični študiji faze III so o makularnem edemu s simptomi motenj vida ali brez njih pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli siponimod (1,8 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0,2 %), (glejte poglavje 4.8). Do večine primerov je prišlo v prvih 3-4 mesecih zdravljenja. Zato se 3-4 mesece po začetku zdravljenja priporoča opraviti oftalmološki pregled. Do primerov makularnega edema je prišlo tudi pri dolgotrajnem zdravljenju, zato morajo bolniki v primeru motenj vida kadar koli v času zdravljenja o tem poročati zdravniku, priporoča pa se tudi, da opravijo pregled očesnega ozadja, vključno z makulo.

Bolnikom z makularnim edemom se zdravljenja s siponimodom ne sme uvajati, dokler edem ni odpravljen.

Pri bolnikih z anamnezo sladkorne bolezni, uveitisa ali obstoječe oziroma sočasno prisotne bolezni mrežnice je pri uporabi siponimoda potrebna previdnost, ker ta lahko poveča tveganje za makularni edem (glejte poglavje 4.8). Za odkrivanje makularnega edema se pri takih bolnikih priporoča, da oftalmološki pregled opravijo pred začetkom zdravljenja in nato redno v času prejemanja siponimoda.

Nadaljevanja zdravljenja s siponimodom pri bolnikih z makularnim edemom niso ocenjevali. Če pri bolniku pride do makularnega edema, se priporoča prekinitev zdravljenja s siponimodom. Pri odločanju glede ponovne uvedbe zdravljenja s siponimodom po izzvenetju makularnega edema je treba upoštevati možne koristi in tveganja za posameznega bolnika.

Bradiaritmija

Uvedba zdravljenja s siponimodom povzroči prehodno znižanje srčne frekvence in je lahko povezana tudi z upočasnitvijo atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavji 4.8 in 5.1), zato se je treba na začetku zdravljenja držati režima titracije odmerka za doseganje vzdrževalnega odmerka na 6. dan (glejte poglavje 4.2).

Po prejemu prvega titracijskega odmerka se začne srčna frekvenca zniževati v eni uri in prvi dan je njeno znižanje največje po približno 3 do 4 urah. Ob nadaljnjem zviševanju odmerka se v naslednjih dneh srčna frekvenca še naprej znižuje, pri čemer 5. do 6. dan pride do največjega znižanja glede na frekvenco, izmerjeno na prvi dan (izhodiščna frekvenca). Največje dnevno zmanjšanje povprečja srčne frekvence po odmerjanju (absolutne vrednosti povprečja srčne frekvence, izmerjene vsako uro) so opazili na 1. dan, ko se je frekvenca pulza zmanjšala v povprečju za 5 do 6 utripov na minuto. Zmanjšanje frekvence po odmerjanju je v naslednjih dneh manj izraženo. Ob nadaljevanju zdravljenja se začne srčna frekvenca po 6. dnevu odmerjanja spet povečevati in v 10 dneh po začetku zdravljenja doseže raven, ki je enaka, kot pri prejemanju placeba.

Zmanjšanje srčne frekvence na manj kot 40 utripov na minuto so opazili le redko. Upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja se je v večini primerov pokazala kot atrioventrikularni (AV) blok prve stopnje (podaljšanje intervala PR na elektrokardiogramu). V kliničnih študijah so AV blok druge stopnje, običajno tipa Mobitz I (Wenckebachova periodika), v času uvajanja zdravila opazili pri manj kot 1,7 % bolnikov.

Bradiaritmični dogodki ali dogodki upočasnitve atrioventrikularnega prevajanja so bili večinoma asimptomatski, prehodni, ter so izzveneli v 24 urah in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja. Če ima bolnik simptome po odmerjanju (omotičnost, nekardialno bolečino v prsnem košu in glavobol), je treba uvesti ustrezno klinično zdravljenje in nadaljevati z opazovanjem dokler simptomi ne izzvenijo. Če je potrebno, je mogoče znižanje srčne frekvence, ki jo povzroči siponimod, odpraviti s parenteralnim odmerjanjem atropina ali izoprenalina.

Priporočila za uvajanje zdravljenja pri bolnikih z določenimi že prisotnimi srčnimi motnjami

Iz previdnostnih razlogov je treba bolnike, ki imajo katero od naslednjih srčnih motenj, v obdobju 6 ur po prejemu prvega odmerka siponimoda opazovati glede znakov in simptomov bradikardije (glejte tudi poglavje 4.3):

- sinusna bradikardija (srčna frekvenca <55 utripov na minuto),
- anamneza atrioventrikularnega bloka prve ali druge stopnje [tipa Mobitz I],
- anamneza miokardnega infarkta,
- anamneza srčnega popuščanja (bolniki s srčnim popuščanjem stopnje I in II po klasifikaciji NYHA).

Pri teh bolnikih se priporoča posneti elektrokardiogram (EKG) pred odmerjanjem in na koncu obdobja opazovanja. Če pride do bradiaritmijske po odmerjanju ali do simptomov prevodnih motenj ali če se na EKG posnetku 6 ur po odmerjanju na novo pojavi atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali če je interval QTc krajši od 500 ms, je treba uvesti ustrezno zdravljenje in nadaljevati z opazovanjem bolnika, dokler se simptomi ne umirijo oziroma izvidi ne normalizirajo. Če je potrebno farmakološko zdravljenje, je treba nadaljevati z opazovanjem bolnika še preko noči in po prejemu drugega odmerka bolnika ponovno opazovati 6 ur.

Zaradi tveganja za razvoj resnih motenj srčnega ritma ali pomembne bradikardije, se siponimoda **ne sme uporabljati** pri bolnikih, ki imajo:

- anamnezo simptomatske bradikardije ali rekurentne sinkope,
- neurejeno hipertenzijo ali
- nezdravljeno hudo obliko apneje med spanjem.

Pri takih bolnikih se o zdravljenju s siponimodom sme razmisliti samo v primeru, da pričakovane koristi presegajo možna tveganja, pred začetkom zdravljenja pa se je treba posvetovati s kardiologom glede najprimernejše strategije spremljanja bolnika.

V podrobni študiji vpliva na interval QT se je pokazalo, da siponimod neposredno ne podaljšuje bistveno intervala QT in ni povezan z aritmogenim potencialom za podaljševanje intervala QT. Uvajanje zdravljenja lahko povzroči znižanje srčne frekvence in posredno podaljšanje intervala QT v fazi titracije odmerka. Uporabe siponimoda niso proučevali pri bolnikih, ki so imeli pomembno podaljšanje intervala QT ($QT_c > 500$ ms) ali so prejeli zdravila, ki podaljšujejo interval QT. Pri odločanju za zdravljenje s siponimodom pri bolnikih z že prej prisotnim pomembnim podaljšanjem intervala QT ali pri tistih, ki že prejemajo zdravila, ki podaljšujejo interval QT in imajo znane aritmogene lastnosti, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede najprimernejše strategije spremljanja bolnika v času titriranja odmerka.

Uporabe siponimoda niso proučevali pri bolnikih z aritmijami, pri katerih bi bilo potrebno zdravljenje z antiaritmiki razreda Ia (na primer s kinidinom ali prokainamidom) ali razreda III (na primer z amiodaronom ali sotalolom). Antiaritmike razredov Ia in III pri bolnikih z bradikardijo povezujejo s primeri torsades de pointes. Ker uvajanje zdravljenja s siponimodom povzroča znižanje srčne frekvence, se tega zdravila ne sme uporabljati sočasno z navedenimi zdravili v času titriranja odmerka.

Izkušnje z uporabo pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce kalcijevih kanalčkov, ki znižujejo srčno frekvenco (kot sta verapamil ali diltiazem), ali druga zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco (na primer ivabradin ali digoksin), je malo, saj teh zdravil niso proučevali v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli siponimod. Pri sočasni uporabi navedenih učinkovin v času uvajanja zdravljenja lahko pride do hude bradikardije in srčnega bloka. Zaradi možnosti aditivnega učinka na srčno frekvenco se zdravljenja s siponimodom načeloma ne sme uvajati bolnikom, ki se sočasno zdravijo z navedenimi učinkovinami (glejte poglavje 4.5). Pri takih bolnikih se o zdravljenju s siponimodom sme razmisliti samo v primeru, da pričakovane koristi presegajo možna tveganja.

Če je pri bolniku v času uvajanja zdravljenja s siponimodom treba razmisliti o sočasnem zdravljenju s katerim od zgoraj navedenih zdravil, se je treba posvetovati s kardiologom glede zamenjave navedenih zdravil za druga zdravila, ki ne znižujejo srčne frekvence, oziroma glede ustreznega spremljanja bolnika v času uvajanja zdravljenja.

Kadar bolnik poleg zdravljenja z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta začne prejemati siponimod, so bradiaritmični učinki močnejše izraženi. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralec adrenergičnih receptorjev beta v stabilnem odmerku, je treba pred uvedbo zdravljenja upoštevati srčno frekvenco v mirovanju. Če je ob kroničnem zdravljenju z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta srčna frekvenca v mirovanju > 50 utripov na minuto, se bolniku sme uvesti siponimod. Če je srčna frekvenca v mirovanju ≤ 50 utripov na minuto, je treba prekiniti zdravljenje z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta, dokler izhodiščna srčna frekvenca ni > 50 utripov na minuto. Takrat se sme bolniku uvesti zdravljenje s siponimodom, zaviralec adrenergičnih receptorjev beta pa mu se mu ponovno lahko uvede po tem, ko mu odmerek siponimoda s titracijo zvišamo do ciljnega vzdrževalnega odmerka (glejte poglavje 4.5).

Delovanje jeter

Pred začetkom zdravljenja s siponimodom je treba pridobiti nedavne podatke o vrednostih aminotransferaz in bilirubina (v času zadnjih 6 mesecev).

V klinični študiji faze III je do zvišanja vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) na trikratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) prišlo pri 5,6 % bolnikov, ki so prejeli siponimod 2 mg, v primerjavi z 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah so jemanje siponimoda prekinili, če je bilo zvišanje več kot 3-kratno in so se pri bolniku pojavili simptomi, povezani z delovanjem jeter, ali če je bilo zvišanje več kot 5-kratno. V klinični študiji faze III bil eden od obeh navedenih pogojev izpolnjen pri 1 % vseh prekinitev zdravljenja.

Bolnikom, pri katerih v času zdravljenja pride do simptomov, ki kažejo na okvarjeno delovanje jeter, je treba določiti vrednosti jetrnih encimov in prekiniti zdravljenje s siponimodom, če izvidi potrdijo pomembno okvaro jeter. Zdravljenje se bolniku sme ponovno uvesti v primeru, da pri njem odkrijejo drug vzrok okvare jeter in korist pri ponovni uvedbi zdravljenja presega tveganje za ponovitev okvare jeter.

Čeprav ni podatkov, ki bi pri bolnikih z že prisotno boleznijo jeter potrjevali povečano tveganje za zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije v času jemanja siponimoda, je pri uporabi pri bolnikih z anamnezo pomembne bolezni jeter potrebna previdnost.

Kožni tumorji

Pri bolnikih, ki so prejeli siponimod, zlasti pri tistih, ki so ga prejeli dolgotrajno, so poročali o bazalnoceličnem karcinomu in drugih kožnih tumorjih, med drugim o ploščatoceličnem karcinomu in malignem melanomu (glejte poglavje 4.8).

Pri vseh bolnikih je priporočen pregled kože na začetku zdravljenja in nato vsakih 6 do 12 mesecev glede na klinično presojo. Pri daljšem trajanju zdravljenja je treba še naprej opravljati skrbne preglede kože. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj obvestijo zdravnika, če opazijo sumljive kožne spremembe. Bolnike, ki prejemo siponimod, je treba opozoriti, naj se brez zaščite ne izpostavljajo sončni svetlobi. Ti bolniki se sočasno ne smejo zdraviti s fototerapijo z ultravijoličnimi žarki B (UV-B) ali s fotokemoterapijo s PUVA.

Nepričakovani nevrološki ali psihiatrični simptomi/znaki

Pri uporabi drugega modulatorja receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P) so poročali o redkih primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES). V razvojnem programu siponimoda niso poročali o nobenem takem dogodku. Kljub temu velja, da je bolnike, ki prejemo siponimod in pri katerih bi prišlo do nepričakovanih nevroloških ali psihiatričnih simptomov ali znakov (na primer do izpada kognitivnih funkcij, vedenjskih sprememb, kortikalnih motenj vida ali do katerih koli drugih kortikalnih nevroloških simptomov ali znakov ali do katerih koli simptomov ali znakov, ki bi kazali na zvišanje intrakranialnega tlaka) ali do pospešenega slabšanja nevrološkega stanja, treba takoj napotiti na popolni klinični in nevrološki pregled ter razmisliti o magnetnoresonančnem (MR) slikanju.

Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulatornimi zdravili

Pri prehodu z zdravljenja z drugimi zdravili, ki spreminjajo potek bolezni, je treba upoštevati razpolovni čas in način delovanja drugega zdravila, da ne bi prišlo do aditivnega delovanja na imunski sistem in da bi hkrati kar najbolj zmanjšali tveganje za reaktivacijo bolezni. Pred začetkom zdravljenja s siponimodom je priporočljivo pregledati število perifernih limfocitov (kompletno krvno sliko) in se tako prepričati, da je učinek predhodnega zdravila na imunski sistem (torej citopenija) že izzvenel.

Zaradi trajanja imunosupresivnega delovanja alemtuzumaba in njegovih lastnosti, ki so opisane v informacijah o zdravilu, se po zdravljenju z alemtuzumabom ne priporoča začeti zdravljenja s siponimodom.

Zdravljenje s siponimodom je načeloma mogoče začeti takoj po prekinitvi zdravljenja z interferonom beta oziroma z glatiramerjevim acetatom.

Vpliv na krvni tlak

V klinične študije niso vključevali bolnikov, ki so imeli neurejeno hipertenzijo kljub jemanju zdravil, zato je potrebna posebna pozornost pri bolnikih, ki imajo neurejeno hipertenzijo in jemljejo siponimod.

V klinični študiji faze III pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo so o hipertenziji poročali pogostejše pri bolnikih, ki so prejeli siponimod (12,6 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (9,0 %). Zdravljenje s siponimodom je povzročilo zvišanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka kmalu po začetku zdravljenja, učinek zvišanja krvnega tlaka je bil največji po približno 6 mesecih zdravljenja (sistoličnega za 3 mmHg in diastoličnega za 1,2 mmHg), nato pa je zvišanje ostalo stabilno. Z nadaljevanjem zdravljenja se je ta učinek ohranjal.

V času zdravljenja s siponimodom je treba redno meriti krvni tlak.

Genotip CYP2C9

Pred začetkom zdravljenja s siponimodom je treba pri bolnikih določiti genotip CYP2C9 za ugotavljanje statusa presnove z encimom CYP2C9 (glejte poglavje 4.2). Bolniki, ki so homozigoti za CYP2C9*3 (genotip CYP2C9*3*3 ima približno 0,3 do 0,4 % populacije), ne smejo prejemati siponimoda. Pri uporabi siponimoda pri teh bolnikih je koncentracija siponimoda v plazmi precej zvišana. Pri bolnikih z genotipom CYP2C9*2*3 (1,4-1,7 % populacije) in pri bolnikih z genotipom *1*3 (9-12 % populacije) je v izogib povečani izpostavljenosti siponimodu priporočeni vzdrževalni odmerki 1 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ženske v rodni dobi

Zaradi tveganja za plod je uporaba siponimoda kontraindicirana v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pred začetkom zdravljenja je treba ženske v rodni dobi opozoriti na tveganje, ki ga uporaba zdravila pomeni za plod, imeti morajo negativen izvid testa nosečnosti in uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj 10 dni po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Prekinitev zdravljenja s siponimodom

Po prekinitvi uporabe drugega modulatorja receptorja S1P so v redkih primerih poročali o hudem poslabšanju bolezni, kar vključuje ponovitev bolezni s povratnim učinkom. Upoštevati je treba možnost hudega poslabšanja bolezni po prekinitvi zdravljenja s siponimodom. Bolnike je treba opazovati glede znakov, ki bi lahko pomenili, da gre za hudo poslabšanje ali ponovitev visoke aktivnosti bolezni po prekinitvi uporabe siponimoda in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje.

Po prekinitvi zdravljenja s siponimodom ostane siponimod v krvi še do 10 dni. Uvedba drugih zdravil v tem obdobju pomeni sočasno izpostavljenost siponimodu.

Po prekinitvi uporabe siponimoda zaradi PML je priporočljivo spremljati bolnika glede razvoja vnetnega sindroma imunske obnove (PML-IRIS) (glejte poglavje zgoraj "Progresivna multifokalna levkoencefalopatija").

Pri veliki večini (90 %) bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo se število limfocitov vrne v okvir normalnih vrednosti v 10 dneh po prekinitvi zdravljenja. Rezidualni farmakodinamični učinki zdravila, kot je učinek zniževanja števila perifernih limfocitov, pa lahko vztrajajo še 3 do 4 tedne po prejemu zadnjega odmerka. Pri uporabi imunosupresivov v tem obdobju lahko pride do aditivnega učinka na imunski sistem, zato je previdnost potrebna še 3 do 4 tedne po prejemu zadnjega odmerka.

Vpliv na izvide hematoloških preiskav

Siponimod znižuje število limfocitov v krvi tako, da se ti prerazporedijo v sekundarne limfatične organe, zato pri bolnikih, ki jemljejo siponimod, določanja števila limfocitov v periferni krvi ni mogoče uporabljati za oceno stanja posameznih podskupin limfocitov. Zaradi znižanega števila cirkulirajočih limfocitov je za laboratorijske preiskave, ki vključujejo uporabo cirkulirajočih mononuklearnih celic, potrebna večja količina krvi.

Pomožne snovi

Tablete vsebujejo sojin lecitin. Bolniki s preobčutljivostjo na arašide ali sojo ne smejo jemati siponimoda (glejte poglavje 4.3).

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antineoplastična, imunomodulatorna ali imunosupresivna zdravila

Uporabe siponimoda v kombinaciji z antineoplastičnimi, imunomodulatornimi ali imunosupresivnimi zdravili niso proučevali. Zaradi tveganja za aditivne učinke na imunski sistem je potrebna previdnost pri sočasni uporabi takih zdravil in v prvih nekaj tednih po prekinitvi odmerjanja katerega od teh zdravil (glejte poglavje 4.4).

Zaradi trajanja imunosupresivnega delovanja alemtuzumaba in njegovih lastnosti, ki so opisane v informacijah o zdravilu, po zdravljenju z alemtuzumabom ni priporočeno začeti zdravljenja s siponimodom, razen če koristi takega zdravljenja nedvomno presegajo tveganja pri posameznem bolniku (glejte poglavje 4.4).

Antiaritmiki, zdravila, ki podaljšujejo interval QT, zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco

V času uvajanja se zaradi možnosti aditivnega učinka na srčno frekvenco siponimoda ne sme sočasno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo antiaritmike razreda Ia (na primer kinidin ali prokainamid) ali razreda III (na primer amiodaron ali sotalol), zdravila, ki podaljšujejo interval QT in imajo že znane aritmogene lastnosti, zaviralce kalcijevih kanalčkov, ki znižujejo srčno frekvenco (kot sta verapamil ali diltiazem), ali druga zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco (na primer ivabradin ali digoksin) (glejte poglavje 4.4). O sočasni uporabi navedenih zdravil in siponimoda ni na voljo nobenih podatkov. V času uvajanja zdravljenja je sočasna uporaba teh učinkovin lahko povezana s hudo bradikardijo in srčnim blokom. Bolnikom, ki se že zdravijo z navedenimi učinkovinami, se zaradi možnosti aditivnega učinka na srčno frekvenco zdravljenja s siponimodom načeloma ne sme uvesti (glejte poglavje 4.4). Če je pri bolniku predvideno zdravljenje s siponimodom, se je treba posvetovati s kardiologom glede zamenjave navedenih zdravil z zdravili, ki ne znižujejo srčne frekvence, oziroma glede ustreznega spremljanja bolnika v času uvajanja zdravljenja.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Zaradi možnosti aditivnega delovanja na srčno frekvenco je pri uvajanju zdravljenja s siponimodom pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki prejemajo siponimod v stabilnem odmerku, je mogoče uvesti zdravljenje z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta.

V posebni farmakodinamični/varnostni študiji so ocenjevali negativni kronotropni učinek sočasne uporabe siponimoda in propranolola. Dodajanje propranolola siponimodu v stanju dinamičnega farmakokinetičnega/farmakodinamičnega ravnovesja je sprožilo manj izrazite negativne kronotropne učinke (ki so bili manjši od aditivnih) kot dodajanje siponimoda propranololu v stanju dinamičnega farmakokinetičnega/farmakodinamičnega ravnovesja (z aditivnim učinkom na srčno frekvenco).

Cepljenje

Uporaba živih atenuiranih cepiv lahko pomeni povečano tveganje za okužbe in se ji je treba pri bolnikih izogibati v času jemanja siponimoda in 4 tedne po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Cepljenja so lahko manj učinkovita, če jih bolnik prejme v času zdravljenja s siponimodom ali v 4 tednih po zaključku zdravljenja. Učinkovitost cepljenja domnevno ni zmanjšana, če bolnik zdravljenje s siponimodom prekine en teden pred cepljenjem in z zdravljenjem ne začne še 4 tedne po cepljenju. V študiji zdravih prostovoljcev faze I, kjer so preučevali sočasno uporabo siponimoda in dveh reprezentativnih cepiv, se je pokazalo, da sočasno zdravljenje s siponimodom in cepivom proti gripi, oziroma krajša prekinitev zdravljenja (od 10 dni pred cepljenjem do 14 dni po cepljenju) zmanjša stopnjo odziva cepiva proti gripi (približno 15 % do 30 % nižje) v primerjavi s placebom, medtem ko učinkovitost cepiva PPV 23 pri sočasnem zdravljenju s siponimodom ni bila zmanjšana (glejte poglavje 4.4).

Potencial drugih zdravil za vplivanje na farmakokinetiko siponimoda

Najpomembnejši encim za presnovo siponimoda je citokrom P450 (CYP2C9), ki predstavlja 79,5% presnove pri obsežnih presnavljalcih z genotipom CYP2C9*1*1. Preostalo izločanje siponimoda iz organizma pripisujejo različnim drugim citokromom, od katerih je vsak odgovoren za manjši delež izločanja.

Zaviralci CYP2C9

Sočasna uporaba siponimoda z zdravili, ki zmerno ali močno zavirajo CYP2C9, ni priporočena, ker v tem primeru predvidoma pride do 2-kratnega oziroma 4-kratnega klinično pomembnega povečanja izpostavljenosti siponimodu.

Sočasno odmerjanje flukonazola (zmernega zaviralca CYP2C9/dvojnega zaviralca CYP3A4) v odmerku 200 mg na dan v stanju dinamičnega ravnovesja in enkratnega odmerka siponimoda 4 mg je pri zdravih prostovoljcih z genotipom CYP2C9*1*1 povzročilo dvakratno povečanje površine pod krivuljo (AUC) siponimoda. Po podatkih vrednotenja potenciala za interakcije s pomočjo farmakokinetičnega modeliranja na osnovi fizioloških procesov je mogoče pričakovati največ 2,2-kratno povečanje AUC pri odmerjanju katere koli vrste zmernega zaviralca CYP2C9 glede na genotip CYP2C9.

Induktorji CYP2C9 in CYP3A4

Siponimod se lahko uporablja v kombinaciji z večino vrst induktorjev CYP2C9 in CYP3A4. Zaradi pričakovanega zmanjšanja izpostavljenosti siponimodu pa je v primeru zdravljenja v kombinaciji z naslednjimi zdravili treba pretehtati primernost in možne koristi zdravljenja:

- z dvojnimi močnimi induktorji CYP3A4/zmernimi induktorji CYP2C9 (kot sta rifampicin in karbamazepin) pri vseh bolnikih ne glede na genotip. Pri osebah z genotipom CYP2C9*1*1 je sočasno odmerjanje siponimoda v odmerku 2 mg in rifampicina v odmerku 600 mg zmanjšalo $AUC_{\text{tau,ss}}$ siponimoda za 57 % in znižalo njegovo $C_{\text{max,ss}}$ za 45 %.
- z zmernimi induktorji CYP3A4 (kot sta efavirenz in modafinil) pri bolnikih z genotipom CYP2C9*1*3 ali *2*3. Najizrazitejše zmanjšanje izpostavljenosti siponimodu ($AUC_{\text{tau,ss}}$ za 35 % in $C_{\text{max,ss}}$ za 39 %) se predvidoma pojavi v primeru sočasnega odmerjanja siponimoda v odmerku 1 mg na dan in efavirenza v odmerku 600 mg na dan pri bolnikih z genotipom CYP2C9*1*3 v primerjavi z bolniki z genotipom CYP2C9*1*1, ki prejemajo priporočeni odmerek 2 mg siponimoda brez sočasnega odmerjanja drugih zdravil. O uporabi siponimoda v kombinaciji z zmernimi induktorji CYP3A4 ni na voljo kliničnih podatkov.

Peroralni kontraceptivi

Sočasno odmerjanje s siponimodom ni pokazalo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko in farmakodinamiko kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo etinilestradiol in levonorgestrel, kar pomeni, da so preiskovani peroralni kontraceptivi ob zdravljenju s siponimodom ohranili svojo učinkovitost.

S peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ki vsebujejo druge progestogene, niso izvedli študij medsebojnega delovanja, vendar ni pričakovati, da bi siponimod vplival na učinkovitost preoranih kontraceptivov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri ženskah

Uporaba siponimoda je kontraindicirana pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.3). Zato morajo ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja s siponimodom opraviti nosečnostni test, ki mora biti negativen, ženske pa je treba opozoriti na resno tveganje za plod. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj deset dni po prejemu zadnjega odmerka siponimoda (glejte poglavje 4.4).

Posebni ukrepi so opisani tudi v Kontrolnem seznamu za zdravnika. Ti ukrepi morajo biti izvedeni pred predpisovanjem siponimoda bolnicam in tudi med zdravljenjem.

Pri prekinitvi zdravljenja s siponimodom zaradi načrtovanja nosečnosti je treba upoštevati možnost ponovne aktivacije bolezni (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi siponimoda pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale s siponimodom povzročeno embriotoksičnost in fetotoksičnost pri podganah in kuncih ter teratogenost pri podganah, kar vključuje smrt zarodka in ploda ter skeletne in visceralne malformacije pri ravni izpostavljenosti, ki je primerljiva z izpostavljenostjo pri ljudeh ob odmerjanju 2 mg na dan (glejte poglavje 5.3). Poleg tega klinične izkušnje z uporabo drugega modulatorja receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P) kažejo 2-kratno povečanje tveganja za pomembne prirojene nepravilnosti pri odmerjanju zdravila v času nosečnosti v primerjavi s pogostnostjo teh nepravilnosti v splošni populaciji.

Zato je uporaba siponimoda v času nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Z jemanjem siponimoda je treba prenehati najmanj 10 dni pred načrtovanjem nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Če ženska v času zdravljenja zanosi, mora prekiniti uporabo siponimoda. Ženske je treba opozoriti na tveganje za škodljive učinke zdravljenja na plod in izvesti ultrazvočne preiskave.

Dojenje

Ni znano, ali se siponimod ali njegovi poglavitni presnovki izločajo v materino mleko. Siponimod in njegovi presnovki se izločajo v mleko pri podganah. Siponimoda se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliva siponimoda na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili. Siponimod ni vplival na moške reproduktivne organe pri podganah in opicah ali na parametre plodnosti pri podganah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Siponimod nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker pa se v času uvajanja zdravljenja s siponimodom pri bolnikih občasno lahko pojavlja omotičnost, bolniki prvi dan po uvedbi zdravljenja s siponimodom ne smejo voziti in upravljati strojev (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Varnostni profil siponimoda temelji na podatkih iz osnovne klinične študije. Najpogostejša neželena učinka, ugotovljena v osnovnem delu študije A2304, sta bila glavobol (15 %) in hipertenzija (12,6 %). Z varnostjo povezani podatki iz podaljšanja dolgoročne študije A2304 so skladni z varnostnim profilom, ki so ga opazili v osnovnem delu.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V okviru posameznega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši navedeni najprej. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2 Tabelarni seznam neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni	
pogosti	herpes zoster
redki	progresivna multifokalna levkoencefalopatija
pogostnost neznana	kriptokokni meningitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
pogosti	melanocitni nevus bazalocelični karcinom
občasni	ploščatocelični karcinom maligni melanom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogosti	limfopenija
Bolezni imunskega sistema	
redki	vnetni sindrom imunske obnove (IRIS)
pogostnost neznana	preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, urtikarijo in angioedemom
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	glavobol
pogosti	omotičnost epileptični napad tremor
Očesne bolezni	
pogosti	makularni edem
Srčne bolezni	
pogosti	bradikardija atrioventrikularni blok (prve in druge stopnje)
Žilne bolezni	
zelo pogosti	hipertenzija
Bolezni prebavil	
pogosti	navzea diareja
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	bolečine v okončinah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	periferni edemi astenija
Preiskave	
zelo pogosti	zvišane vrednosti testov delovanja jeter
pogosti	znižane vrednosti parametrov pljučne funkcije

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V klinični študiji faze III pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo je bila pri uporabi siponimoda celokupna pogostnost okužb podobna kot pri uporabi placeba (49,0 % v primerjavi z 49,1 %), vendar so poročali o večji pogostnosti okužbe s herpes zoster pri bolnikih, ki so prejeli siponimod (2,5 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0,7 %).

Pri uporabi siponimoda je prišlo do primerov meningitisa ali meningoencefalitisa, ki jih povzroča virus varicella zoster [VZV]), pojavili pa so se kadar koli v času zdravljenja. Pri uporabi siponimoda so poročali tudi o primerih kriptokoknega meningitisa (glejte poglavje 4.4).

Makularni edem

O makularnem edemu so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli siponimod (1,8 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0,2 %). Čeprav je do večine primerov prišlo v prvih 3-4 mesecih po začetku zdravljenja, so o nekaj primerih poročali tudi pri bolnikih, ki so siponimod prejeli več kot 6 mesecev (glejte poglavje 4.4). Pri nekaterih bolnikih je prišlo do zamegljenega vida ali zmanjšanja vidne ostrine, pri drugih pa ni bilo simptomov, diagnozo so jim postavili pri rutinskem oftalmološkem pregledu. Po prekinitvi zdravljenja se je stanje večinoma spontano izboljšalo ali pa je makularni edem povsem izzvenel. Tveganja za ponovitev bolezni po ponovni uvedbi zdravila niso ovrednotili.

Bradiaritmija

Uvajanje zdravljenja s siponimodom povzroči prehodno znižanje srčne frekvenca, lahko pa je povezano tudi z upočasnitvijo atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavje 4.4). O bradikardiji so poročali pri 6,2 % bolnikov, ki so prejeli siponimod, v primerjavi s 3,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo, o atrioventrikularnem bloku pa so poročali pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli siponimod, v primerjavi z 0,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

Največje znižanje srčne frekvenca opazajo v prvih 6 urah po prejemu odmerka.

V fazi začetnega odmerjanja so opazili prehodno, od odmerka odvisno znižanje srčne frekvenca, ki je doseglo plato pri odmerkih ≥ 5 mg. Bradikardične dogodke (atrioventrikularni blok in sinusne zastoje) so odkrivali z večjo pogostnostjo pri bolnikih, ki so prejeli siponimod, kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

Do večine atrioventrikularnih blokov in sinusnih zastojev je prišlo pri odmerjanju, ki je presegalo prejetje terapevtskega odmerka 2 mg, pojavnost pa je bila opazno višja v pogojih odmerjanja brez titriranja odmerka kot v pogojih, ki so vključevali titriranje odmerka.

Znižanje srčne frekvenca, ki jo povzroči siponimod, je mogoče odpravljati z dajanjem atropina ali izoprenalina.

Testi delovanja jeter

Pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so prejeli siponimod, so poročali o zvišanih vrednostih jetrnih encimov (večinoma o zvišani vrednosti alanin- aminotransferaze, ALT). V študiji faze III pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo so zvišane vrednosti testov delovanja jeter opazili pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli siponimod (11,3 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (3,1 %), pri čemer je šlo večinoma za zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz (ALT/AST) in gama-glutamilttransferaze (GT). Do zvišanih vrednosti je večinoma prišlo v 6 mesecih po začetku zdravljenja. Vrednosti ALT so se normalizirale v približno enem mesecu po prekinitvi zdravljenja s siponimodom (glejte poglavje 4.4).

Krvni tlak

V klinični študiji faze III pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo so o hipertenziji pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli siponimod (12,6 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (9,0 %). Pri zdravljenju s siponimodom je prišlo do zvišanja sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka kmalu po začetku zdravljenja, do največjega učinka je prišlo po približno 6 mesecih zdravljenja (do zvišanja sistoličnega tlaka za 3 mmHg, diastoličnega pa za 1,2 mmHg), kasneje pa so vrednosti ostale stabilne. Z nadaljevanjem zdravljenja se je ta učinek ohranjal.

Epileptični napadi

V klinični študiji faze III pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo so o epileptičnih napadih poročali pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli siponimod, v primerjavi z 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Respiratorni učinki

Pri zdravljenju s siponimodom so opazili rahlo zmanjšanje vrednosti forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV₁) in difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid (DLCO). V klinični študiji faze III pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo je po 3 in po 6 mesecih zdravljenja znašala v skupini s siponimodom povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti FEV₁ -0,1 l pri vsakem od obeh terminov opazovanja, v skupini s placebom pa do sprememb ni prišlo. Pri bolnikih, ki so prejeli siponimod in so imeli katero od respiratornih bolezni, kot sta kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) ali astma, so bile te spremembe nekoliko večje (povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti FEV₁ je bila približno 0,15 l). Pri kroničnem zdravljenju se to zmanjšanje ni odrazilo s pojavljanjem klinično pomembnih neželenih dogodkov in ni bilo povezano s povečanjem obsega poročil o kašlju ali dispneji (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravih prostovoljcih so na osnovi pojavljanja simptomatske bradikardije po odmerjanju enkratnega odmerka 75 mg ugotovili, da je najvišji enkratni odmerek, ki ga človek prenaša, 25 mg. Pri nekaj preiskovancih, ki so 3 do 4 dni nenamerno prejeli odmerke do 200 mg na dan, je prišlo do asimptomatskega blagega do zmernega prehodnega zvišanja vrednosti testov delovanja jeter.

Pri enem bolniku (z anamnezo depresije), ki je vzel 84 mg siponimoda, je prišlo do rahlega zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz.

Če do prevelikega odmerjanja pride pri prvi izpostavljenosti siponimodu ali v fazi titriranja odmerka siponimoda, je pomembno bolnika opazovati glede znakov in simptomov bradikardije, kar lahko vključuje opazovanje preko noči. Bolniku je treba redno meriti frekvenco pulza in krvni tlak ter pridobivati elektrokardiograme (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Specifičnega antidota za siponimod ni. Niti dializa niti izmenjava plazme ne omogočata odstranitve pomembne količine siponimoda iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, modulatorji sfingozin-1-fosfatnega receptorja (S1P), oznaka ATC: L04AE03

Mehanizem delovanja

Siponimod je modulator receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P). Siponimod se selektivno veže na dva od petih receptorjev, sklopljenih s proteinom G (G-protein-coupled receptors - GPCR) za S1P, in sicer na receptorja S1P1 in S1P5. Siponimod na receptorjih S1P1 na limfocitih deluje kot funkcionalni antagonist in tako preprečuje izstop limfocitov iz bezgavk, kar zmanjša obseg ponovnega vstopa limfocitov T v centralni živčni sistem (CŽS), to pa zmanjša obseg vnetja v centralnem živčevju.

Farmakodinamični učinki

Znižanje števila limfocitov v periferni krvi

Siponimod inducira od odmerka odvisno znižanje števila limfocitov v periferni krvi v 6 urah po prejemu prvega odmerka, kar povzroči reverzibilno sekvestracijo limfocitov v limfatičnem tkivu.

Z nadaljevanjem vsakodnevnega odmerjanja se število limfocitov še naprej znižuje in doseže srednjo najnižjo vrednost števila limfocitov (z 90-odstotnim intervalom zaupanja) približno 0,560 (0,271-1,08) celic/nl pri običajnem bolniku s sekundarno progresivno multiplo sklerozo in z genotipom CYP2C9*1*1 ali *1*2, ki ni Japonec, kar ustreza 20-30 % izhodiščne vrednosti. Ob vsakodnevem odmerjanju ostaja število limfocitov znižano.

Pri veliki večini (90 %) bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo se število limfocitov vrne v okvir normalnih vrednosti v 10 dneh po prekinitvi zdravljenja. Po prekinitvi zdravljenja s siponimodom lahko rezidualni učinek na znižanje števila perifernih limfocitov vztraja še 3 do 4 tedne po prejemu zadnjega odmerka.

Srčna frekvenca in srčni ritem

Na začetku zdravljenja siponimod povzroča prehodno znižanje srčne frekvence in upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavji 4.4 in 4.8), kar omogoča mehanizem delovanja z aktivacijo z G-proteinom aktiviranega navznoter usmerjevalnega kalijevega kanalčka (G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel - GIRK) s pomočjo stimulacije receptorja S1P1, ki povzroči hiperpolarizacijo in zmanjšano vzdražnost celic. Zaradi funkcionalnega antagonizma na receptorjih S1P1 lahko začetna titracija siponimodačasoma densenzibilizira kanalčke GIRK, dokler ni dosežen vzdrževalni odmerek.

Zmožnost podaljševanja intervala QT

Učinek terapevtskih (2 mg) in supratrapevtskih (10 mg) odmerkov siponimoda na repolarizacijo srca so proučevali v podrobni študiji intervala QT. Rezultati ne kažejo na aritmogeni potencial siponimoda zaradi podaljševanja intervala QT. Siponimod je podaljšal vrednost korigiranega (za vrednost pri uporabi placeba) in na izhodiščno vrednost prilagojenega povprečja trajanja QTcF ($\Delta\Delta QTcF$) za več kot 5 ms z največjim povprečnim učinkom 7,8 ms (pri odmerku 2 mg) oziroma 7,2 ms (pri odmerku 10 mg) pri meritvi 3 ure po odmerjanju. Zgornja meja enostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja za $\Delta\Delta QTcF$ ob vseh časih opazovanja je ostala manj kot 10 ms. Pri kategorični analizi niso odkrili nobene vrednosti z zdravljenjem povzročenega trajanja intervala QTc nad 480 ms, nobenega podaljšanja intervala QTc od izhodišča za več kot 60 ms in nobene korigirane ali nekorrigirane vrednosti razmerja QT/QTc, ki bi presežala 500 ms.

Pljučna funkcija

Zdravljenje z enkratnim ali večkratnim odmerjanjem siponimoda 28 dni ni bilo povezano s klinično pomembnim povečanjem upora v dihalnih poteh glede na izmerjene vrednosti forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV₁) in pretoka zraka med forsiranim izdihom (forced expiratory flow - FEF) pri izdihovanju 25 do 75 % forsirane vitalne kapacitete (FEF_{25-75%}). Pri enkratnem odmerjanju neterapevtskih odmerkov (>10 mg) so opazili rahel trend zmanjševanja FEV₁. Večkratno odmerjanje siponimoda je bilo povezano z blago do zmerno izraženimi spremembami FEV₁ in FEF_{25-75%}, pri čemer te spremembe niso bile odvisne od višine odmerka ali časa odmerjanja preko dneva in niso bile povezane s kliničnimi znaki povečanega upora v dihalnih poteh.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost siponimoda so raziskovali v študiji faze III z vrednotenjem enkrat dnevnega odmerjanja 2 mg zdravila bolnikom s sekundarno progresivno multiplo sklerozo.

Študija A2304 (EXPAND) pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo

Osnovni del študije A2304 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze III, katere potek je bil odvisen od dogodkov in trajanja spremljanja bolnikov, ki so imeli sekundarno progresivno multiplo sklerozo z dokumentiranimi dokazi napredovanja bolezni v predhodnih dveh letih brez zagonov oziroma neodvisno od njih, pri katerih ni bilo znakov za zagon v zadnjih 3 mesecih pred vključitvijo v študijo, njihova ocena na razširjeni lestvici statusa invalidnosti (Expanded Disability Status Scale - EDSS) pa je bila ob vstopu v študijo od 3,0 do 6,5. Mediana ocene EDSS ob izhodišču je bila 6,0. Bolniki, ki so bili stari več kot 61 let, niso bili vključeni v študijo. Kar zadeva aktivnost bolezni, so znaki, ki so značilni za vnetno aktivnost pri sekundarno progresivni multipli sklerozi, lahko povezani z zagonom ali s slikovnimi preiskavami (kar pomeni prisotnost lezij T1 po ojačitvi z gadolinijem (Gd) ali aktivnih [novih ali povečanih] lezij T2).

Bolniki so bili v razmerju 2:1 randomizirani tako, da so enkrat na dan prejeli bodisi siponimod 2 mg ali placebo. Klinično vrednotenje so izvajali pri presejalnem postopku (screening), nato pa vsake 3 mesece in v času zagona. Presojeno z magnetnoresonančnim (MR) slikanjem so izvedli pri presejalnem postopku in nato vsakih 12 mesecev.

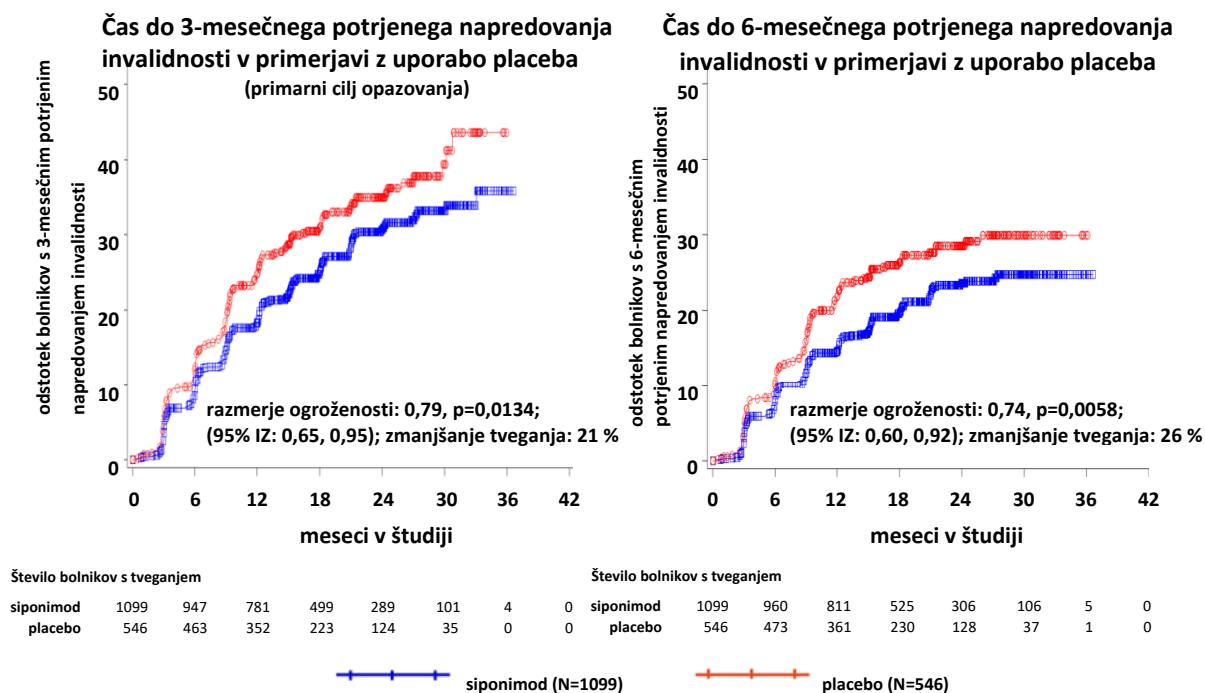
Primarni cilj opazovanja v študiji je bil čas do 3-mesečnega potrjenega napredovanja invalidnosti, pri čemer je bilo napredovanje opredeljeno kot zvišanje ocene EDSS od izhodiščne za najmanj 1 točko (oziroma zvišanje za 0,5 točke pri bolnikih z izhodiščno oceno EDSS 5,5 ali več), ki je vztrajalo 3 mesece. Ključna sekundarna cilja opazovanja sta bila čas do 3-mesečnega potrjenega poslabšanja za najmanj 20 % od izhodiščne vrednosti ocene pri testu hoje T25W (timed 25-foot walk test) in sprememba velikosti lezij T2 od izhodišča. Med drugimi sekundarnimi cilji opazovanja so bili čas do 6-mesečnega potrjenega napredovanja invalidnosti, odstotna sprememba prostornine možganov in kazalci vnetne aktivnosti bolezni (pogostnost zagonov, preračunana na eno leto, lezije na MR posnetkih). Sprememba ocene hitrosti kognitivnega procesiranja pri izvajanju testa kodiranja (Symbol Digit Modalities Test - SDMT) je bila eksploratorni cilj opazovanja.

Trajanje študije je bila spremenljivka pri posameznem bolniku (mediano trajanje študije je bilo 21 mesecev, od 1 dan do 37 mesecev).

Študija je vključevala randomizacijo 1651 bolnikov, tako da so prejeli bodisi siponimod 2 mg (N=1105) ali placebo (N=546); študijo je zaključilo 82 % bolnikov, ki so prejeli siponimod, in 78 % tistih bolnikov, ki so prejeli placebo. Mediana starosti je bila 49 let, mediana trajanja bolezni 16 let in mediana ocene EDSS ob izhodišču 6,0. 64 % bolnikov ni imelo nobenega zagona v 2 letih pred vstopom v študijo in 76 % bolnikov ni imelo nobene lezije po ojačitvi z gadolinijem na izhodiščnem MR posnetku. 78 % bolnikov je že prej prejelo zdravila zaradi multiple skleroze.

Čas do nastopa 3-mesečnega in 6-mesečnega potrjenega napredovanja invalidnosti je bil pri uporabi siponimoda statistično značilno podaljšan, in sicer je bilo tveganje za 3-mesečno potrjeno napredovanje invalidnosti zmanjšano za 21 % v primerjavi z uporabo placeba (razmerje ogroženosti [hazard ratio - HR] 0,79, $p=0,0134$), tveganje za 6-mesečno potrjeno napredovanje bolezni pa je bilo zmanjšano za 26 % v primerjavi z uporabo placeba (razmerje ogroženosti 0,74, $p=0,0058$).

Slika 1 Bolniki s 3-mesečnim in 6-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti na osnovi ocene EDSS - Kaplan-Meierjeve krivulje (podatki bolnikov za celotno analizo (full analysis set), študija A2304)



Preglednica 3 Klinični parametri in izvidi MR slikanja v študiji A2304

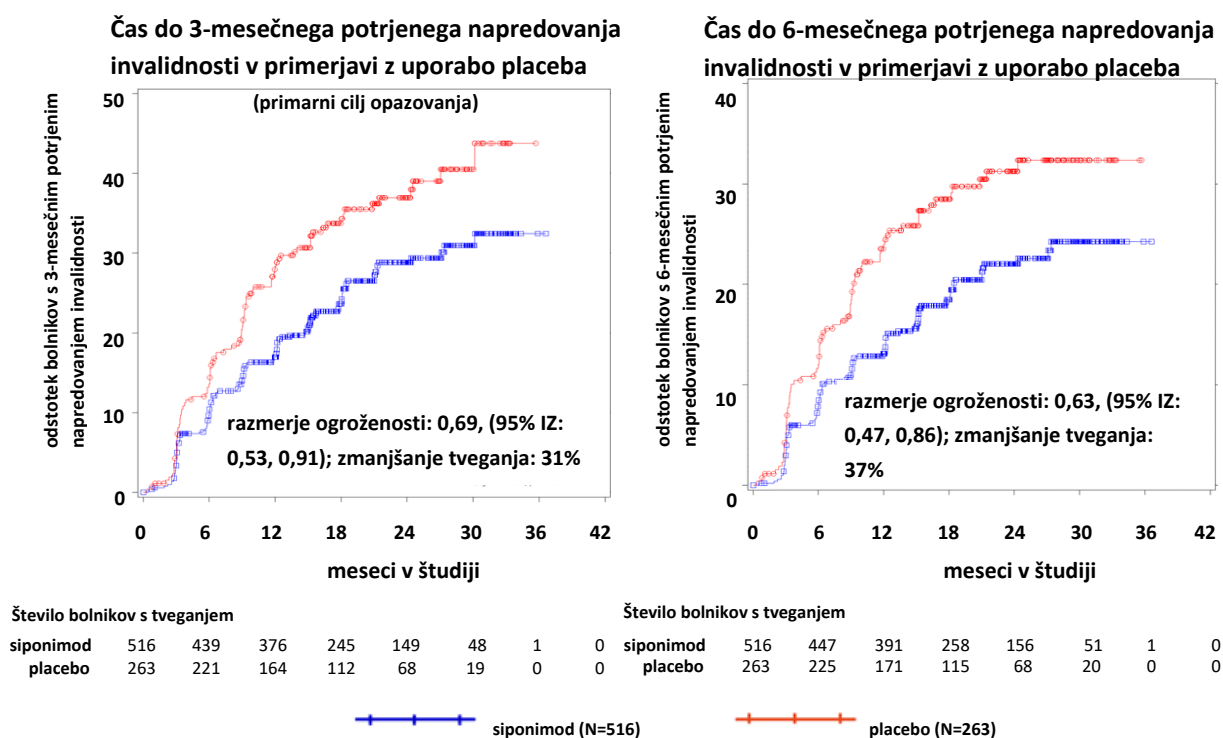
Cilji opazovanja	A2304 (EXPAND)	
	siponimod 2 mg (n=1099)	placebo (n=546)
Klinični cilji opazovanja		
Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti: delež bolnikov s 3-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti (primarni cilj opazovanja)	26,3 %	31,7 %
zmanjšanje tveganja ¹	21 % (p=0,0134)	
delež bolnikov s 3-mesečnim potrjenim 20-odstotnim podaljšanjem časa pri testu hoje (meritev časa za prehojeno razdaljo 25 čevljev (timed 25-foot walk test))	39,7 %	41,4 %
zmanjšanje tveganja ¹	6 % (p=0,4398)	
delež bolnikov s 6-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti	19,9 %	25,5 %
zmanjšanje tveganja ¹	26 % [(p=0,0058)] ⁶	
pogostost zagonov, preračunana na eno leto	0,071	0,152
zmanjšanje tveganja ²	55 % [(p<0,0001)] ⁶	
Cilji opazovanja pri slikanju z MR		
sprememba velikosti lezij T2 (mm ³) od izhodišča ³	+184 mm ³	+879 mm ³
razlika v spremembi velikosti lezij T2	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
odstotek spremembe prostornine možganov glede na izhodiščno (95-odstotni IZ) ³	-0,497 %	-0,649 %
razlika med odstotkoma spremembe prostornine možganov	0,152 % [(p=0,0002)] ⁶	
povprečno kumulativno število lezij T1 po ojačitvi z gadolinijem (Gd) (95-odstotni IZ) ⁴	0,081	0,596
zmanjšanje stopnje	86 % [(p<0,0001)] ⁶	
delež bolnikov s poslabšanjem ocene na testu kodiranja (Symbol Digit Modality Test) za 4 točke ⁵	16,0 %	20,9 %
zmanjšanje tveganja ¹	25 % [(p=0,0163)] ⁶	
¹ na osnovi Coxovega modeliranja podatkov o času do napredovanja		
² na osnovi modela ponavljajočih se dogodkov		
³ povprečje vrednosti v 12. in 24. mesecu		
⁴ do konca 24. meseca		
⁵ ocena potrjena po 6 mesecih		
⁶ [absolutna vrednost p za cilje opazovanja ni bila vključena v hierarhično testiranje in ni prilagojena na večkratnost testiranja]		
⁷ vrednost p ni potrditvena; postopek hierarhičnega testiranja so zaključili, preden je bil dosežen cilj opazovanja		

Rezultati študije kažejo variabilno, a dosledno zmanjšanje tveganja, izraženega s časom do 3-mesečnega in 6-mesečnega potrjenega napredovanja invalidnosti pri uporabi siponimoda v primerjavi z uporabo placeba v podskupinah po spolu, starosti, aktivnosti zagonov pred študijo, po izhodiščni aktivnosti bolezni glede na izvide MR slikanja, po trajanju bolezni in stopnji invalidnosti ob izhodišču.

V podskupini bolnikov (n=779) z aktivno boleznijo (ki so bili opredeljeni kot bolniki z zagonom v zadnjih 2 letih pred vstopom v študijo in/ali s prisotnostjo lezij T1 po ojačitvi z gadolinijem ob izhodišču) so bile značilnosti bolnikov ob izhodišču podobne kot pri celotni populaciji. Mediana starosti je bila 47 let, mediana trajanja bolezni je bilo 15 let in mediana ocene EDSS ob izhodišču je bila 6,0.

Čas do nastopa 3-mesečnega in 6-mesečnega potrjenega napredovanja invalidnosti je bil pri bolnikih z aktivno boleznijo, ki so prejeli siponimod, statistično značilno podaljšan, in sicer je bil za 3-mesečno potrjeno napredovanje invalidnosti daljši za 31 % v primerjavi z uporabo placeba (razmerje ogroženosti 0,69; 95-odstotni IZ: 0,53, 0,91), za 6-mesečno potrjeno napredovanje invalidnosti pa je bil daljši za 37 % v primerjavi z uporabo placeba (razmerje ogroženosti 0,63; 95-odstotni IZ: 0,47, 0,86). Pogostnost (potrjenih) zagonov, preračunana na eno leto (annualised relapse rate - ARR), je bila manjša za 46 % (razmerje ARR 0,54; 95-odstotni IZ: 0,39, 0,77) v primerjavi z uporabo placeba. Relativno zmanjšanje kumulativnega števila lezij T1 po ojačitvi z gadolinijem v 24 mesecih je bilo 85 % (razmerje 0,155; 95-odstotni IZ: 0,104, 0,231) v primerjavi z uporabo placeba. Razlika v spremembi velikosti lezij T2 v primerjavi s placebom (povprečja vrednosti po 12 oziroma po 24 mesecih) je bila -1163 mm³ (95-odstotni IZ: -1484, -843 mm³), razlika v odstotku spremembe prostornine možganov v primerjavi s placebom (povprečja vrednosti po 12 oziroma po 24 mesecih) pa je bila 0,141 % (95-odstotni IZ: 0,020, 0,261 %).

Slika 2 Bolniki s 3-mesečnim in 6-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti na osnovi ocene EDSS - Kaplan-Meierjeve krivulje – podskupina z aktivno sekundarno progresivno multiplo sklerozo (podatki bolnikov za celotno analizo, študija A2304)



V podskupini bolnikov (n=827) brez znakov in simptomov aktivnosti bolezni (ki so bili opredeljeni kot bolniki brez zagona v zadnjih 2 letih pred vstopom v študijo in brez prisotnosti lezij T1 po ojačitvi z gadolinijem ob izhodišču) so bili učinki na 3-mesečno in 6-mesečno potrjeno napredovanje invalidnosti majhni (zmanjšanje tveganja je znašalo 7 % oziroma 13 %).

Post-hoc analiza študije A2304 (EXPAND) je pokazala, da se z uporabo siponimoda upočasni napredovanje invalidnosti do zvišanja ocene EDSS na $\geq 7,0$ (ocene, ki je ostala enaka do zaključka sodelovanja v študiji, torej do takrat, ko je bolnik potreboval invalidski voziček), kar je pomenilo zmanjšanje tveganja za 38 % (razmerje ogroženosti po Coxovem modelu: 0,62; 95-odstotni IZ: 0,41; 0,92). Kaplan-Meierjeva ocena odstotka bolnikov z napredovanjem invalidnosti do ocene EDSS $\geq 7,0$ po 24 mesecih je bila 6,97 % v skupini s siponimodom in 8,72 % v skupini s placebom. V podskupini bolnikov z aktivno sekundarno progresivno multiplo sklerozo (SPMS) se je tveganje zmanjšalo za 51 % (razmerje ogroženosti 0,49; 95-odstotni IZ: 0,27; 0,90), Kaplan-Meierjeva ocena po 24 mesecih pa je bila 6,51 % v skupini s siponimodom in 8,69 % v skupini s placebom. Ker so ti rezultati eksploratorne narave, je pri njihovi interpretaciji potrebna previdnost.

Osnovnemu delu študije A2304 je sledilo odprto podaljšanje z eno samo študijsko skupino. Cilj podaljšanja študije je bil eksploratorne narave. Želeli so oceniti dolgoročno učinkovitost in varnost siponimoda v največ 7 letih nadaljnega zdravljenja. Od skupnega števila randomiziranih bolnikov, se jih je 68 % (n=1120) vključilo v podaljšanje, 29 % (n=485) pa jih je tudi zaključilo zdravljenje v podaljšanju študije A2304. Kaplan-Meierjeva ocena odstotka bolnikov s 6-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti po 108 mesecih je bila 64,7 % v skupini bolnikov, ki so ves čas prejeli siponimod in 68,4 % v skupini bolnikov, ki so po osnovnem delu študije s placeba prešli na prejemanje siponimoda. Pri bolnikih z aktivno sekundarno progresivno multiplo sklerozo (SPMS) je bila Kaplan-Meierjeva ocena odstotka bolnikov s 6-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti po 108 mesecih 62,9 % v skupini bolnikov, ki so ves čas prejeli siponimod in 68,1 % v skupini bolnikov, ki so po osnovnem delu študije s placeba prešli na prejemanje siponimoda.

Pediatrska populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s siponimodom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje multiple skleroze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po večkratnem peroralnem odmerjanju siponimoda je čas, ki je potreben za doseganje najvišje koncentracije ($C_{\max}$) v plazmi, ($t_{\max}$) približno 4 ure (od: 2 do 12 ur). Siponimod se obsežno absorbira (v ≥ 70 %, na osnovi v neskončnost ekstrapoliranih podatkov o količini radioaktivno označene učinkovine, ki se izloči z urinom, in o količini metabolitov v blatu). Absolutna peroralna biološka uporabnost siponimoda je približno 84 %. Pri odmerjanju 2 mg siponimoda enkrat na dan 10 dni so na 10. dan izmerili povprečno $C_{\max}$ 30,4 ng/ml in povprečno AUC_{τ} 558 h*ng/ml. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo po približno 6 dneh večkratnega odmerjanja siponimoda enkrat na dan.

Kljub podaljšanju $t_{\max}$ po prejemu enkratnega odmerka na 8 ur uživanje hrane ni vplivalo na sistemsko izpostavljenost siponimodu ($C_{\max}$ in AUC), zato se lahko siponimod jemlje ne glede na uživanje hrane (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Siponimod se porazdeli po tkivih v telesu s srednje velikim povprečnim volumnom porazdelitve 124 litrov. Pri ljudeh je izmerjena frakcija siponimoda v plazmi 68 %. Siponimod z lahkoto prehaja hematoencefalno bariero. Pri zdravih osebah in pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic se siponimod veže na proteine v $>99,9$ %.

Biotransformacija

Siponimod se obsežno presnavlja, pretežno s polimorfnim encimom CYP2C9 (79,5 % celotne presnove pri obsežnih presnavljalcih z genotipom CYP2C9*1*1), pri čemer je celokupni prispevek k izločanju siponimoda odvisen od genotipa in encimske aktivnosti. Preostalo izločanje siponimoda iz organizma pripisujejo različnim drugim citokromom, vključno s CYP3A4 (6,4 %), ki veljajo za manj pomembne pri vseh genotipih CYP2C9.

Farmakološka aktivnost poglavitnih dveh metabolitov M3 in M17 predvidoma ne prispeva h kliničnim učinkom in varnosti uporabe siponimoda pri ljudeh.

Rezultati raziskav *in vitro* kažejo, da siponimod in njegova poglavitna sistemska presnovka M3 in M17 pri odmerjanju terapevtskega odmerka 2 mg enkrat na dan ne kažejo potenciala za klinično pomembno medsebojno delovanje z drugimi zdravili za nobenega od encimov CYP in prenašalcev, ki so jih raziskovali, tako da klinično raziskovanje pri tem ni potrebno.

Izločanje

Pri bolnikih z multiplo sklerozo je ocenjen navidezni sistemski očistek (CL/F) 3,11 l/h. Navidezni razpolovni čas izločanja siponimoda je približno 30 ur.

Siponimod se iz sistema krvnega obtoka izloča večinoma s presnavljanjem in nato izločanjem z žolčem oziroma blatom. V urinu niso zasledili nespremenjenega siponimoda.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili (drug-drug interaction - DDI)

Ugotovljen je bil vpliv zmernih zaviralcev CYP2C9 na izpostavljenost siponimodu in sicer pri prejetju vzdrževalnega odmerka pri vseh genotipih CYP2C9 to pomeni do 2-kratno povečanje AUC in 1,6-kratno zvišanje C_{max} siponimoda. Pri uporabi močnih zaviralcev CYP2C9 medsebojno delovanje zdravil predvidoma povzroči 4-kratno povečanje izpostavljenosti v primerjavi z vrednostmi pri genotipu CYP2C9*1*1. Iz tega razloga sočasna uporaba zmerne ali močnega zaviralca CYP2C9 ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Sočasno odmerjanje klaritromicina (močnega zaviralca CYP3A4) v odmerku 500 mg na dan v stanju dinamičnega ravnovesja in enkratnega odmerka siponimoda 0,25 mg je pri zdravih prostovoljcih z genotipom CYP2C9*1*3 povzročilo 1,09-kratno povečanje AUC siponimoda, kar ni bilo klinično pomembno.

Linearnost

Po večkratnih odmerkih 0,3 mg do 20 mg enkrat dnevno se koncentracija siponimoda zvišuje na videz sorazmerno z višino odmerka.

Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja se vzpostavijo po približno 6 dneh odmerjanja enkrat na dan in ravni v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2 do 3-krat večje kot po prejemu začetnega odmerka. Z uporabo režima postopnega zviševanja odmerka je v 6 dneh mogoče doseči klinično terapevtski odmerek 2 mg siponimoda, nato pa so za doseganje plazemskih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja potrebni še nadaljnji 4 dnevi odmerjanja zdravila.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Genotip CYP2C9

Genotip CYP2C9 vpliva na navidezni sistemski očistek (CL/F) siponimoda. Po podatkih dveh populacijskih farmakokinetičnih analiz osebe z genotipom CYP2C9*1*1 ali *1*2 delujejo kot obsežni presnavljalci, osebe z genotipom *2*2 ali *1*3 kot srednje obsežni presnavljalci in osebe z genotipom *2*3 ali *3*3 kot slabi presnavljalci. V primerjavi z osebami z genotipom CYP2C9*1*1, dosegajo osebe z genotipom CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 oziroma *3*3 za 20 %, 35-38 %, 45-48 % oziroma 74 % manjše vrednosti navideznega sistema očistka (CL/F). Zato je izpostavljenost siponimodu približno za 25 %, 61 %, 91 % oziroma 284 % večja pri osebah z genotipom CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 oziroma *3*3 kot pri osebah z genotipom *1*1 (glejte preglednico 4) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Obstajajo še drugi polimorfizmi CYP2C9, ki pa se pojavljajo manj pogosto. Farmakokinetike siponimoda pri takih osebah niso ovrednotili. Nekateri polimorfizmi, kot so *5, *6, *8 in *11, so povezani z zmanjšanjem ali odsotnostjo encimske funkcije. Ocenjujejo, da se aleli CYP2C9 *5, *6, *8 in *11 skupaj pojavljajo s pogostnostjo približno 10 % v populacijah afriškega porekla, približno v 2 % pri osebah latinskoameriškega/hispanskega porekla in pri <0,4 % pripadnikov bele in azijske rase.

Preglednica 4 Vpliv genotipa CYP2C9 na navidezni sistemski očistek (CL/F) in sistemsko izpostavljenost siponimodu

genotip CYP2C9	pogostnost pri belcih	ocenjen CL/F (l/h)	% v primerjavi s CL/F pri osebah s CYP2C9*1*1	% povečanja izpostavljenosti v primerjavi z osebami s CYP2C9*1*1
obsežni presnavljalci				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
srednje obsežni presnavljalci				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
slabi presnavljalci				
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

Starostniki

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da pri starejših bolnikih (starih 65 let in več) ni treba prilagajati odmerjanja. Bolnikov, ki so bili stari več kot 61 let, niso vključevali v klinične študije. Pri starostnikih je pri uporabi siponimoda potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Spol

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da prilagajanje odmerjanja na osnovi spola ni potrebno.

Rasa/etnična pripadnost

Farmakokinetični parametri pri prejemu enkratnega odmerka se pri zdravih osebah niso razlikovali med Japonci in belci, kar kaže na to, da etnična pripadnost ne vpliva na farmakokinetiko siponimoda.

Okvara ledvic

Odmerjanje siponimoda ni treba prilagajati pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic. Povprečni razpolovni čas in C_{max} (celokupnega in nevezanega siponimoda) sta bila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic podobna kot pri zdravih osebah. AUC celokupnega in nevezanega siponimoda sta bili nekoliko (za 23 do 33 %) večji kot pri zdravih osebah. Vpliva končne odpovedi ledvic ali hemodialize na farmakokinetiko siponimoda niso proučevali. Zaradi obsežne vezave siponimoda na proteine v plazmi (>99,9 %) hemodializa predvidoma ne vpliva na koncentracije celokupnega in nevezanega siponimoda in na osnovi navedenega prilagajanje odmerkov ni predvideno.

Okvara jeter

Bolniki s hudo okvaro jeter ne smejo uporabljati siponimoda (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni treba prilagajati odmerkov. Pri proučevanju odmerjanja enkratnega odmerka 0,25 mg je bila vrednost farmakokinetičnega parametra AUC nevezanega siponimoda pri bolnikih z zmerno oziroma hudo okvaro jeter za 15 % oziroma 50 % večja kot pri zdravih osebah. Pri okvari jeter je bil povprečni razpolovni čas siponimoda nespremenjen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri miših, podganah in opicah je siponimod močno vplival na limfatični sistem (limfopenija, atrofija limfatičnega tkiva in zmanjšanje protitelesnega odziva), kar se ujema z njegovim primarnim farmakološkim delovanjem na receptorje S1P1 (glejte poglavje 5.1).

Pri posameznih živalskih vrstah so bili toksični učinki, ki omejujejo odmerjanje, naslednji: nefrotoksičnost pri miših, vpliv na telesno maso pri podganah in neželeni učinki na centralno živčevje in prebavila pri opicah. Najpomembnejši tarčni organi glede toksičnosti pri glodalcih so vključevali pljuča, jetra, ščitnico, ledvice in maternico oziroma nožnico. Pri opicah so poleg tega opazili učinke na mišice in kožo. Do teh toksičnih učinkov je prišlo pri sistemskih koncentracijah siponimoda, ki so pomenile več kot 30-krat večjo izpostavljenost na osnovi AUC kot pri ljudeh pri vzdrževalnem odmerjanju 2 mg na dan.

Siponimod ni izkazoval fototoksičnega potenciala ali potenciala za razvoj odvisnosti in ni bil genotoksičen niti *in vitro* niti *in vivo*.

Kancerogenost

V raziskavah kancerogenosti je siponimod pri miših induciral limfom, hemangiom in hemangiosarkom, pri podganjih samcih pa so opazili folikularni adenom in karcinom ščitnice. Te ugotovitve glede tumorjev so bodisi opredeljene kot specifične za miši ali pa jih je mogoče pripisati metabolni adaptaciji jeter pri posebno občutljivi vrsti podgan, njihov pomen za človeka pa je vprašljiv.

Vpliv na plodnost in sposobnost razmnoževanja

Siponimod do najvišjega testiranega odmerka, ki predstavlja približno 19-kratnik varnostne mejne vrednosti glede na sistemsko izpostavljenost (AUC) pri ljudeh pri odmerjanju 2 mg enkrat na dan, ni vplival na plodnost pri samcih in samicah podgan.

Znano, da je receptor, na katerega vpliva siponimod, (receptor za sfingozin-1-fosfat) vpleten v nastajanje žilja v času embriogeneze.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih je siponimod induciral embriotoksične učinke brez toksičnih učinkov na mater. Pri obeh vrstah je prišlo do povečane prenatalne umrljivosti. Pri podganah so opazili povečano število plodov z zunanjimi, skeletnimi in visceralnimi razvojnimi nepravilnostmi (npr. z volčjim žrelom in deformiranimi ključnicama, kardiomegalijo in edemi), pri kuncih pa so opazili predvsem skeletne in visceralne variacije pri plodu.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja, ki so jo izvajali na podganah, so pri mladičih opazili povečano število smrti (mrtvorjenost ali smrt pred 4. dnem po rojstvu) in prirojenih nepravilnosti (pri mladičih moškega spola urogenitalne malformacije in/ali manjšo anogenitalno razdaljo, pri mladičih obeh spolov pa edeme, otekanje mehkega tkiva lobanje in fleksijo zadnjih okončin).

Ravni izpostavljenosti (AUC) pri ustreznih ravneh odmerjanja brez pomembnih neželenih učinkov (no-observed-adverse-effect level - NOAEL) na embriofetalni razvoj (pri podganah in kuncih) in prenatalni ter postnatalni razvoj (pri podganah) so bile nižje od sistemske izpostavljenosti (AUC) pri človeku pri odmerjanju 2 mg enkrat na dan, zato pri tem ni varnostnega roba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon
glicerildibehenat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
smukec
sojin lecitin
ksantan gumi

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon
glicerildibehenat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
smukec
sojin lecitin
ksantan gumi

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon
glicerildibehenat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
smukec
sojin lecitin
ksantan gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete

Titracijska pakiranja z 12 filmsko obloženimi tabletami v PA/al/PVC/al pretisnem omotu v zloženki.
Pakiranja s 84 ali 120 filmsko obloženimi tabletami v PA/al/PVC/al pretisnih omotih.

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja z 28 ali 98 filmsko obloženimi tabletami v PA/al/PVC/al pretisnih omotih.

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja z 14, 28 ali 98 filmsko obloženimi tabletami v PA/al/PVC/al pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1414/001

EU/1/19/1414/002

EU/1/19/1414/004

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1414/007

EU/1/19/1414/008

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1414/003

EU/1/19/1414/005

EU/1/19/1414/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. januar 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 19. september 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Mayzent na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Mayzent na trgu, vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Mayzent, prejeli posodobljen paket izobraževalnih gradiv za zdravnike, ki bo vseboval:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- kontrolni seznam za zdravnika s pomembnimi dejstvi, ki jih mora upoštevati, preden bolniku predpiše zdravilo Mayzent;
- vodnik za bolnike/skrbnike, ki ga morajo prejeti vsi bolniki;
- opozorilno kartico glede nosečnosti za ženske v rodni dobi.

Kontrolni seznam za zdravnika:

Kontrolni seznam za zdravnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Možne dolgoročne posledice pri slabih presnavljalcih encima CYP2C9:
 - Pred začetkom zdravljenja je treba pri bolnikih določiti genotip CYP2C9 za določanje vzdrževalnega odmerka siponimoda. Za ta test je treba pridobiti vzorec DNA iz krvi ali sline (bris bukalne sluznice). S testom je mogoče prepoznati dva različna alela za encim CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) in CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). V obeh primerih gre za enojni nukleotidni polimorfizem. Navedeno genotipizacijo je mogoče izvesti s sekvenciranjem po Sangerju ali s preiskavo z metodo verižne reakcije s polimerazo (PCR). Prosimo, da se za dodatna pojasnila obrnete na lokalni laboratorij.
 - Siponimoda ne predpisujte bolnikom, ki so homozigoti za CYP2C9*3*3.
 - Bolnikom z genotipom CYP2C9*2*3 ali *1*3 prilagodite vzdrževalni odmerek na 1 mg.
- Bradiaritmija (vključno z motnjami prevajanja) v času uvajanja zdravljenja:
 - Zdravljenje začnite s titracijskim pakiranjem, ki zadostuje za 5 dni zdravljenja. Zdravljenje začnite z odmerjanjem 0,25 mg prvi dan, nato pa je treba odmerek zviševati do vzdrževalnega odmerka 2 mg ali 1 mg, ki ga bolnik doseže 6. dan, odvisen pa je od statusa presnavljalca s CYP2C9.
 - Če bolnik izpusti titracijski odmerek en dan v prvih 6 dneh zdravljenja, mora zdravljenje začeti od začetka z novim titracijskim pakiranjem.
 - Če je vzdrževalno odmerjanje prekinjeno tako, da bolnik izpusti 4 ali več zaporednih dnevnih odmerkov, mora zdravljenje ponovno začeti od začetka z novim titracijskim pakiranjem.
 - Zahteve za spremljanje bolnika ob uvedbi zdravljenja:
Pred začetkom zdravljenja:
 - Bolnikom s sinusno bradikardijo (s srčno frekvenco <55 utripov na minuto), z anamnezo atrioventrikularnega bloka prve ali druge stopnje [tipa Mobitz I] ali z anamnezo miokardnega infarkta ali srčnega popuščanja (stopnje I in II po klasifikaciji NYHA) je treba izmeriti vitalne znake in jim posneti izhodiščni EKG pred prejemom prvega odmerka siponimoda.*V prvih 6 urah po prejemu prvega odmerka:*
 - Bolnike s sinusno bradikardijo (s srčno frekvenco <55 utripov na minuto), z anamnezo atrioventrikularnega bloka prve ali druge stopnje [tipa Mobitz I] ali z anamnezo miokardnega infarkta ali srčnega popuščanja (stopnje I in II po klasifikaciji NYHA) je treba opazovati glede znakov in simptomov bradikardije v obdobju 6 ur po prejemu prvega odmerka siponimoda in jim posneti EKG po koncu 6-urnega obdobja opazovanja.
 - Znižanje srčne frekvence, ki jo povzroči siponimod, se po potrebi lahko odpravi s parenteralnim dajanjem atropina ali izoprenalina.

Podaljšano opazovanje (>6 ur po prejemu prvega odmerka):

- Če srčna frekvenca po 6 urah doseže najnižjo vrednost po prejemu prvega odmerka, je treba spremljanje podaljšati za najmanj 2 uri in do zvišanja srčne frekvence.
- Spremljanje srčne frekvence v zdravstveni ustanovi je treba podaljšati najmanj preko noči in dokler ugotovljene motnje ne izzvenijo pri bolnikih, pri katerih je bilo treba v času spremljanja ob uvedbi oziroma ponovni uvedbi zdravljenja farmakološko ukrepati. Po prejemu drugega odmerka siponimoda je treba ponoviti enak postopek spremljanja kot po prvem odmerku.
- Če pride do naslednjih motenj, je treba uvesti ustrezno zdravljenje in nadaljevati z opazovanjem bolnika, dokler se simptomi ne umirijo oziroma izvidi ne normalizirajo:
 - a. če se kadar koli na novo pojavi atrioventrikularni blok tretje stopnje,
 - b. če se na EKG posnetku 6 ur po odmerjanju na novo pojavi atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali je interval QTc ≥ 500 ms.

Če je potrebno farmakološko zdravljenje, je treba s spremljanjem bolnika nadaljevati še preko noči in po prejemu drugega odmerka ponoviti 6-urno spremljanje.

- Zdravilo Mayzent je kontraindicirano pri:
 - bolnikih, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih miokardni infarkt, nestabilno angino pectoris, možgansko kap oziroma prehodni ishemični napad (tranzitorno ishemično atako - TIA), dekompenzirano popuščanje srca (zaradi katerega je potrebno bolnišnično zdravljenje) ali srčno popuščanje stopnje III/IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (New York Heart Association - NYHA),
 - bolnikih z anamnezo atrioventrikularnega bloka druge stopnje tipa Mobitz II ali atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, sinuatrialnega bloka ali bolezni sinusnega vozla, če nimajo srčnega spodbujevalnika.
- Zdravilo Mayzent ni priporočeno pri:
 - bolnikih, ki imajo spodaj navedene bolezni ali motnje. O zdravljenju s siponimodom je treba pri teh bolnikih razmisliti le v primeru, ko pričakovane koristi presegajo možna tveganja, poleg tega pa se je treba s kardiologom posvetovati glede ustreznega spremljanja bolnika. Priporoča se podaljšano spremljanje najmanj preko noči.
 - podaljšanje intervala QTc na >500 ms
 - nezdravljena huda oblika apneje med spanjem
 - anamneza simptomatske bradikardije
 - anamneza rekurentne sinkope
 - neurejena hipertenzija
 - sočasno zdravljenje z antiaritmiki razreda Ia (npr. s kinidinom ali prokainamidom) ali razreda III, z zaviralci kalcijevih kanalčkov (kot sta verapamil in diltiazem) ali z drugimi zdravili (npr. z ivabradinom ali digoksinom), za katera je znano, da znižujejo srčno frekvenco.
- Okužbe, vključno z reaktivacijo okužbe z virusom varicella zoster, reaktivacijo drugih virusnih okužb, progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) in drugimi redkimi oportunističnimi okužbami:
 - Pri bolnikih, ki prejemajo siponimod, obstaja povečano tveganje za okužbe, vključno z resnimi okužbami.

- Pred začetkom zdravljenja je treba pridobiti nedaven (kar pomeni iz obdobja zadnjih 6 mesecev oziroma po prekinitvi predhodnega zdravljenja) izvid hemograma (kompletne krvne slike). Hemogram je priporočeno pregledati tudi 3 do 4 mesece po začetku zdravljenja in nato najmanj enkrat na leto ter v primeru znakov okužbe. Če je pri bolniku potrjeno absolutno število limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$, mu je treba znižati odmerek na 1 mg, ker so v kliničnih študijah bolnikom z absolutnim številom limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$ odmerek siponimoda znižali. Če je absolutno število limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$ potrjeno pri bolniku, ki že prejema siponimod v odmerku 1 mg, je treba zdravljenje s siponimodom prekiniti, dokler število limfocitov ne doseže $0,6 \times 10^9/l$, ko je mogoče razmisliti o ponovni uvedbi siponimoda.
- Pred začetkom zdravljenja s siponimodom bolnike, pri katerih anamneze noric ni potrdil zdravstveni delavec oziroma nimajo dokumentacije o opravljenem celotnem cepljenju proti virusu noric, testirajte na prisotnost protiteles proti virusu varicella zoster (VZV). Če je izvid testa negativen, je priporočeno cepljenje, zdravljenje s siponimodom pa je treba odložiti za 1 mesec, da lahko cepljenje začne učinkovati v celoti.
- Uporaba siponimoda je kontraindicirana pri bolnikih s sindromom imunske pomanjkljivosti.
- Uporaba siponimoda je kontraindicirana pri bolnikih z anamnezo progresivne multifokalne levkoencefalopatije ali kriptokoknega meningitisa.
- Bolnikom z aktivno hudo okužbo ne uvajajte zdravljenja s siponimodom, dokler ni okužba odpravljena.
- Previdnost je potrebna pri sočasnem dajanju antineoplastičnih, imunomodulatornih oziroma imunosupresivnih zdravil (vključno s kortikosteroidi) zaradi tveganja za aditivno delovanje na imunski sistem.
- Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo, takoj obvestijo o znakih in simptomih okužbe, ki jih opazijo v času zdravljenja in do enega meseca po zaključku zdravljenja s siponimodom.
- Med zdravljenjem in po zaključku zdravljenja s siponimodom bolnike skrbno spremljajte glede znakov in simptomov okužb.
 - Pri bolnikih s simptomi in znaki, ki kažejo na encefalitis, meningitis ali meningoencefalitis, je treba takoj izvesti diagnostično obravnavo in zdravljenje s siponimodom odložiti do izključitve teh diagnoz. V primeru potrditve okužbe je treba uvesti ustrezno zdravljenje.
 - Pri uporabi siponimoda je prišlo do primerov okužbe s herpes virusi (vključno s primeri meningitisa ali meningoencefalitisa, ki jih povzroča virus varicella zoster), pojavili pa so se kadar koli v času zdravljenja.
 - Pri uporabi siponimoda so poročali o primerih kriptokoknega meningitisa.
 - Pri uporabi modulatorjev receptorja S1P, vključno s siponimodom, ter drugih zdravil za zdravljenje multiple skleroze so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML). Zdravniki morajo biti pozorni na klinične simptome in izvide magnetnoresonančnega (MR) slikanja, ki bi lahko kazali na PML. Pri sumu na PML je treba zdravljenje s siponimodom prekiniti, dokler ni izključena možnost, da gre za PML. Če je PML potrjena, je treba zdravljenje s siponimodom prekiniti.
 - Pri bolnikih, ki so prejeli modulatorje receptorja za S1P, vključno s siponimodom, pri katerih je prišlo do PML, zaradi katere so prekinili zdravljenje, so poročali o vnetnem sindromu imunske obnove (IRIS). Običajno se pri bolnikih s PML sindrom IRIS razvije v nekaj tednih do nekaj mesecih po prenehanju uporabe modulatorja receptorja za S1P. Poskrbeti je treba za spremljanje bolnika glede razvoja sindroma IRIS in za ustrezno zdravljenje pridruženega vnetja.
- Makularni edem:
 - Pri bolnikih z anamnezo sladkorne bolezni, uveitisa ali obstoječe oziroma sočasno prisotne bolezni mrežnice je treba opraviti oftalmološki pregled pred začetkom zdravljenja in izvajati kontrolne preglede v času prejemanja siponimoda.

- Priporoča se, da bolnik opravi oftalmološki pregled 3-4 mesece po začetku zdravljenja s siponimodom.
- Bolnikom je treba naročiti, naj sporočijo, če kadar koli v času zdravljenja s siponimodom opazijo motnje vida.
- Bolnikom z makularnim edemom ne uvajajte zdravljenja s siponimodom, dokler edem ni odpravljen.
- Vpliv na sposobnost razmnoževanja:
 - Uporaba siponimoda je kontraindicirana v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Ženske opozorite na možna resna tveganja za plod, če siponimod uporabljajo v času nosečnosti ali če zanosijo v času zdravljenja.
 - Pri ženskah v rodni dobi je pred začetkom zdravljenja treba opraviti nosečnostni test, ki mora biti negativen. Test nosečnosti je treba ponavljati v ustreznih intervalih.
 - Ženskam v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja in redno tudi kasneje svetovati o resnih tveganjih siponimoda za plod in si pri tem pomagati z opozorilno kartico glede nosečnosti.
 - Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj 10 dni po prekinitvi zdravljenja s siponimodom.
 - Z jemanjem siponimoda je treba prenehati najmanj 10 dni pred načrtovanjem nosečnosti. Pri prekinitvi jemanja siponimoda zaradi načrtovanja nosečnosti je treba upoštevati možnost ponovne aktivacije bolezni.
 - Če pride do nenačrtovane nosečnosti, je treba poskrbeti za ustrezno strokovno svetovanje bolnici.
 - Če ženska v času zdravljenja s siponimodom zanosi, mora zdravljenje prekiniti. Nosečim ženskam je treba strokovno svetovati glede možnih resnih tveganj za plod in izvajati ultrazvočne preiskave.
 - Če ženska med zdravljenjem ali v obdobju 10 dni po prekinitvi zdravljenja s siponimodom zanosi, to poročajte družbi Novartis na telefonsko številko [vpišite lokalno številko] ali preko spletne strani [vpišite naslov], tudi če je izid nosečnosti neugoden.
 - Družba Novartis je vzpostavila program intenzivnega spremljanja izidov nosečnosti (PRenancy outcomes Intensive Monitoring (PRIM) programme), ki predstavlja register na osnovi mehanizmov okrepljenega spremljanja za pridobivanje podatkov o nosečnostih pri bolnicah, ki so bile izpostavljene siponimodu tik pred zanositvijo ali v času nosečnosti, in o izidih pri dojenčkih v 12 mesecih po rojstvu.
- Druge opozorila:
 - Pred začetkom zdravljenja s siponimodom določite vrednosti testov delovanja jeter. Če se pri bolniku v času zdravljenja s siponimodom razvijejo simptomi, ki kažejo na okvaro delovanja jeter, mu določite vrednosti jetrnih encimov. Če izvidi potrdijo pomembno okvaro jeter, prekinite zdravljenje. Uporaba siponimoda je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C).
 - Bolnike v času zdravljenja s siponimodom pozorno spremljajte glede razvoja kožnih malignih bolezni. Pregled kože je treba opraviti pred začetkom zdravljenja in nato vsakih 6 do 12 mesecev glede na klinično presojo. Pri daljšem trajanju zdravljenja je treba še naprej opravljati skrbne preglede kože. V primeru odkritja sumljivih kožnih sprememb je treba bolnika napotiti k dermatologu. Bolnike opozorite, naj se brez zaščite ne izpostavljajo sončni svetlobi. Ti bolniki se sočasno ne smejo zdraviti s fototerapijo z ultravijoličnimi žarki B (UV-B) ali s fotokemoterapijo s PUVA. Uporaba siponimoda je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo.
 - Če pri bolniku pride do nepričakovanih nevroloških ali psihiatričnih simptomov oziroma znakov ali do pospešenega slabšanja nevrološkega stanja, je treba takoj izvesti celoten klinični in nevrološki pregled ter razmisliti o magnetnoresonančnem (MR) slikanju.
 - Previdnost je potrebna pri starejših bolnikih, ki imajo več drugih sočasnih bolezni ali bolezni oziroma invalidnost v napreduvali fazi (zaradi možnosti povečanih tveganj za na primer okužbe ali bradikardične dogodke v času uvajanja zdravljenja).

- V primeru prekinitve zdravljenja s siponimodom je treba upoštevati možnost ponovitve visoke aktivnosti bolezni.
- Bolnikom izročite vodnik za bolnike/skrbnike, ženskam v rodni dobi pa tudi opozorilno kartico glede nosečnosti.
- Natančno preglejte informacije o zdravilu Mayzent.

Vodnik za bolnike/skrbnike:

Vodnik za bolnike/skrbnike mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Pojasnilo, kaj je zdravilo Mayzent in kako deluje.
- Pojasnilo, kaj je multipla skleroza.
- Bolniki morajo pred začetkom zdravljenja natančno prebrati navodilo za uporabo in ga shraniti, če ga bodo v času zdravljenja morda želeli ponovno prebrati.
- Pomen poročanja o neželenih učinkih.
- Pred začetkom zdravljenja je treba pridobiti vzorec DNA iz krvi ali sline bolnika (bris bukalne sluznice) za določanje genotipa CYP2C9, kar je potrebno za določanje ustreznega odmerka siponimoda. V določenih primerih bolniki ne smejo prejemati zdravljenja s siponimodom, če imajo poseben genotipski status CYP2C9.
- Bolniki se morajo cepiti proti noricam 1 mesec pred začetkom zdravljenja s siponimodom, če še niso zaščiteni pred virusom noric.
- Uporaba siponimoda ni priporočena za bolnike, ki imajo katero od srčnih bolezni ali sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da znižujejo srčno frekvenco. Bolniki morajo vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri njihovem zdravljenju, povedati, da se zdravijo s siponimodom.
- Bolnikom, ki imajo določene težave s srcem, je treba pred začetkom zdravljenja s siponimodom posneti EKG. Opozorilo, da je treba bolnika opazovati v zdravstveni ustanovi (kar vključuje EKG posnetek) 6 ur po prejemu prvega odmerka siponimoda na prvi dan zdravljenja, če ima bolnik težave s srcem, in obvestilo, da je treba v nekaterih primerih spremljanje podaljšati preko noči, če se pri bolniku v prvih 6 urah pojavijo simptomi.
- Bolniki morajo takoj sporočiti, če opazijo simptome, ki kažejo na znižano srčno frekvenco (kot so omotičnost, vrtoglavica, občutek slabosti ali palpitacije) po prvem odmerjanju siponimoda in v obdobju titracije.
- Pred začetkom zdravljenja morajo bolniki predložiti nedaven izvid hemograma (kompletne krvne slike). Hemogram je priporočljivo pregledati tudi 3 do 4 mesece po začetku zdravljenja in nato najmanj enkrat na leto ter v primeru znakov okužbe.
- Znake in simptome okužbe v času zdravljenja s siponimodom in do enega meseca po zaključku zdravljenja morajo bolniki takoj sporočiti zdravniku, ki jim je predpisal zdravilo, vključno s spodaj navedenimi težavami:
 - glavobol skupaj z otrdelim vratom, preobčutljivost na svetlobo, zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, občutek slabosti (navzea), izpuščaj, herpes zoster (pasovec) in/ali zmedenost ali napad s krči (epileptični napad) (lahko gre za simptome meningitisa in/ali encefalitisa, ki ju povzroča bodisi glivična ali virusna okužba),
 - če se vam zdi, da se vaša multipla skleroza slabša ali če med zdravljenjem in po zaključku zdravljenja z zdravilom Mayzent opazate kakršne koli nove simptome, kot so spremembe razpoloženja ali vedenja, nov pojav ali poslabšanje že prej prisotne šibkosti na eni strani telesa, motnje vida, zmedenost, spominske luknje ali oteženo govorjenje in komuniciranje. To so lahko simptomi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) ali vnetne reakcije (imenovane vnetni sindrom imunske obnove, angl. IRIS - Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome), ki se lahko razvije pri bolnikih s PML, ko se zdravilo Mayzent po prenehanju jemanja izloči iz njihovega telesa.
- Bolniki morajo takoj obvestiti zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo, če opazijo okvaro vida v času zdravljenja s siponimodom ali do en mesec po zaključku zdravljenja.
- Bolniki morajo poklicati zdravnika, če izpustijo odmerek v prvih 6 dneh zdravljenja ali če v času po začetnem zdravljenju s siponimodom izpustijo 4 ali več zaporednih dnevni odmerkov. V teh primerih morajo zdravljenje začeti od začetka z novim titracijskim pakiranjem.

- Vrednosti testov delovanja jeter je treba določiti pred začetkom zdravljenja in preiskavo ponoviti, če pride do simptomov, ki kažejo na okvaro delovanja jeter.
- Bolniki morajo sporočiti svojim zdravnikom, če opazajo nepričakovane nevrološke ali psihiatrične simptome ali znake (kot so nenaden pojav hudega glavobola, zmedenost, napad s krči in spremembe vida) ali pospešeno slabšanje nevrološkega stanja.
- Zaradi možnega tveganja za teratogeno delovanje siponimoda za ženske v rodni dobi velja:
 - da jih mora njihov zdravnik pred začetkom zdravljenja in redno tudi kasneje obveščati o resnih tveganjih siponimoda za plod in o tem, da je uporaba siponimoda kontraindicirana v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, pri čemer naj si zdravnik pomaga z opozorilno kartico glede nosečnosti,
 - da morajo pred začetkom zdravljenja opraviti test nosečnosti, ki mora biti negativen, in test nosečnosti ponavljati v ustreznih intervalih,
 - da morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj 10 dni po prekinitvi zdravljenja, da bi preprečile nosečnost, zaradi možnega tveganja za škodljive učinke zdravljenja na nerojenega otroka,
 - da morajo takoj sporočiti zdravniku, ki jim je predpisal zdravilo, če zanosijo (načrtno ali nehote) v času zdravljenja ali v obdobju 10 dni po prekinitvi zdravljenja s siponimodom.
- Bolnike je treba obvestiti o tveganju za kožnega raka in da morajo opraviti pregled kože na začetku zdravljenja in tudi kasneje v času zdravljenja s siponimodom. Bolnike je treba opozoriti, naj se brez zaščite ne izpostavljajo sončni svetlobi. Poleg tega se bolniki sočasno ne smejo zdraviti s fototerapijo z ultravijoličnimi žarki B (UV-B) ali s fotokemoterapijo s PUVA. Bolniki morajo takoj obvestiti zdravnika, če na koži opazijo vozličke (npr. s svetlečo, biserno površino), lise ali odprte ranice, ki se ne pozdravijo več tednov. Simptomi kožnega raka lahko vključujejo nenormalno rast ali spremembe kožnega tkiva (na primer neobičajna kožna znamenja), ki sčasoma spreminjajo barvo, obliko ali velikost.
- Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Mayzent morajo bolniki takoj obvestiti zdravnika, če se simptomi njihove bolezni slabšajo (če na primer opazajo šibkost ali spremembe vida) ali če opazijo pojav novih simptomov.
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravljenje s siponimodom.

Opozorilna kartica glede nosečnosti za ženske v rodni dobi:

Opozorilna kartica za bolnice glede nosečnosti mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Siponimod je kontraindiciran v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.
- Zdravnik bo bolnicam pred začetkom zdravljenja in tudi kasneje redno svetoval glede možnega tveganja za teratogeno delovanje siponimoda in ukrepov, ki jih je treba izvajati za zmanjševanje tega tveganja.
- Zdravnik mora bolnice obvestiti, da morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 10 dni po prekinitvi zdravljenja.
- Pred začetkom zdravljenja mora bolnica opraviti test nosečnosti, zdravnik pa mora potrditi negativen izvid. Test nosečnosti je treba ponavljati v ustreznih intervalih.
- Bolnice morajo v času zdravljenja s siponimodom uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- V času zdravljenja ženske ne smejo zanositi. Če ženska zanosi ali želi zanositi, mora prekiniti zdravljenje s siponimodom. Učinkovito kontracepcijo mora uporabljati še najmanj 10 dni po prekinitvi zdravljenja s siponimodom.
- Bolnice morajo takoj obvestiti zdravnika, če menijo, da so noseče. V primeru nosečnosti bodo zdravniki bolnicam zagotovili ustrezno svetovanje in vrednotenje izida katere koli nosečnosti.

- Bolnice morajo takoj obvestiti zdravnika, če pride do poslabšanja multiple skleroze po prekinitvi zdravljenja s siponimodom.
- Ženske, ki so v času nosečnosti izpostavljene siponimodu, se spodbuja, da se vključijo v program izpostavljenosti v nosečnosti (program intenzivnega spremljanja izidov nosečnosti, (PRIM - PRegnancy outcomes Intensive Monitoring programme), ki je namenjen spremljanju izidov nosečnosti.
- Če ženska v času zdravljenja ali v 10 dneh po prekinitvi zdravljenja s siponimodom zanosi, je treba to takoj poročati zdravniku ali družbi Novartis na telefonsko številko [vpišite lokalno številko] ali preko spletne strani [vpišite naslov], tudi če je izid nosečnosti neugoden.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete
siponimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 0,25 mg siponimoda (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in sojin lecitin. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

titracijsko pakiranje
12 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1414/001	titracijsko pakiranje 12 filmsko obloženih tablet
EU/1/19/1414/002	120 filmsko obloženih tablet
EU/1/19/1414/004	84 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Mayzent 0,25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA NOTRANJI OVOJNINI

ZLOŽENKA S PRETISNIM OMOTOM (titracijsko pakiranje z 12 filmsko obloženimi tabletami 0,25 mg)

1. IME ZDRAVILA

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete
siponimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 0,25 mg siponimoda (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in sojin lecitin. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

titracijsko pakiranje
12 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete jemljite vsak dan ob istem času.

Začetek

1. dan

2. dan

3. dan

4. dan

5. dan

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Novartis Europharm Limited

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1414/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (pakiranja z 84 in 120 filmsko obloženimi tabletami 0,25 mg)

1. IME ZDRAVILA

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete
siponimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete
siponimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 1 mg siponimoda (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in sojin lecitin. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1414/007

28 filmsko obloženih tablet

EU/1/19/1414/008

98 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Mayzent 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete
siponimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED
PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete
siponimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2 mg siponimoda (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in sojin lecitin. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

28 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Mayzent 2 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete
siponimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED
PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete siponimod

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Mayzent in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mayzent
3. Kako jemati zdravilo Mayzent
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Mayzent
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Mayzent in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Mayzent

Zdravilna učinkovina v zdravilu Mayzent je siponimod. Siponimod sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo modulatorji receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P).

Za kaj uporabljamo zdravilo Mayzent

Zdravilo Mayzent uporabljamo za zdravljenje odraslih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo (SPMS), ki imajo aktivno bolezen. Pri sekundarno progresivni multipli sklerozi aktivna bolezen pomeni, da ima bolnik še vedno zagone ali da so na magnetnoresonančnih (MR) posnetkih vidni znaki vnetja.

Kako deluje zdravilo Mayzent

Zdravilo Mayzent pomaga zaščititi centralni živčni sistem pred napadi lastnega imunskega sistema, in sicer:

- tako da zmanjšuje sposobnost nekaterih belih krvnih celic (ki jih imenujemo limfociti), da se prosto gibljejo po telesu
- in tako tem celicam preprečuje dostop do možganov in hrbtenjače.

To zmanjša okvaro živcev, ki jo povzroča sekundarno progresivna multipla skleroza in na ta način zdravilo Mayzent lahko pomaga upočasniti razvoj okvar, ki so posledica aktivnosti bolezni (kot so poslabšanje invalidnosti, spremembe v možganih in zagoni bolezni).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mayzent

Ne jemljite zdravila Mayzent

- če ste alergični na siponimod, arašide, sojo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate sindrom imunske pomanjkljivosti,
- če ste imeli kdaj progresivno multifokalno levkoencefalopatijo ali kriptokokni meningitis,

- če imate aktivno maligno bolezen - raka,
- če imate hude težave z jetri,
- če ste imeli v zadnjih 6 mesecih srčni infarkt, nestabilno angino pectoris, možgansko kap ali določeno vrsto srčnega popuščanja,
- če imate določene oblike nerednega ali nepravilnega bitja srca (aritmijo ali motnjo srčnega ritma) in nimate srčnega spodbujevalnika,
- če izvidi krvnih preiskav pokažejo, da vaše telo ne more dovolj dobro razgraditi tega zdravila, ga ne smete jemati (glejte spodaj pod naslovom “Krvne preiskave pred in med zdravljenjem”),
- če ste noseči ali bi lahko zanosili in ne uporabljate učinkovite kontracepcije.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Mayzent se posvetujte z zdravnikom:

- če imate okužbo ali vaš imunski sistem ne deluje ustrezno (na primer zaradi bolezni ali zdravil, ki zavirajo delovanje imunskega sistema; glejte tudi pod naslovom “Druga zdravila in zdravilo Mayzent”).
- če nikoli niste preboleli noric in niste bili cepljeni proti noricam. Če dobite norice v času zdravljenja z zdravilom Mayzent, je pri vas tveganje za zaplete lahko povečano. Zdravnik vas bo verjetno želel cepiti proti noricam, preden začnete z zdravljenjem.
- če se nameravate cepiti proti kateri koli bolezni: zdravnik vam bo glede tega ustrezno svetoval (glejte pod naslovom “Druga zdravila in zdravilo Mayzent”).
- če ste imeli kadar koli ali imate zdaj motnje vida (zlasti če gre za bolezen, imenovano makularni edem) ali če ste imeli vnetje ali okužbo očesa (uveitis). Zdravnik vam bo svetoval, da opravite pregled oči pred začetkom zdravljenja in nato preglede opravljate redno tudi v času zdravljenja. Zdravilo Mayzent lahko povzroča otekanje v predelu makule (rumene pege, predela v očesu, ki vam omogoča, da vidite oblike, barve in podrobnosti) - tako otekanje imenujemo makularni edem. Možnost, da se pri vas razvije makularni edem, je večja, če ste ga imeli že kdaj prej ali če ste že kdaj imeli uveitis (vnetje očesa).
- če imate sladkorno bolezen. Pri osebah s sladkorno boleznijo je tveganje za razvoj makularnega edema (glejte zgoraj) povečano.
- če ste imeli kadar koli katero od naslednjih bolezni (tudi če prejemate zdravila zanje): hudo bolezen srca, neredno ali nepravilno bitje srca (aritmijo), možgansko kap ali drugo bolezen krvnih žil v možganih, počasen srčni utrip, omedlevico, motnje srčnega ritma (ki so opazne na posnetku EKG).
- če imate hude težave z dihanjem med spanjem (apnejo v spanju).
- če imate visok krvni tlak, ki ga ni mogoče uravnati z zdravili: potrebne bodo redne meritve krvnega tlaka.
- če ste imeli kadar koli težave z jetri. Preden vam bo zdravnik predpisal zdravilo Mayzent, vas bo verjetno napotil na krvne preiskave za oceno delovanja jeter.
- če bi lahko zanosili, saj siponimod lahko škoduje nerojenemu otroku, če ga ženska uporablja v času nosečnosti. Preden začnete z zdravljenjem, vam bo zdravnik pojasnil, za kakšno tveganje gre, in vam naročil, da opravite test nosečnosti, s katerim se boste prepričali, da niste noseči. V času zdravljenja in še najmanj 10 dni po prekinitvi zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte pod naslovom “Nosečnost, dojenje in plodnost”).

Če kar koli od navedenega velja za vas, povejte zdravniku, **preden** začnete jemati zdravilo Mayzent.

V času jemanja zdravila Mayzent bodite pozorni na naslednje

Če v času jemanja zdravila Mayzent pride do katere koli težave, ki je navedena spodaj, **takoj obvestite zdravnika**, ker gre lahko za resno stanje:

- če prebolevate okužbo. Zdravilo Mayzent znižuje število belih krvnih celic v krvi. Bele krvne celice se borijo proti okužbi, zato ste v času, ko jemljete zdravilo Mayzent (in še do 3 do 4 tedne po prekinitvi jemanja), lahko bolj dovzetni za okužbe. Te okužbe so lahko resne in v nekaterih primerih celo življenjsko nevarne.

- če se opazate poslabšanje multiple skleroze ali nove ali neobičajne simptome. Redka možganska okužba, ki jo imenujemo progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), lahko povzroča podobne simptome kot sekundarno progresivna multipla skleroza. Pojavi se lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, kot je Mayzent, ali druga zdravila za zdravljenje multiple skleroze. Če imate potrjeno diagnozo PML, vam bo zdravnik ukinil zdravilo Mayzent. Nekateri ljudje lahko dobijo reakcijo, ko se Mayzent odstrani iz telesa. Ta reakcija (znana kot vnetni sindrom imunske rekonstitucije ali IRIS) lahko povzroči poslabšanje vašega stanja, vključno s poslabšanjem delovanja možganov.
- če imate zvišano telesno temperaturo, če se počutite tako, kot da imate gripo, ali imate glavobol skupaj z otrdelim vratom, preobčutljivost na svetlobo, občutek slabosti ali opazate zmedenost. Lahko gre za simptome meningitisa in/ali encefalitisa, ki ga povzroča virusna ali glivična okužba (kot je kriptokokni meningitis).
- če opazate spremembe vida, na primer če postane centralni del vidnega polja zamegljen ali se vam pred očmi pojavljajo sence, če v centralnem delu vidnega polja opazate slepo pego ali če imate težave z zaznavanjem barv ali podrobnosti. Lahko gre za simptome makularnega edema. V zgodnjih fazah razvoja makularnega edema morda ne opazite nobenega simptoma, lahko pa povzroča enake vidne simptome kot zagon multiple skleroze (optični nevritis). Zdravnik vam bo verjetno naročil, da opravite očesni pregled 3 ali 4 mesece po začetku zdravljenja in kasneje ponovno. Če ugotovijo, da se je razvil makularni edem, vam bo zdravnik verjetno svetoval, da prekinete zdravljenje z zdravilom Mayzent.
- če imate simptome, kot so nenaden pojav hudega glavobola, zmedenost, napad s krči in motnje vida: lahko gre za simptome bolezni, ki jo imenujemo sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES).
- če imate simptome, kot so nepojasnen občutek slabosti, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, rumeno obarvanje kože ali beločnic ali nenormalno temno obarvan urin: lahko gre za simptome težav z jetri.
- če na koži opazite vozličke (s svetlečo, biserno površino), lise ali odprte ranice, ki se ne pozdravijo več tednov.

Počasno bitje srca (bradikardija) in nepravilno bitje srca

Prvi dan zdravljenja lahko zdravilo Mayzent povzroči, da se bitje srca upočasni (bradikardija). Morda ne boste čutili ničesar, lahko pa boste postali omotični ali utrujeni. Zdravilo lahko na začetku zdravljenja povzroči tudi nereden srčni utrip. Če bi kar koli kazalo, da imate povečano tveganje za razvoj teh težav, se vaš zdravnik lahko odloči, da vas bo na začetku zdravljenja bolj skrbno spremljal, vas pred zdravljenjem napoti k specialistu za srce (kardiologu), ali pa se odloči, da vam zdravila Mayzent ne bo predpisal.

Preiskave pred in med zdravljenjem

Od bolnika do bolnika se razlikuje, kako hitro se to zdravilo v telesu razgrajuje (presnavlja), zato različni ljudje potrebujejo različne odmerke. Pred začetkom zdravljenja boste opravili preiskavo z odvzemom vzorca krvi ali sline za ugotavljanje, kateri odmerek je za vas najprimernejši. V redkih primerih lahko izvid te preiskave pokaže, da ne smete prejemati zdravila Mayzent.

• Krvna slika

Želeni učinek zdravljenja z zdravilom Mayzent je zmanjšanje števila belih krvnih celic v krvnem obtoku. Število se običajno vrne v normalni okvir v 3-4 tednih po prekinitvi zdravljenja. Če morate opraviti kakršne koli preiskave krvi, zdravniku povejte, da jemljete zdravilo Mayzent. V nasprotnem primeru si zdravnik ne bo mogel pravilno razlagati rezultata preiskave, za določene vrste krvnih preiskav pa vam bodo morda morali odvzeti več krvi kot običajno.

Preden začnete jemati zdravilo Mayzent, bo moral zdravnik potrditi, da imate v krvi dovolj belih krvnih celic in bo to verjetno redno preverjal tudi v nadaljevanju zdravljenja. Če ne boste imeli dovolj belih krvnih celic, vam bo zdravnik morda moral znižati odmerek ali prekinil jemanje zdravila Mayzent.

Pred začetkom zdravljenja bodo s krvno preiskavo ugotavljali tudi, kako dobro delujejo vaša jetra.

Kožni rak

Pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so prejeli zdravilo Mayzent, so poročali o kožnih rakih. Če na koži opazite vozličke (s svetlečo, biserno površino), lise ali odprte ranice, ki se ne pozdravijo več tednov, se takoj posvetujte z zdravnikom. Simptomi kožnega raka lahko vključujejo nenormalno rast ali spremembe kožnega tkiva (na primer neobičajna kožna znamenja), ki sčasoma spreminjajo barvo, obliko ali velikost. Preden začnete jemati zdravilo Mayzent, je potreben pregled kože, da ne bi prezrli morebitnih sprememb na koži. Zdravnik vam bo kožo redno pregledoval tudi med zdravljenjem z zdravilom Mayzent. Če boste opazili spremembe na koži, vas bo zdravnik morda napotil k dermatologu. Ta se bo po pregledu morda odločil, da bi bilo za vas najbolje, če bi redno prihajali na preglede kože.

Izpostavljanje sončni svetlobi in zaščita pred soncem

Zdravilo Mayzent oslabi imunski sistem in to lahko pri vas poveča tveganje za razvoj kožnega raka. Za zmanjšano izpostavljenost sončni svetlobi in ultravijoličnim (UV) žarkom morate poskrbeti tako, da:

- nosite ustrezna zaščitna oblačila,
- redno nanašate sredstvo z visokim faktorjem zaščite pred UV svetlobo.

Poslabšanje multiple skleroze po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Mayzent

Ne prenehajte jemati zdravila Mayzent in ne spreminjajte odmerka, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če se vam po prekinitvi jemanja zdravila Mayzent zdi, da se multipla skleroza pri vas poslabšuje, takoj obvestite zdravnika (glejte poglavje 3 pod naslovom "Če ste prenehali jemati zdravilo Mayzent").

Starostniki (stari 65 let ali več)

Z uporabo zdravila Mayzent pri starejših bolnikih ni na voljo nobenih izkušenj. Če vas skrbi, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, ki so stari manj kot 18 let, saj uporaba zdravila v tej starostni skupini še ni bila proučena.

Druga zdravila in zdravilo Mayzent

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravniku morate povedati, če jemljete ali uporabljate katero od naslednjih zdravil ali terapij:

- zdravila za zdravljenje nepravilnega srčnega ritma, kot so amjodaron, prokainamid, kinidin in sotalol. Zdravnik se bo morda odločil, da vam ne bo predpisal zdravila Mayzent, ker bi lahko okrepilo učinek na nepravilen srčni ritem.
- zdravila, ki upočasnjujejo srčni utrip, kot so diltiazem in verapamil (ki sodita v skupino zdravil z imenom zaviralci kalcijevih kanalčkov) ter digoksin in ivabradin. Zdravnik se bo morda odločil, da vas napoti k specialistu za srce (kardiologu), saj vam bo treba morda prilagoditi odmerjanje drugih zdravil, ker zdravilo Mayzent v prvih dneh zdravljenja prav tako lahko upočasnjuje srčni utrip. Če jemljete zaviralec adrenergičnih receptorjev beta, kot sta atenolol in propranolol, vam bo zdravnik morda naročil, da začasno prekinete zdravljenje z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta, dokler ne začnete prejemati polnega dnevnega odmerka zdravila Mayzent.
- zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, kot so kemoterapevtiki, imunosupresivna zdravila, ali druga zdravila za zdravljenje multiple skleroze. Zdravnik vam bo morda naročil, da ta zdravila prenehate jemati, da ne bi prišlo do okrepljenega delovanja na imunski sistem.
- cepiva: če morate biti cepljeni, se najprej posvetujte z zdravnikom. V času zdravljenja z zdravilom Mayzent in 4 tedne po zaključku zdravljenja z njim ne smete prejeti določenih vrst cepiv (ki jih imenujemo živa atenuirana cepiva), ker bi lahko sprožila okužbe, ki bi jih sicer morala preprečiti (glejte poglavje 2).

- zdravila, ki so močni zaviralci encima CYP2C9, predvidoma zvišajo koncentracijo zdravila Mayzent v krvi in jih ni priporočeno jemati v kombinaciji z zdravilom Mayzent. Glede tega vam bo svetoval vaš zdravnik.
- karbamazepin in nekatera druga zdravila lahko znižajo koncentracijo zdravila Mayzent v krvi in s tem preprečijo, da bi zdravilo ustrezno delovalo. Glede tega vam bo svetoval vaš zdravnik.
- modafinil in nekatera druga zdravila lahko pri nekaterih bolnikih znižajo koncentracijo zdravila Mayzent v krvi in s tem preprečijo, da bi zdravilo ustrezno delovalo. Glede tega vam bo svetoval vaš zdravnik, če je to za vas pomembno.
- fototerapijo z ultravijoličnimi (UV) žarki ali fotokemoterapijo s PUVA. Zdravljenje z UV žarki v času zdravljenja z zdravilom Mayzent lahko poveča tveganje za razvoj kožnega raka.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Mayzent ne uporabljajte v času nosečnosti oziroma če želite zanositi ali če ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate učinkovite kontracepcije. Pri uporabi zdravila Mayzent v času nosečnosti obstaja tveganje za škodljivo delovanje na nerojenega otroka. Če ste ženska, ki lahko zanosi, vas bo zdravnik poučil o tem tveganju, še preden začnete uporabljati zdravilo Mayzent in vam pri tem naročil, da opravite test nosečnosti, da se prepričate, da niste noseči. V času jemanja zdravila Mayzent in še najmanj 10 dni po prekinitvi jemanja tega zdravila morate uporabljati učinkovito kontracepcijo, da ne bi zanosili. Z zdravnikom se pogovorite o zanesljivih metodah kontracepcije.

Če se kljub vsemu zgodi, da zanosite v času jemanja zdravila Mayzent, takoj obvestite zdravnika. Zdravnik se bo odločil za prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 3 pod naslovom "Če ste prenehali jemati zdravilo Mayzent"). Dogovorili se boste za posebne preglede za spremljanje otroka pred rojstvom.

V času jemanja zdravila Mayzent ne smete dojiti. Zdravilo Mayzent lahko prehaja v materino mleko in obstaja tveganje za resne neželene učinke pri otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravnik vam bo povedal ali vam vaša bolezen dopušča varno vožnjo in uporabo strojev. Ni pričakovati, da bi zdravilo Mayzent vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev, ko redno jemljete ustrezne običajne odmerke, na začetku zdravljenja pa lahko občasno občutite omotico. Zato prvi dan zdravljenja z zdravilom Mayzent ne smete voziti in upravljati strojev.

Zdravilo Mayzent vsebuje laktozo in sojin lecitin

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste alergični na arašide ali sojo, ne smete jemati tega zdravila.

3. Kako jemati zdravilo Mayzent

Zdravljenje z zdravilom Mayzent bo nadzoroval zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju multiple skleroze.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Koliko zdravila Mayzent je treba jemati

Začetek zdravljenja

Prejeli boste titracijsko pakiranje, s pomočjo katerega boste v poteku 5 dni postopoma zviševali odmerke. Upoštevajte navodila, ki so označena na pakiranju (glejte tudi preglednico "Titracijsko pakiranje").

Titracijska faza zdravljenja je namenjena zmanjševanju tveganja za neželene učinke na srce na začetku zdravljenja. Zdravnik vas bo na začetku zdravljenja skrbno spremljal in ugotavljal, ali gre pri vas za povečano tveganje za upočasnitev ali razvoj nerednega srčnega utripa.

Titracijsko pakiranje

Dan	Odmerek	Število tablet zdravila Mayzent 0,25 mg, ki jih je treba vzeti
1. dan	0,25 mg	1 tableta
2. dan	0,25 mg	1 tableta
3. dan	0,5 mg	2 tableti
4. dan	0,75 mg	3 tablete
5. dan	1,25 mg	5 tablet

6. dan boste prešli na jemanje ustreznega običajnega odmerka za zdravljenje.

Za prvih 6 dni zdravljenja je priporočljivo, da tablete vzamete zjutraj skupaj s hrano ali brez nje.

Odmerek za zdravljenje

Priporočen odmerek je 2 mg enkrat na dan (ena 2-miligramska tableta zdravila Mayzent) skupaj s hrano ali brez nje.

Zdravnik vam bo morda naročil, da morate jemati odmerek 1 mg enkrat na dan (eno tableto zdravila Mayzent 1 mg ali štiri tablete zdravila Mayzent 0,25 mg), če bodo krvne preiskave, ki jih boste opravili pred začetkom zdravljenja, pokazale, da se zdravilo Mayzent v vašem telesu razgrajuje počasi (glejte "Preiskave pred in med zdravljenjem"). Če se to pokaže pri vas, morate vedeti, da je kljub temu varno, če v titracijskem obdobju na 5. dan vzamete pet 0,25-miligramskih tablet, kot je navedeno zgoraj.

Zdravilo Mayzent je namenjeno peroralni uporabi (jemanju z zaužitjem). Tableto zaužijte z vodo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Mayzent, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Mayzent ali če ste pomotoma vzeli prvo tableto iz pakiranja za redno zdravljenje namesto iz titracijskega pakiranja, takoj pokličite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil, da vas zadrži na opazovanju.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Mayzent

Če v prvih 6 dneh zdravljenja en dan pozabite vzeti odmerek, pokličite zdravnika, preden vzamete naslednji odmerek. Zdravnik vam bo moral predpisati novo titracijsko pakiranje. Ponovno boste morali začeti z odmerkom za 1. dan.

Če pozabite vzeti odmerek, ko jemljete običajne odmerke (od 7. dne dalje), vzemite pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite izpuščen odmerek in nadaljujte z jemanjem zdravila po običajnem urniku. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste pozabili jemati zdravilo Mayzent in ga niste vzeli 4 ali več dni zaporedoma, pokličite zdravnika, preden vzamete naslednji odmerek. Zdravnik vam bo moral predpisati novo titracijsko pakiranje in ponovno boste morali začeti z odmerkom za 1. dan.

Če ste prenehali jemati zdravilo Mayzent

Ne prenehajte jemati zdravila Mayzent in ne spreminjajte odmerka, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Zdravilo Mayzent bo ostalo v vašem telesu še 10 dni po tem, ko ga boste prenehali jemati. Število belih krvnih celic (število limfocitov) lahko ostane znižano še 3 do 4 tedne po tem, ko prenehate jemati zdravilo. V tem času lahko še vedno pride do neželenih učinkov, ki so opisani v tem navodilu za uporabo (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki").

Če morate ponovno začeti z jemanjem zdravila Mayzent po tem, ko ga niste vzeli več kot 4 dni, vam bo zdravnik predpisal novo titracijsko pakiranje in ponovno boste morali začeti z odmerkom za 1. dan.

Če se vam po prekinitvi jemanja zdravila Mayzent zdi, da se multipla skleroza pri vas poslabšuje, takoj obvestite zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- izpuščaj z majhnimi s tekočino napolnjenimi mehurčki, ki se pojavljajo na pordeli koži (simptomi virusne okužbe z imenom herpes zoster (pasovec), ki je lahko huda)
- vrsta kožnega raka, ki ga imenujemo bazalnocelični karcinom, ki je pogosto videti kot vozliček s svetlečo biserno površino, lahko pa je tudi drugačne oblike
- zvišana telesna temperatura, vneto grlo oziroma žrelo in/ali razjede v ustih zaradi okužbe (znižano število limfocitov, limfopenija)
- konvulzije, krči
- motnje vida, kot je senca ali slepa pega v centralnem delu vidnega polja, zamegljen vid, težave z zaznavanjem barv ali podrobnosti (simptomi makularnega edema, ki je oteklina v predelu rumene pege na mrežnici na očesnem ozadju)
- nereden srčni utrip (atrioventrikularni blok)
- počasen srčni utrip (bradikardija)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vrsta kožnega raka, ki ga imenujemo ploščatocelični karcinom, ki je lahko videti kot čvrst rdeč vozliček, rana s krasto ali nastanek nove rane na že prej prisotni brazgotini
- vrsta kožnega raka, ki ga imenujemo maligni melanom in se običajno razvije iz neobičajnega kožnega znamenja. Možni znaki, da gre za melanom, vključujejo kožna znamenja, ki lahko sčasoma spremenijo velikost, obliko, dvignjenost nad raven kože ali barvo, ali pa gre za pojav novega kožnega znamenja. Kožna znamenja lahko tudi srbijo, krvavijo ali se na njih pojavijo razjede.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- okužba možganov, imenovana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Simptomi PML so lahko podobni kot pri multipli sklerozi, na primer šibkost, spremembe vida, izguba spomina, težave z razmišljanjem ali težave pri hoji.
- vnetna bolezen po ukinitvi zdravljenja z zdravilom Mayzent (vnetni sindrom imunske obnove ali IRIS).

Neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- kriptokokne okužbe (vrste glivičnih okužb) ali virusne okužbe (ki jih povzročajo herpes virusi ali virus varicella zoster), ki vključujejo meningitis in/ali encefalitis s simptomi, kot so glavobol skupaj z otrdelim vratom, preobčutljivost na svetlobo, občutek slabosti in/ali zmedenost
- alergijske reakcije, ki vključujejo simptome izpuščaj ali srbeča koprivnica, otekanje ustnic, jezika ali obraza.

Če pride do česa od navedenega, **takoj obvestite zdravnika.**

Drugi neželeni učinki

Drugi možni neželeni učinki vključujejo spodaj navedene težave. Če kateri od teh neželenih učinkov postane močnejše izražen, **obvestite zdravnika ali farmacevta.**

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- visok krvni tlak (hipertenzija), v nekaterih primerih skupaj s simptomi, kot sta glavobol in omotičnost
- izvidi krvnih preiskav, ki kažejo zvišane vrednosti jetrnih encimov

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nova kožna znamenja
- omotičnost
- nehoteno tresenje telesa (tremor)
- driska
- občutek slabosti (navzea)
- bolečine v rokah in stopalih
- otekline rok, gležnjev, nog ali stopal (periferni edemi)
- šibkost (astenija)
- izvidi preiskav pljučne funkcije, ki kažejo na zmanjšano funkcijo

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Mayzent

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli oziroma foliji pretisnega omota poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Mayzent

- Učinkovina je siponimod.

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete

- Ena tableta vsebuje 0,25 mg siponimoda (v obliki siponimodičevega fumarata).
- Druge sestavine so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat (glejte "Zdravilo Mayzent vsebuje laktozo in sojin lecitin" v poglavju 2), mikrokristalna celuloza, krospovidon, glicerildibehenat, brezvodni koloidni silicijev dioksid.
Obloga tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), smukec, sojin lecitin (glejte "Zdravilo Mayzent vsebuje laktozo in sojin lecitin" v poglavju 2), ksantan gumi.

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete

- Ena tableta vsebuje 1 mg siponimoda (v obliki siponimodičevega fumarata).
- Druge sestavine so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat (glejte "Zdravilo Mayzent vsebuje laktozo in sojin lecitin" v poglavju 2), mikrokristalna celuloza, krospovidon, glicerildibehenat, brezvodni koloidni silicijev dioksid.
Obloga tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), smukec, sojin lecitin (glejte "Zdravilo Mayzent vsebuje laktozo in sojin lecitin" v poglavju 2), ksantan gumi

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

- Ena tableta vsebuje 2 mg siponimoda (v obliki siponimodičevega fumarata).
- Druge sestavine so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat (glejte "Zdravilo Mayzent vsebuje laktozo in sojin lecitin" v poglavju 2), mikrokristalna celuloza, krospovidon, glicerildibehenat, brezvodni koloidni silicijev dioksid.
Obloga tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), smukec, sojin lecitin (glejte "Zdravilo Mayzent vsebuje laktozo in sojin lecitin" v poglavju 2), ksantan gumi

Izgled zdravila Mayzent in vsebina pakiranja

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete so blede rdeče okrogle filmsko obložene tablete z logotipom družbe na eni strani in oznako "T" na drugi.

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete so vijolično bele okrogle filmsko obložene tablete z logotipom družbe na eni strani in oznako "L" na drugi.

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete so blede rumene okrogle filmsko obložene tablete z logotipom družbe na eni strani in oznako "II" na drugi.

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete so na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

- titracijsko pakiranje v obliki zloženke, ki vsebuje 12 tablet, in
- pakiranje, ki vsebuje 84 ali 120 tablet.

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 28 ali 98 tablet.

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28 ali 98 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.