

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate
Mayzent 1 mg comprimate filmate
Mayzent 2 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține siponimod acid fumaric, echivalentul a siponimod 0,25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) 59,1 mg și lecitină din soia 0,092 mg.

Mayzent 1 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține siponimod acid fumaric, echivalentul a siponimod 1 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) 58,3 mg și lecitină din soia 0,092 mg.

Mayzent 2 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține siponimod acid fumaric, echivalentul a siponimod 2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) 57,3 mg și lecitină din soia 0,092 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat fimat

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, biconvex, cu margini teșite, de culoare roșu pal, cu diametrul aproximativ de 6,1 mm, cu logo-ul companiei pe o parte și „T” pe cealaltă parte.

Mayzent 1 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, biconvex, cu margini teșite, de culoare violet-alb, cu diametrul aproximativ de 6,1 mm, cu logo-ul companiei pe o parte și „L” pe cealaltă parte.

Mayzent 2 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, biconvex, cu margini teșite, de culoare galben pal, cu diametrul aproximativ de 6,1 mm, cu logo-ul companiei pe o parte și „II” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mayzent este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu siponimod trebuie inițiat și supervizat de un medic experimentat în tratamentul sclerozei multiple.

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9*3*3 (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Doze

Începerea tratamentului

Tratamentul trebuie început cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile. Tratamentul începe cu 0,25 mg o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doze cu administrare o dată pe zi de 0,5 mg în ziua 3, 0,75 mg în ziua 4 și 1,25 mg în ziua 5, pentru a se atinge doza prescrisă de siponimod de întreținere a pacientului cu începere din ziua 6 (vezi Tabelul 1).

În primele 6 zile de la începerea tratamentului, doza zilnică recomandată trebuie administrată o dată pe zi, dimineața, cu sau fără alimente.

Tabelul 1 Schema de creștere treptată a dozei pentru atingerea dozei de întreținere

Titrare	Doza titrată	Schemă de titrare	Doză
Ziua 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	CREȘTERE TREPTATĂ A DOZEI
Ziua 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Ziua 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Ziua 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Ziua 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Ziua 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	ÎNȚEȚINERE
¹ La pacienții cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3, doza recomandată de întreținere este de 1 mg administrat o dată pe zi (1 x 1 mg sau 4 x 0,25 mg) (vezi mai sus și pct. 4.4 și 5.2). Expunere suplimentară la 0,25 mg în ziua 5 nu compromite siguranța pacientului.			

Tratament de întreținere

La pacienții cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3, doza recomandată de întreținere este de 1 mg (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Doza recomandată de întreținere de siponimod la pacienții cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 este de 2 mg.

Mayzent se administrează o dată pe zi.

Doză(e)omisă(e) în timpul începerii tratamentului

În primele 6 zile de tratament, dacă este omisă o doză de titrare într-o zi, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Doză omisă după ziua 6

Dacă este omisă o doză, doza prescrisă trebuie administrată la următoarea dată programată; doza următoare nu trebuie dublată.

Reînceperea terapiei de întreținere după întreruperea tratamentului

Dacă tratamentul de întreținere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siponimod nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă. Studiile clinice au inclus pacienți cu vârsta de până la 61 ani. Siponimod trebuie utilizat cu precauție la vârstnici din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitate (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Pe baza studiilor farmacologice clinice, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) (vezi pct. 4.3). Cu toate că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, trebuie procedat cu precauție când se începe tratamentul la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea siponimod la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală. Siponimod se administrează cu sau fără alimente.

Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi, cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sindrom imunodeficiar.
- Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
- Neoplazii active.
- Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).
- Pacienți care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în ambulator) sau insuficiență cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) bloc AV de gradul II de tip II Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă aceștia nu au stimulator cardiac (vezi pct. 4.4).
- Pacienți homozigoți pentru genotipul CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (metabolizator slab).
- În timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.4 și 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții

Risc de infecții

Un efect farmacodinamic esențial al siponimod este scăderea numărului de limfocite periferice, în funcție de doză, la 20-30% din valorile inițiale. Aceasta este cauzat de sechestrarea reversibilă a limfocitelor în țesuturile limfoide (vezi pct. 5.1).

Efectele asupra sistemului imunitar pot crește riscul apariției infecțiilor (vezi pct. 4.8).

Înainte de începerea tratamentului, trebuie obținută o hemoleucogramă (HLG) (veche de cel mult 6 luni sau după întreruperea tratamentului anterior). Se recomandă evaluări periodice ale HLG la 3 până la 4 luni de la inițierea tratamentului și cel puțin anual ulterior și în cazul apariției semnelor unei infecții. Un număr absolut de limfocite $<0,2 \times 10^9/l$, dacă este confirmat, trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg, pentru că, în studiile clinice, doza de siponimod a fost scăzută la pacienții cu număr absolut de limfocite $<0,2 \times 10^9/l$. Un număr absolut de limfocite confirmat $<0,2 \times 10^9/l$ la un pacient caruia i s-a administrat deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu siponimod până când nivelul atinge valoarea de $0,6 \times 10^9/l$ atunci când poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.

Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienții cu infecții active severe până la rezolvarea acestora. Dat fiind că efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt efecte de scădere a numărului de limfocite periferice, pot persista până la 3 până la 4 săptămâni de la întreruperea tratamentului, trebuie să se monitorizeze apariția infecțiilor în toată această perioadă (vezi mai jos secțiunea „Întreruperea tratamentului cu siponimod”).

Pacienții trebuie instruiți să raporteze prompt medicului lor apariția unor simptome ale infecției. Trebuie utilizate strategii de diagnostic și terapeutice eficiente la pacienții cu simptome de infecție în timpul tratamentului. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu siponimod dacă un pacient dezvoltă o infecție severă.

Au fost raportate cazuri de meningită criptococică (CM) în asociere cu administrarea siponimod. Pacienții care prezintă simptome și semne ale CM trebuie să fie supuși unei prompte evaluări în scopul diagnosticării. Trebuie întreruptă administrarea siponimod până când CM este exclusă. Dacă se stabilește diagnosticul de meningită criptococică, trebuie inițiat tratament adecvat.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) au fost raportate la administrarea siponimod (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie atenți la simptomele clinice sau rezultatele examenelor de imagistică medicală cu rezonanță magnetică (RMN) care pot sugera LMP. Dacă se suspectează LMP, tratamentul cu siponimod trebuie suspendat până când LMP a fost exclusă. Dacă LMP este confirmată, tratamentul cu siponimod trebuie întrerupt.

Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS) a fost raportat la pacienții tratați cu modulatori ai receptorilor sfingozin 1-fosfat (S1P), inclusiv siponimod, care au dezvoltat LMP și, ulterior, au întrerupt definitiv tratamentul. IRIS se prezintă ca un declin clinic al stării pacientului care poate fi rapid, poate duce la complicații neurologice grave sau deces și este adesea asociat cu modificări caracteristice la examenul RMN. Timpul până la debutul IRIS la pacienții cu LMP a fost, de obicei, de la săptămâni la luni după întreruperea administrării modulatorului receptorului S1P. Trebuie efectuată monitorizarea dezvoltării IRIS și tratamentul adecvat al inflamației asociate.

Infecție virală cu herpes

Au apărut cazuri de infecție virală cu herpes (inclusiv cazuri de meningită sau meningoencefalită cauzată de virusul varicela zoster [VZV]) în asociere cu siponimod în orice moment, pe durata tratamentului. Dacă apar meningita sau meningoencefalita cauzate de herpes, administrarea siponimod trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament pentru infecția respectivă. Pacienții fără antecedente

de varicelă confirmate de medic sau fără documentație care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testați pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării siponimod (a se vedea mai jos secțiunea „Vaccinare”).

Vaccinare

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienții fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obținerea unui efect complet al vaccinării (vezi pct. 4.8).

Utilizarea vaccinurilor atenuate vii trebuie evitate atunci când pacienții administrează siponimod și timp de 4 săptămâni de la oprirea tratamentului (vezi pct. 4.5).

Alte tipuri de vaccinuri pot fi mai puțin eficiente dacă sunt administrate în timpul tratamentului cu siponimod (vezi pct. 4.5). Se recomandă întreruperea tratamentului cu 1 săptămână înainte de vaccinarea planificată și timp de până la 4 săptămâni după administrarea vaccinării. Dacă se oprește terapia cu siponimod în vederea efectuării vaccinării, trebuie avută în vedere reapariția activității bolii (a se vedea mai jos secțiunea „Oprirea tratamentului cu siponimod”).

Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare

Terapiile antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) trebuie administrate concomitent cu precauție din cauza riscului apariției unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii (vezi pct. 4.5).

Edemul macular

Edemul macular, cu sau fără simptome vizuale, a fost raportat mai frecvent la administrarea siponimod (1,8%) decât la administrarea placebo (0,2%) în studiul clinic de fază III (vezi pct. 4.8). Cele mai multe cazuri au apărut în primele 3-4 luni de tratament. Prin urmare, se recomandă o evaluare oftalmologică la 3-4 luni de la inițierea tratamentului. Dat fiind că cazuri de edem macular au apărut, de asemenea, la administrarea tratamentului pe termen lung, pacienții trebuie să raporteze tulburările vizuale în orice moment în timp ce administrează terapia cu siponimod și se recomandă o evaluare a fundului de ochi, inclusiv a maculei.

Tratamentul cu siponimod nu trebuie început la pacienții cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.

Siponimod trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană existentă/co-existentă, din cauza unei creșteri posibile a riscului de apariție a edemului macular (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca acești pacienți să efectueze o evaluare oftalmologică înainte de începerea terapiei și regulat în timpul administrării terapiei cu siponimod pentru a se depista edemul macular.

Nu a fost evaluată continuarea tratamentului cu siponimod la pacienții cu edem macular. Se recomandă ca tratamentul cu siponimod să fie întrerupt dacă pacientul prezintă edem macular. Decizia de a relua tratamentul cu siponimod după remiterea edemului macular trebuie să aibă în vedere posibilele beneficii și riscuri ale fiecărui pacient în parte.

Bradiaritmie

Începerea tratamentului cu siponimod conduce la diminuarea tranzitorie a frecvenței cardiace și, de asemenea, poate fi asociată cu întârzieri de conducere atrioventriculară (vezi pct. 4.8 și 5.1). Ca urmare, la începutul tratamentului se aplică o schemă de titrare pentru a se obține o doză de întreținere în ziua 6 (vezi pct. 4.2).

După administrarea primei doze, scăderea frecvenței cardiace începe în interval de o oră și scăderea maximă din ziua 1 are loc la aproximativ 3 până la 4 ore. Odată cu creșterea continuă a dozei, se observă scăderi ulterioare ale frecvenței cardiace în zilele ulterioare, cu o scădere maximă față de

ziua 1 (valoarea inițială) atinsă în ziua 5 spre 6. Scăderea zilnică post-doză a frecvenței cardiace medii orare absolute este observată ca fiind cea mai mare în ziua 1, cu pulsul scăzând, în medie, cu 5 până la 6 bătăi pe minut (bpm). Scăderile post-doză din zilele următoare sunt mai puțin pronunțate. Odată cu dozarea continuă, frecvența cardiacă începe să crească după ziua 6 și atinge valori asociate cu administrarea placebo în interval de 10 zile de la inițierea tratamentului.

Rar a fost observată o frecvență cardiacă mai mică de 40 bpm. Întârzierile de conducere atrioventriculară manifestate în cele mai multe dintre cazuri ca bloc atrioventricular (AV) de gradul I (interval PR prelungit pe electrocardiogramă). În studiile clinice, blocul AV de gradul II, de obicei, de tip I Mobitz (Wenckebach), a fost observat la mai puțin de 1,7% dintre pacienți la momentul inițierii tratamentului.

Majoritatea evenimentelor bradiaritmice sau întârzierilor de conducere atrioventriculară au fost asimptomatice, tranzitorii și s-au remis în decurs de 24 de ore și nu au necesitat întreruperea tratamentului. În cazul în care apar simptome post-administrare (amețeli, dureri toracice non-cardiace și cefalee), trebuie inițiat un tratament adecvat clinic și monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor. Dacă este necesar, reducerea frecvenței cardiace induse de siponimod poate fi inversată prin administrarea parenterală de doze de atropină sau izoprenalină.

Recomandare de începere a tratamentului la pacienții cu anumite boli cardiace preexistente

Ca măsură de precauție, pacienții cu următoarele afecțiuni cardiace trebuie monitorizați pe o perioadă de 6 ore de la administrarea primei doze de siponimod pentru depistarea de semne și simptome ale bradicardiei (vezi și pct. 4.3):

- bradicardia sinusală (frecvență cardiacă <55 bpm),
- antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],
- antecedente de infarct miocardic sau
- antecedente de insuficiență cardiacă (pacienți cu NYHA clasele I și II).

La acești pacienți, se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (EKG) înainte de administrarea dozei și la sfârșitul perioadei de observație. Dacă apar bradiaritmie post-dozare sau simptome asociate conducerii cardiace sau dacă examenul EKG la 6 ore post-doză arată un nou debut de bloc AV de gradul II sau mai mare $QTc \geq 500$ msec, trebuie început un tratament adecvat și monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte și trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

Din cauza riscului de apariție a tulburărilor severe de ritm cardiac sau a bradicardiei semnificative, siponimod **nu trebuie utilizat** la pacienții cu:

- antecedente de bradicardie simptomatică sau sincopă recurentă,
- hipertensiune arterială necontrolată sau
- apnee nocturnă netratată severă.

La acești pacienți, tratamentul cu siponimod trebuie avut în vedere numai dacă beneficiile anticipate depășesc riscurile potențiale. Trebuie consultat un medic cardiolog înainte de începerea tratamentului pentru a se stabili strategia optimă de monitorizare.

Un studiu detaliat privind QT nu a demonstrat niciun efect semnificativ direct de prelungire a QT. Siponimod nu este asociat cu un potențial aritmogen asociat cu prelungirea QT. Începerea tratamentului poate duce la o frecvență cardiacă scăzută și prelungire indirectă a intervalului QT în faza de titrare. Siponimod nu a fost studiat la pacienții cu prelungire semnificativă a intervalului QT ($QTc > 500$ msec) sau care au fost tratați cu medicamente pentru prelungirea intervalului QT. Dacă tratamentul cu siponimod este avut în vedere la pacienții cu prelungire semnificativă preexistentă a intervalului QT sau care sunt deja tratați cu medicamente pentru prelungirea intervalului QT cu proprietăți aritmogene, trebuie consultat un medic cardiolog înainte de începerea tratamentului pentru a se stabili strategia optimă de monitorizare.

Siponimod nu a fost studiat la pacienții cu aritmii care necesită tratament cu antiaritmice de clasa Ia (de exemplu, chinidină, procainamidă) sau de clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol). Antiaritmicele de clasă Ia și clasă III au fost asociate cu cazuri de torsada vârfurilor la pacienții cu

bradicardie. Dat fiind că începerea tratamentului duce la scăderea frecvenței cardiace, siponimod nu trebuie utilizat concomitent cu aceste medicamente la începerea tratamentului.

Există experiență limitată la pacienții care administrează terapie concomitentă cu blocante ale canalelor de calciu care scad frecvența cardiacă (cum sunt verapamil sau diltiazem) sau alte substanțe care pot scădea frecvența cardiacă (de exemplu, ivabradină sau digoxin) pentru că aceste medicamente nu au fost studiate la pacienții care au administrat siponimod în studii clinice. Utilizarea concomitentă a acestor substanțe în timpul începerii tratamentului poate fi asociată cu bradicardie severă și bloc atrioventricular. Din cauza efectului aditiv posibil asupra frecvenței cardiace, în general, tratamentul cu siponimod nu trebuie inițiat la pacienții care sunt tratați concomitent cu aceste substanțe (vezi pct. 4.5). La acești pacienți, trebuie avut în vedere tratamentul cu siponimod numai dacă beneficiile anticipate depășesc riscurile posibile.

Dacă tratamentul concomitent cu una dintre substanțele de mai sus este avut în vedere la începerea tratamentului cu siponimod, trebuie consultat un medic cardiolog privind trecerea la un medicament care să nu scadă frecvența cardiacă sau monitorizarea adecvată pentru începerea tratamentului.

Efectele bradiaritmice sunt mai pronunțate atunci când siponimod se adaugă terapiei cu beta-blocante. Pentru pacienții care administrează o doză stabilă de beta-blocant, trebuie avută în vedere frecvența cardiacă la repaus înainte de introducerea tratamentului. Dacă frecvența cardiacă la repaus este >50 bpm sub tratament cronic cu beta-blocante, siponimod poate fi introdus. Dacă frecvența cardiacă la repaus este ≤50 bpm, atunci tratamentul cu beta-blocant trebuie întrerupt până când frecvența cardiacă inițială este de >50 bpm. Tratamentul cu siponimod poate fi atunci inițiat și tratamentul cu un beta-blocant poate fi reinițiat după ce doza de siponimod a fost crescută până la doza țintă de întreținere (vezi pct. 4.5).

Funcția hepatică

Trebuie să fie disponibile valori recente (adică din ultimele 6 luni) ale transaminazelor și bilirubinei înainte de începerea tratamentului cu siponimod.

În studiul clinic de fază III, au fost observate valori ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) de trei ori mai mari decât limita normală superioară (LNS) la 5,6% dintre pacienții tratați cu siponimod 2 mg comparativ cu 1,5% dintre pacienții care au administrat placebo (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, tratamentul a fost întrerupt dacă creșterea a depășit o creștere triplă și pacientul a prezentat simptome asociate funcției hepatice sau în cazul în care creșterea a depășit un nivel de 5 ori mai mare. În studiul clinic de fază III, 1% dintre toți pacienții care au întrerupt definitiv tratamentul au îndeplinit unul dintre aceste criterii.

Pacienților care prezintă simptome care sugerează o disfuncție hepatică trebuie să li se verifice valorile enzimelor hepatice, iar tratamentul cu siponimod trebuie întrerupt dacă se confirmă citoliză hepatică semnificativă. Reluarea tratamentului va depinde de stabilirea unei alte cauze ale citolizei hepatice și de beneficiile pacientului la reluarea tratamentului față de riscurile reapariției disfuncției hepatice.

Cu toate că nu există date pentru a stabili dacă pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente prezintă risc crescut de creștere a valorilor serice ale funcției hepatice la administrarea siponimod, trebuie procedat cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni hepatice majore.

Neoplazii cutanate

Au fost raportate carcinom cu celule bazale (CCB) și alte neoplazii cutanate, inclusiv carcinom cu celule scuamoase (CCS) și melanom malign, la pacienții care au utilizat siponimod, mai ales la pacienții cu o durată mai mare a tratamentului (vezi pct. 4.8).

Se recomandă examinări cutanate la toți pacienții la inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 6 până la 12 luni, în funcție de judecata clinică. În cazul tratamentelor cu o durată mai lungă, trebuie efectuate examene atente ale pielii. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze prompt medicului lor orice

leziuni cutanate suspecte. Pacienții tratați cu siponimod trebuie avertizați împotriva expunerii la soare, fără protecție solară. Acești pacienți nu trebuie să administreze fototerapie concomitentă cu radiații UV-B sau fotochimioterapie PUVA.

Simptome/semne neurologice sau psihice neașteptate

Au fost raportate cazuri rare de sindrom al encefalopatiei reversibile posterioare (PRES) în asociere cu un alt modulator al receptorilor sfingosin- 1-fosfat (S1P). Astfel de evenimente nu au fost raportate pentru siponimod în programul de dezvoltare. Cu toate acestea, dacă un pacient aflat în tratament cu siponimod prezintă orice simptome/semne neurologice sau psihice neașteptate (de exemplu, deficite cognitive, modificări comportamentale, tulburări vizuale corticale sau orice alte simptome/semne corticale neurologice sau orice simptom/semn care să sugereze o creștere a presiunii intracraniene) sau o deteriorare neurologică accelerată, trebuie programat imediat un examen fizic și neurologic complet și trebuie avută în vedere efectuarea unui RMN.

Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare

Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătățire plasmatică și modul de acțiune ale celui alt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariția unei reacții imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de inițierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacție imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie).

Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informațiile privind medicamentul, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab.

În general, administrarea siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.

Efecte asupra tensiunii arteriale

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată medicamentos au fost excluși din studiile clinice și se recomandă atenție specială dacă pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată sunt tratați cu siponimod.

Hipertensiunea arterială a fost raportată mai frecvent la pacienții care au primit tratament cu siponimod (12,6%) față de cei cărora li s-a administrat placebo (9,0%) în studiul clinic de fază III la pacienți cu SPMS. Tratamentul cu siponimod a determinat o creștere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, începând curând după inițierea tratamentului, atingând efectul maxim după aproximativ 6 luni de tratament (sistolic 3 mmHg, diastolic 1,2 mmHg) și rămânând ulterior stabilă. Efectul a persistat în paralel cu continuarea tratamentului.

În timpul tratamentului cu siponimod, tensiunea arterială trebuie monitorizată în mod regulat.

Genotip CYP2C9

Înainte de începerea tratamentului cu siponimod, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 (vezi pct. 4.2). Pacienții homozigoți pentru CYP2C9*3 (genotip CYP2C9*3*3: aproximativ 0,3 până la 0,4% din populație) nu trebuie tratați cu siponimod. Utilizarea siponimod la acești pacienți a determinat valori serice substanțial crescute ale siponimod. Doza recomandată de întreținere este de 1 mg zilnic la pacienții cu genotip CYP2C9*2*3 (1,4-1,7% din populație) și la pacienții cu genotip *1*3 (9-12% din populație) pentru a evita expunerea crescută la siponimod (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Femei cu potențial fertil

Din cauza riscului pentru făt, utilizarea siponimod este contraindicată în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente. Înainte de începerea tratamentului, femeile cu potențial fertil trebuie să fie informate cu privire la acest risc pentru făt, trebuie să obțină un rezultat negativ la testul de sarcină și trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de minimum 10 zile de la întreruperea acestuia (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Oprirea tratamentului cu siponimod

Rar a fost raportată exacerbarea severă a bolii, inclusiv recidiva bolii, după întreruperea unui alt modulator al receptorilor S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea administrării siponimod. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activității intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod și trebuie instituit tratament adecvat după cum este necesar.

După oprirea terapiei cu siponimod, siponimod rămâne în sânge timp de până la 10 zile. Începerea altor tratamente în acest interval va duce la expunerea concomitentă la siponimod.

După oprirea administrării terapiei cu siponimod în contextul LMP, se recomandă monitorizarea pacientului pentru dezvoltarea sindromului inflamator de reconstituire imună (LMP-IRIS) (vezi mai sus secțiunea „Leucoencefalopatie multifocală progresivă”).

La vasta majoritate (90%) a pacienților cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în interval de 10 zile de la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt scăderea numărului de limfocite, pot persista timp de până la 3-4 săptămâni de la administrarea ultimei doze. Utilizarea imunosupresoarelor în această perioadă poate duce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar și, prin urmare, trebuie procedat cu precauție timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

Interferența cu testele de laborator

Deoarece siponimod scade numărul de limfocite din sânge prin redistribuție la nivelul organelor limfoide secundare, numărul limfocitelor periferice nu poate fi utilizat pentru a evalua numărul limfocitelor la un pacient tratat cu siponimod. Analizele de laborator, care implică utilizarea celulelor mononucleare circulante, necesită volume mai mari de sânge din cauza scăderii numărului de limfocite circulante.

Excipienți

Comprimatele conțin lecitină din soia. Pacienților care sunt hipersensibili la alune sau soia nu trebuie să li se administreze siponimod (vezi pct. 4.3).

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamente anti-neoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare

Siponimod nu a fost studiat în asociere cu terapii anti-neoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare. Trebuie procedat cu precauție în timpul administrării concomitente din cauza riscului apariției unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata acestei terapii și în săptămânile de după oprirea administrării oricăruia dintre aceste medicamente (vezi pct. 4.4).

Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informațiile privind medicamentul, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab dacă beneficiile tratamentului nu depășesc în mod clar riscurile pentru pacientul în cauză (vezi pct. 4.4).

Antiaritmice, medicamente pentru prelungirea intervalului QT, medicamente care pot scădea frecvența cardiacă

La începerea tratamentului, siponimod nu trebuie utilizat concomitent la pacienții care administrează medicamente aritmice de clasa Ia (de exemplu, chinidină, procainamidă) sau de clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol), medicamente pentru prelungirea intervalului QT cu proprietăți aritmogene cunoscute, blocante ale canalelor de calciu care scad frecvența cardiacă (cum sunt verapamil sau diltiazem) sau alte substanțe care pot scădea frecvența cardiacă (de exemplu, ivabradin sau digoxin) din cauza efectelor suplimentare posibile asupra frecvenței cardiace (vezi pct. 4.4). Nu sunt disponibile date privind utilizarea concomitentă a acestor medicamente în asociere cu siponimod. Administrarea concomitentă a acestor substanțe în timpul inițierii tratamentului poate fi asociată cu apariția bradicardiei severe și blocului cardiac. Din cauza efectului suplimentar posibil asupra frecvenței cardiace, în general, tratamentul cu siponimod nu trebuie inițiat la pacienții care sunt tratați concomitent cu aceste substanțe (vezi pct. 4.4). Dacă se are în vedere tratamentul cu siponimod, trebuie consultat un medic cardiolog privind trecerea la un medicament care să nu scadă frecvența cardiacă sau monitorizarea adecvată pentru începerea tratamentului.

Beta-blocante

Trebuie procedat cu precauție atunci când siponimod este inițiat la pacienții carora li se administrează beta- blocante din cauza efectelor suplimentare posibile asupra scăderii frecvenței cardiace (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu beta-blocante poate fi inițiat la pacienții care administrează doze stabile de siponimod.

Efectul cronotrop negativ al administrării concomitente de siponimod și propranolol a fost evaluat într-un studiu dedicat de farmacodinamică/siguranță. Adăugarea propranolol la siponimod a avut efecte cronotrope negative asupra stării de echilibru farmacocinetic/farmacodinamic mai puțin pronunțate (mai puțin decât aditive) în comparație cu starea de echilibru farmacocinetic/farmacodinamic la adăugarea siponimod la propranolol la (efect HR aditiv).

Vaccinare

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecții și, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod și timp de 4 săptămâni de la tratament (vezi pct. 4.4).

În timpul tratamentului cu siponimod și timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puțin eficace. Nu se consideră că eficacitatea vaccinării este compromisă dacă tratamentul cu siponimod este întrerupt cu 1 săptămână înainte de vaccinare până la 4 săptămâni după vaccinare. Într-un studiu dedicat, de fază I, la voluntari sănătoși, tratamentul cu siponimod administrat concomitent cu vaccinuri antigripale sau o pauză mai scurtă în tratament (de la 10 zile înainte până la 14 zile după vaccinare) a fost asociat cu rate inferioare ale respondenților (rate cu aproximativ 15% până 30% mai mici) comparativ cu placebo, în timp ce eficacitatea vaccinării PPV 23 nu a fost compromisă de tratamentul concomitent cu siponimod (vezi pct. 4.4).

Potențialul altor medicamente de a afecta farmacocinetica siponimod

Siponimod este metabolizat, în principal, de citocromul P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) și, într-o măsură mai mică, de citocromul P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%). CYP2C9 este o enzimă polimorfă și efectul asupra interacțiunii între medicamente în prezența inhibitorilor sau inductorilor CYP3A sau CYP2C9 se anticipează a fi dependentă de genotipul CYP2C9.

Inhibitori CYP2C9 și CYP3A4

Dată fiind creșterea semnificativă a expunerii la siponimod, nu se recomandă utilizarea concomitentă a siponimod și a medicamentelor care determină o inhibare moderată a CYP2C9 și o inhibare moderată sau potentă a CYP3A4. Această schemă de administrare concomitentă poate consta într-un inhibitor dual moderat CYP2C9/CYP3A4 (de exemplu, fluconazol) sau un inhibitor moderat CYP2C9 în asociere cu un alt inhibitor moderat sau potent CYP3A4.

Administrarea concomitentă cu fluconazol (inhibitor moderat CYP2C9/dual CYP3A4) 200 mg zilnic la starea de echilibru și o doză unică de siponimod 4 mg la voluntari sănătoși cu genotip CYP2C9*1*1 a dus la o creștere dublă a ariei de sub curbă (ASC) a siponimod. Conform evaluării potențialului de interacțiune medicamentoasă utilizând un model farmacocinetic fiziologic (PBPK), este anticipată o creștere maxim dublă a ASC a siponimod între genotipuri cu orice tip de inhibitori CYP3A4 și CYP2C9, cu excepția pacienților cu genotip CYP2C9*2*2. La pacienții cu CYP2C9*2*2, se anticipează o creștere de 2,7 a ASC a siponimod în prezența inhibitorilor moderați CYP2C9/CYP3A4.

Inductori CYP2C9 și CYP3A4

Siponimod poate fi combinat cu cele mai multe tipuri de inductori CYP2C9 și CYP3A4. Cu toate acestea, din cauza unei reduceri anticipate a expunerii la siponimod, trebuie estimat dacă tratamentul este adecvat și trebuie avute în vedere posibilele beneficii ale acestuia atunci când siponimod este administrat în asociere cu:

- inductori duali puternici CYP3A4/moderați CYP2C9 (de exemplu, carbamazepină) sau un inductor moderat CYP2C9 în asociere cu un inductor potent CYP3A4 separat la toți pacienții, indiferent de genotip
- inductori moderați CYP3A4 (de exemplu, modafinil) sau inductori potenți CYP3A4 la pacienții cu genotip CYP2C9*1*3 sau *2*3.

O reducere semnificativă a expunerii la siponimod (cu până la 76%, respectiv 51%) este anticipată în aceste condiții în funcție de evaluarea potențialului de interacțiuni medicamentoase, utilizând modelul PBPK. Administrarea concomitentă a siponimod 2 mg zilnic în prezența dozelor zilnice de 600 mg de rifampin (inductor puternic CYP3A4 și moderat CYP2C9) a scăzut $AUC_{tau,ss}$ și $C_{max,ss}$ ale siponimod cu 57%, respectiv 45%, a subiecților cu CYP2C9*1*1.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă cu siponimod nu a evidențiat efecte clinic relevante asupra farmacocineticii și farmacodinamicii contraceptivelor orale combinate cu etinilestradiol și levonorgestrel. Prin urmare, eficacitatea contraceptivelor orale investigate a fost menținută sub tratamentul cu siponimod.

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu contraceptive orale cu conținut de alți progestageni, cu toate acestea, nu se anticipează un efect al siponimod asupra eficacității contraceptivelor orale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil / Contracepția la femei

Siponimod este contraindicat la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.3). Pri urmare, înainte de începerea tratamentului la femei cu potențial fertil trebuie să fie disponibil un rezultat negativ la testul de sarcină și trebuie asigurată consiliere privind riscul grav pentru făt. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de minimum zece zile după administrarea ultimei doze de siponimod (vezi pct. 4.4).

Măsuri specifice sunt, de asemenea, incluse în pachetul de informații pentru medici. Aceste măsuri trebuie implementate înainte ca siponimod să fie prescris la paciente și pe durata tratamentului.

La întreruperea terapiei cu siponimod pentru planificarea unei sarcini, trebuie avută în vedere recidiva posibilă a bolii (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Nu există date sau există date limitate disponibile din utilizarea siponimod la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat embriotoxicitate și fetotoxicitate indusă de siponimod la șobolani și iepuri și teratogenitate la șobolani, inclusiv deces embriofetal și malformații scheletice sau viscerale la valori ale expunerii comparabile cu expunerea la om, la doza zilnică de 2 mg (vezi pct. 5.3). Suplimentar, experiența clinică cu un alt modulator al receptorului sfingosin-1-fosfat a indicat un risc de 2 ori mai mare de apariție a malformațiilor congenitale majore atunci când a fost administrat în timpul sarcinii comparativ cu incidența observată la populația generală.

Ca urmare, siponimod este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Administrarea siponimod trebuie întreruptă cu minimum 10 zile înainte de planificarea sarcinii (vezi pct. 4.4). Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului, administrarea siponimod trebuie întreruptă. Trebuie asigurată consiliere medicală cu privire la riscul apariției efectelor negative pentru făt, asociate cu tratamentul, și trebuie efectuate ecografii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă siponimod sau metaboliții săi principali sunt eliminați în laptele matern. Siponimod și metaboliții săi sunt eliminați în laptele de șobolan. Siponimod nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Efectul siponimod asupra fertilității la om nu a fost evaluat. Siponimod nu a avut niciun efect asupra organelor reproducătoare masculine la șobolani și maimuțe sau asupra parametrilor fertilității la șobolani.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Siponimod nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, ocazional pot apărea amețeli la începerea tratamentului cu siponimod. Prin urmare, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje în prima zi de tratament cu siponimod (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt cefaleea (15%) și hipertensiunea arterială (12,6%).

Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

În cadrul fiecărei clase de organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cele mai frecvente reacții adverse fiind menționate mai întâi. Suplimentar, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2 Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Infecții și infestări	
Frecvente	Herpes zoster
Rare	Leucoencefalopatie multifocală progresivă
Cu frecvență necunoscută	Meningită criptococică
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Frecvente	Nevi melanocitici Carcinom celular bazal
Mai puțin frecvente	Carcinom cu celule scuamoase Melanom malign
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	Limfopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare	Sindrom inflamator de reconstituire imună (IRIS)
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee
Frecvente	Amețeală Convulsii Tremor
Tulburări oculare	
Frecvente	Edem macular
Tulburări cardiace	
Frecvente	Bradycardie Bloc atrioventricular (de gradul I și II)
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață Diaree
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Edem periferic Astenie
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Valori crescute ale testelor funcției hepatice
Frecvente	Valori scăzute ale testelor funcției pulmonare

Descrierea anumitor reacții adverse selectate

Infecții

În studiul clinic de fază III la pacienții cu SPMS, rata generală a infecțiilor a fost similară la pacienții tratați cu siponimod și la cei carora li s-a administrat placebo (49,0% comparativ cu 49,1%). Cu toate acestea, a fost raportată o creștere a ratei infecțiilor herpes zoster la administrarea siponimod (2,5%) comparativ cu placebo (0,7%).

Au apărut cazuri de meningită sau meningoencefalită cauzată de virusurile varicella zoster la administrarea siponimod în orice moment, pe durata tratamentului. Au fost, de asemenea, raportate în asociere cu siponimod cazuri de meningită criptococică (CM) (vezi pct. 4.4).

Edem macular

Edemul macular a fost raportat mai frecvent la pacienții carora li s-a administrat siponimod (1,8%) decât la cei carora li s-a administrat placebo (0,2%). Cu toate că la majoritatea cazurilor acesta a apărut în primele 3-4 luni de la începerea tratamentului cu siponimod, au fost raportate și cazuri la pacienții tratați cu siponimod timp de peste 6 luni (vezi pct. 4.4). Unii pacienți au prezentat vedere încețoșată

sau acuitate vizuală scăzută, în timp ce alții au fost asimptomatici și diagnosticați în urma unui examen oftalmologic de rutină. În general, edemul macular s-a ameliorat sau s-a rezolvat spontan după întreruperea definitivă a tratamentului. Nu a fost evaluat riscul de recidivă la reluarea tratamentului.

Bradiaritmie

Inițierea tratamentului cu siponimod conduce la scăderea tranzitorie a frecvenței cardiace și poate fi asociată și cu întârzieri de conducere atrioventriculară (vezi pct. 4.4). Bradicardia a fost raportată la 6,2% dintre pacienții tratați cu siponimod comparativ cu 3,1% dintre pacienții tratați cu placebo și bloc AV la 1,7% dintre pacienții tratați cu siponimod comparativ cu 0,7% la pacienții tratați cu placebo (vezi pct. 4.4).

Scăderea maximă a frecvenței cardiace este observată în primele 6 ore de la administrarea dozei.

În faza inițială de dozare, s-a observat o scădere tranzitorie, dependentă de doză, a frecvenței cardiace, care a rămas la un nivel constant la doze ≥ 5 mg. Evenimentele asociate cu bradiaritmie (bloc AV și pause sinusale) au fost detectate cu o incidență mai mare sub tratamentul cu siponimod comparativ cu placebo.

Cele mai multe cazuri de bloc AV și pauze sinusale au apărut la administrarea unei doze terapeutice de peste 2 mg, cu o incidență notabil mai mare în condiții de netitrare comparativ cu titrarea dozei.

Scăderea frecvenței cardiace indusă de siponimod poate fi inversată prin administrarea de atropină sau isoprenalină.

Teste ale funcției hepatice

La pacienții cu scleroză multiplă tratați cu siponimod, s-au raportat valori crescute ale enzimelor hepatice (în principal, creșterea valorilor ALT). În studiul de fază III la pacienții cu SPMS, creșterea valorilor funcției hepatice au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu siponimod (11,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (3,1%), în principal, din cauza creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ALT/AST) și GGT. Cele mai multe creșteri ale acestor valori au apărut în interval de 6 luni de la începerea tratamentului. Valorile ALT au revenit la normal în aproximativ 1 lună de la întreruperea siponimod (vezi pct. 4.4).

Tensiunea arterială

Hipertensiunea arterială a fost raportată mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat siponimod (12,6%) decât la cei cărora li s-a administrat placebo (9,0%) în studiul clinic de fază III, la pacienții cu SPMS. Tratamentul cu siponimod a determinat o creștere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, începând curând de la inițierea tratamentului, atingând efectul maxim după aproximativ 6 luni de tratament (sistolică 3 mmHg, diastolică 1,2 mmHg), rămânând stabilă ulterior. Efectul a persistat la continuarea tratamentului.

Convulsii

Covulsiile au fost raportate la 1,7% dintre pacienții tratați cu siponimod comparativ cu 0,4% dintre cei tratați cu placebo, în studiul clinic de fază III, la pacienții cu SPMS.

Efecte asupra sistemului respirator

Scăderile minore ale valorilor volumului expirator maxim (FEV_1) și capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (CDMC) au fost observate la tratamentul cu siponimod. În lunile 3 și 6 de tratament din studiul clinic de fază III la pacienții cu SPMS, modificările medii față de valoarea inițială ale FEV_1 în grupa în care s-a administrat siponimod au fost de -0,1 l la fiecare moment din timp, fără nicio modificare în grupa în care s-a administrat placebo. Acestea au fost puțin mai crescute (modificare medie cu aproximativ 0,15 l față de valoarea inițială a FEV_1) la pacienții cu tulburări respiratorii, cum sunt boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau astm bronșic, tratate cu siponimod. La administrarea pe termen lung a tratamentului, această scădere nu s-a tradus în evenimente adverse semnificative din punct de vedere clinic și nu a fost asociată cu o creștere a raportărilor privind tuse sau dispnee (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La voluntarii sănătoși, doza unică maximă tolerată a fost stabilită la 25 mg în funcție de apariția bradicardiei simptomatice după doze unice de 75 mg. Câțiva subiecți au primit doze neintenționate de până la 200 mg zilnic timp de 3 până la 4 zile și au prezentat creșteri tranzitorii, asimptomatice, ușoare până la moderate, ale valorilor funcției hepatice.

Un pacient (cu antecedente de depresie) caruia i s-a administrat siponimod 84 mg a prezentat o creștere ușoară a valorilor transaminazelor hepatice.

Dacă supradoza constituie prima expunere la siponimod sau apare în faza de titrare a dozei de siponimod, este important să se monitorizeze semnele și simptomele bradicardiei, ceea ce ar putea include monitorizare peste noapte. Sunt necesare măsurători regulate ale pulsului și tensiunii arteriale și trebuie efectuate electrocardiografe (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu există antidot disponibil pentru siponimod. Dializa sau schimbul de plasmă nu ar determina eliminarea semnificativă a siponimod din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, modulatori ai receptorului sfingosin 1-fosfat (S1P), codul ATC: L04AE03

Mecanism de acțiune

Siponimod este un modulator al receptorilor sfingosin 1-fosfat (S1P). Siponimod se leagă selectiv la doi din cinci receptori legați la proteina G (GPCRs) pentru S1P, și anume S1P1 și S1P5. Acționând ca antagonist funcțional al receptorilor S1P1 de la nivelul limfocitelor, siponimod blochează capacitatea limfocitelor de a ieși din ganglionii limfatici. Acesta reduce recircularea celulelor T în sistemul nervos central (SNC) pentru a limita inflamarea centrală.

Efecte farmacodinamice

Scăderea numărului de limfocite din sângele periferic

Siponimod induce o scădere dependentă de doză a numărului de limfocite din sângele periferic în interval de 6 ore de la prima doză din cauza sechestrării reversibile a limfocitelor în țesuturile limfoide.

La administrarea zilnică continuă, numărul de limfocite continuă să scadă, atingând un număr median minim (Î 90%) de limfocite de aproximativ 0,560 (0,271-1,08) celule/nl la un pacient tipic non-japonez, cu SPMS, cu genotip CYP2C9*1*1 sau *1*2, corespunzând la 20-30% din valoarea inițială. Numărul mic de limfocite este menținut prin administrarea dozei zilnice.

La vasta majoritate (90%) a pacienților cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în 10 zile de la întreruperea tratamentului. După întreruperea tratamentului cu siponimod, efectele reziduale ale acestuia de scădere a numărului de limfocite în sângele periferic pot persista timp de până la 3-4 săptămâni de la ultima doză.

Frecvență și ritm cardiac

Siponimod determină scăderea tranzitorie a frecvenței cardiace și conducerii atrioventriculare la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8), care este mecanistic legată de activarea canalelor de potasiu cu rectificare, cuplate în interior cu proteinele G (G-protein-coupled inwardly rectifying potassium (GIRK)) prin stimularea receptorilor S1P1, ceea ce duce la hiperpolarizare și excitabilitate redusă. Datorită antagonismului funcțional la nivelul receptorilor S1P1, titrarea inițială a siponimod desensibilizează succesiv canalele GIRK până la atingerea dozei de întreținere.

Potențialul de prelungire a intervalului QT

Efectele dozelor terapeutice (2 mg) și supraterapeutice (10 mg) de siponimod asupra repolarizării cardiace au fost investigate într-un studiu detaliat privind intervalul QT. Rezultatele nu au sugerat un potențial aritmogen asociat cu prelungirea QT la administrarea siponimod. Siponimod determină creșterea QTcF ajustată în funcție de valoarea inițială medie corectată cu placebo ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) cu peste 5 ms, cu un efect mediu maxim de 7,8 ms (2 mg), respectiv 7,2 ms (10 mg), la 3 h de la administrarea dozei. Valoarea superioară a ÎÎ 95% unilateral pentru $\Delta\Delta\text{QTcF}$ la toate momentele din timp rămâne sub 10 ms. Analiza categorică nu a evidențiat valori QTc generate de tratament de peste 480 ms, creșteri ale intervalului QTc față de valoarea inițială de peste 60 ms și valorile QT/QTc corectate și necorectate nu au depășit 500 ms.

Funcția pulmonară

Tratamentul cu siponimod cu doză unică sau doze multiple timp de 28 zile nu este asociat cu creșteri relevante clinic ale rezistenței căilor respiratorii măsurate pe baza valorilor volumului expirator maxim (FEV_1) și valorilor volumului expirator forțat (FEF) în timpul expirației de 25 până la 75% din capacitatea vitală forțată ($\text{FEF}_{25-75\%}$). O tendință ușoară a FEV_1 redusă a fost identificată la doze unice non-terapeutice (>10 mg). Dozele multiple de siponimod au fost asociate cu modificări ușoare până la moderate ale FEV_1 și $\text{FEF}_{25-75\%}$ care nu au fost dependente de doză și de administrarea în timpul zilei și nu au fost asociate cu semne clinice ale rezistenței crescute a căilor respiratorii.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea siponimod a fost investigată într-un studiu de fază III care a evaluat doze unice zilnice de 2 mg la pacienți cu SPMS.

Studiul A2304 (EXPAND) în SPMS

Studiul A2304 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, determinat de evenimente și durata urmăririi, de fază III, la pacienți cu SPMS, cu dovezi documentate ale progresiei în 2 ani anteriori, în absența sau independent de recidive, fără dovezi ale recidivei în 3 luni anterioare înrolării în studiul și cu un scor median pe Scala extinsă privind status-ul dizabilitatii (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) de 3,0 până la 6,5 la intrarea în studiu. EDSS mediană a fost 6,0 la momentul inițial. Nu au fost incluși pacienți cu vârsta de peste 61 ani. În ceea ce privește activitatea bolii, elementele caracteristice activității inflamatorii în SPMS pot fi asociate recidivei sau investigațiilor imagistice medicale (și anume leziuni T1 evidențiate cu Gd sau leziuni T2 active [noi sau în creștere]).

Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie siponimod 2 mg o dată pe zi, fie placebo. Au fost efectuate evaluări clinice la screening și la interval de 3 luni și la momentul recidivei. Au fost efectuate evaluări RMN la screening și la interval de 12 luni.

Criteriul de evaluare principal al studiului a fost timpul până la progresia confirmată a dizabilitatii la 3 luni (CDP), determinată ca fiind minimum o creștere de 1 punct a scorului EDSS față de valoarea inițială (creștere de 0,5 la pacienții cu scor EDSS inițial de 5,5 sau mai mult), susținut timp de 3 luni. Criteriile finale secundare au fost timpul până la agravarea confirmată la 3 luni cu minimum 20% față de valoarea inițială la testul cronometrat de mers pe o distanță de aprox. 8 metri (T25W) și modificarea față de valoarea inițială a volumului leziunii T2. Criteriile finale secundare suplimentare au inclus timpul până la CDP la 6 luni, modificarea procentuală a volumului cerebral și măsurători ale activității bolii inflamatorii (rată anualizată de recidivă, leziuni identificate la RMN). Modificarea

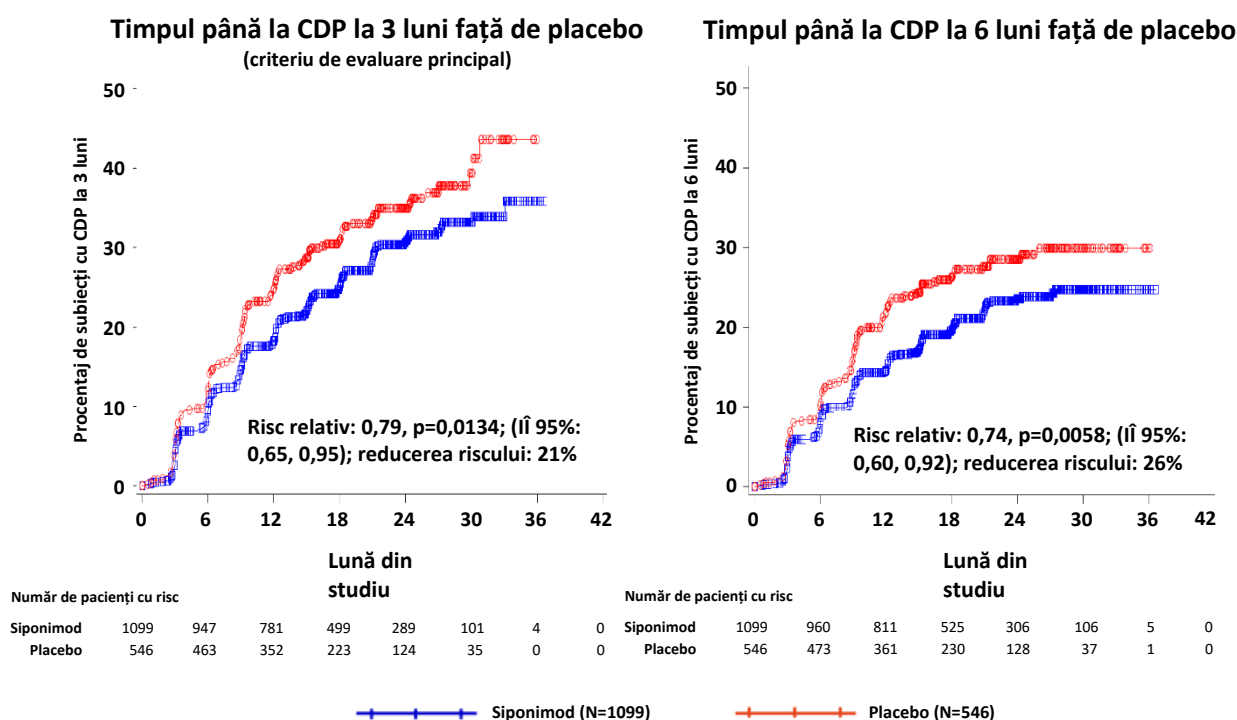
vitezei procesării cognitive în scorul Symbol Digit Modality Test a reprezentat un criteriu final de explorare.

Durata studiului a variat interindividual (durata mediană a studiului a fost de 21 luni, interval: 1 zi până la 37 luni).

Studiul a implicat randomizarea a 1 651 pacienți pentru a administra fie siponimod 2 mg (N=1 105), fie placebo (N=546); au finalizat studiul 82% dintre pacienții care au administrat siponimod și 78% dintre pacienții care au administrat placebo. Vârsta mediană a fost de 49 ani, durata mediană a bolii a fost de 16 ani și scorul EDSS median a fost de 6,0 la momentul inițial. 64% dintre pacienți nu au prezentat recivide în cei 2 ani anterior intrării în studiu și 76% nu au prezentat leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian inițial. 78% dintre pacienți au fost tratați anterior pentru MS.

Timpu până la debutul CDP la 3 luni și 6 luni a fost semnificativ întârziat la administrarea siponimod, cu o reducere a riscului CDP la 3 luni cu 21% comparativ cu placebo (risc relativ [RR] 0,79, p0,0134) și o reducere a riscului CDP la 6 luni cu 26% comparativ cu placebo (RR 0,74, p0,0058).

Figura 1 Pacienți cu CDP la 3 luni și 6 luni în funcție de curbele EDSS-Kaplan-Meier (set complet analiză, studiul A2304)



Tabelul 3 Rezultate clinice și la examenul RMN în studiul A2304

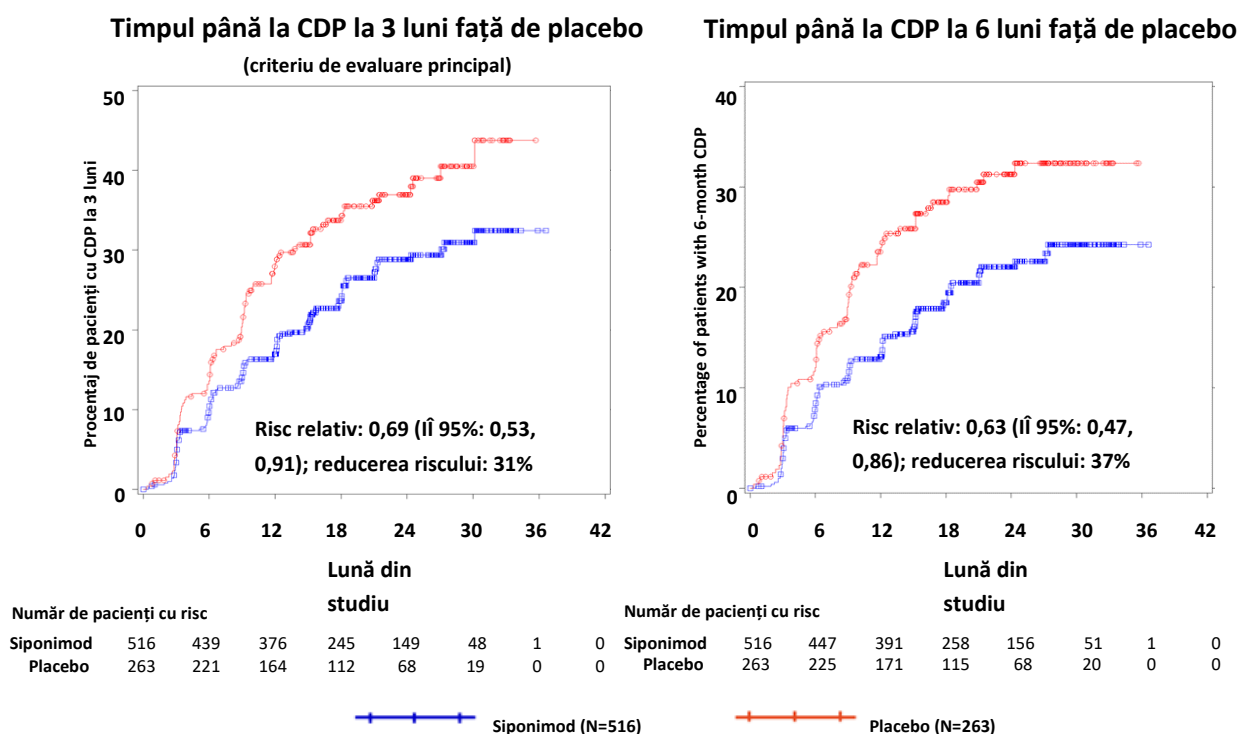
Criterii finale	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1 099)	Placebo (n=546)
Criteriile de evaluare clinice		
Criteriul de evaluare principal eficacitate: Procentajul de pacienți cu progresie confirmată a dizabilitatii la 3 luni (criteriu de evaluare principal)	26,3%	31.7%
Reducerea riscului ¹	21% (p=0,0134)	
Procentajul de pacienți cu creștere confirmată cu 20% la 3 luni, la testul cronometrat de mers pe o distanță de aprox. 8 metri	39,7%	41,4%
Reducerea riscului ¹	6% (p=0,4398)	
Procentajul de pacienți cu progresie confirmată a dizabilitatii la 6 luni	19,9%	25,5%
Reducerea riscului ¹	26% [(p=0,0058)] ⁶	
Rata anualizată de recidivă (ARR)	0,071	0,152
Reducerea ratei ²	55% [(p<0,0001)] ⁶	
Criterii finale RMN		
Modificarea volumului leziunii T2 față de momentul inițial (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Diferența de modificare a volumului leziunii T2	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
Modificarea procentuală a volumului cerebral față de momentul inițial (Î 95%) ³	-0,497%	-0,649%
Diferența de reducere procentuală a volumului cerebral	0,152% [(p=0,0002)] ⁶	
Număr cumulat mediu de leziuni T1 cu captare de Gadolinium Gd-evidențiate (Î 95%) ⁴	0,081	0,596
Reducerea frecvenței	86% [(p<0,0001)] ⁶	
Procentaj de pacienți cu o agravare de 4 puncte la Symbol Digit Modality Test ⁵	16,0%	20,9%
Reducerea riscului ¹	25% [(p=0,0163)] ⁶	
¹ Din modelul Cox pentru timp până la progresia bolii		
² Dintr-un model pentru evenimente recurente		
³ Medie în luna 12 și luna 24		
⁴ Până în luna 24		
⁵ Confirmat la 6 luni		
⁶ [Valoarea p nominală pentru criterii finale nu a fost inclusă în testarea ierarhică și nu a fost ajustată pentru multiplicitate]		
⁷ Valoarea p nu oferă confirmare; procedura de testare ierarhică a fost încheiată înainte de atingerea criteriului final		

Rezultatele din studiu au evidențiat o reducere a riscului variabilă, dar constantă, privind riscul până la CDP la 3 luni și 6 luni, la administrarea siponimod comparativ cu placebo la subgrupele definite în funcție de sex, vârstă, activitate recidivantă anterioară studiului, activitatea bolii la efectuarea examenului RMN inițial, durata bolii și nivelurile de dizabilitate de la momentul inițial.

În subgrupele de pacienți (n=779) cu boală activă (definiți ca pacienți cu recidivă într-o perioadă de 2 ani anterioară studiului și/sau prezența leziunilor T1 Gd-evidențiate la momentul inițial), caracteristicile de bază au fost similare celor ale populației generale. Vârsta mediană a fost de 47 ani, durata mediană a bolii a fost de 15 ani și scorul EDSS median la momentul inițial a fost de 6,0.

Timpul până la debutul CDP la 3 și 6 luni a fost semnificativ prelungit la pacienții tratați cu siponimod, cu boală activă, cu 31% comparativ cu placebo (risc relativ [RR] 0,69; ÎI 95%: 0,53, 0,91) și respectiv 37% comparativ cu placebo (RR 0,63; ÎI 95%: 0,47, 0,86). ARR (recidive confirmate) a fost redusă cu 46% (raport ARR 0,54; ÎI 95% ÎI: 0,39, 0,77) comparativ cu placebo. Reducerea relativă a numărului cumulat de leziuni T1 Gd-evidențiate T1 în decurs de 24 luni a fost de 85% (raport 0,155; ÎI 95%: 0,104, 0,231) comparativ cu placebo. Diferențele privind modificarea volumului leziunilor T2 și procentajul de modificare a volumului cerebral (medie în decurs de 12 și 24 luni) comparativ cu placebo au fost -1 163 mm³ (ÎI 95%: -1 484, -843 mm³), respectiv 0,141% (ÎI 95%: 0,020, 0,261%).

Figura 2 Pacienți cu CDP la 3 și 6 luni pe baza curbelor EDSS-Kaplan-Meier – Subgrupă cu SPMS activă (set analiză completă, studiul A2304)



În subgrupa de pacienți (n=827) care nu prezintă semne și simptome ale activității bolii (definiți ca pacienți fără recidivă în perioada de 2 ani anterioară studiului și fără prezența leziunilor T1 Gd-evidențiate la momentul inițial), efectele asupra CDP la 3 și 6 luni au fost minore (reducerile riscului au fost de 7%, respectiv 13%).

O analiză post-hoc a studiului A2304 (EXPAND) a arătat că siponimod a întârziat progresia până la EDSS $\geq 7,0$ (susținută până la sfârșitul studiului, de exemplu, timpul până la scaunul cu rotile), ceea ce a dus la o reducere a riscului de 38% (RR din modelul Cox 0,62; 95% ÎI: 0,41, 0,92). Estimarea Kaplan-Meier a procentului de pacienți care au progresat la EDSS $\geq 7,0$ în luna 24 a fost de 6,97% în grupul siponimod și de 8,72% în grupul placebo. În subgrupul de pacienți cu SPMS activă, reducerea riscului a fost de 51% (RR 0,49; 95% ÎI: 0,27, 0,90), iar estimările Kaplan-Meier la luna 24 au fost de 6,51% în grupul siponimod și de 8,69% în grupul placebo. Deoarece aceste rezultate au fost de natură exploratorie, interpretarea acestora trebuie făcută cu prudență.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu siponimod la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul sclerozei multiple (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Timpul (T_{max}) până la atingerea concentrațiilor sanguine maxime (C_{max}) după administrarea de doze orale multiple de siponimod este de aproximativ 4 ore (interval: 2 - 12 ore). Absorbția siponimod este extensivă ($\geq 70\%$, pe baza nivelului de radioactivitate eliminat în urină și a nivelului de metaboliți în fecale, extrapolate la infinit). Biodisponibilitatea orală absolută a siponimod este de aproximativ 84%. Pentru 2 mg de siponimod, administrate o dată pe zi, timp de 10 zile, în ziua 10 au fost observate o valoare medie a C_{max} de 30,4 ng/ml și o ASC_{tau} medie de 558 h*ng/ml. Starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ 6 zile de administrare de doze unice zilnice de siponimod.

În ciuda unei întârzieri a T_{max} până la 8 ore de la administrarea unei doze unice, aportul de alimente nu a avut niciun efect asupra expunerii sistemice a siponimod (C_{max} și ASC). Ca urmare, siponimod poate fi luat indiferent de aportul alimentar (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Siponimod este distribuit în țesuturi, cu un volum mediu moderat de distribuție de 124 litri. Procentajul de siponimod din plasmă este de 68% la om. Siponimod trece rapid bariera hematoencefalică. Legarea siponimod la proteine este de $>99,9\%$ la subiecții sănătoși și la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Metabolizare

Siponimod este metabolizat extensiv, în principal, prin citocromul P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%), și, într-o măsură mai mică, de citocromul P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%).

Nu se anticipează ca activitatea farmacologică a principalilor metaboliți M3 și M17 să contribuie la efectul clinic și siguranța siponimod la om.

Investigațiile *in vitro* au indicat faptul că siponimod și principalii săi metaboliți sistemici, M3 și M17, nu au evidențiat niciun potențial relevant clinic de interacțiune între medicamente, la doza terapeutică de 2 mg administrată o dată pe zi, pentru toate enzimele CYP și transportorii investigați, și nu necesită investigare clinică.

CYP2C9 este polimorf și genotipul influențează contribuțiile procentuale ale celor două căi metabolice oxidative către eliminarea totală. Modelul PBPK indică o inhibare și inducere diferențiale ale CYP2C9 în funcție de genotip ale căilor CYP3A4. Având în vedere activitatea metabolică scăzută a CYP2C9 în genotipurile respective, se anticipează un efect mai pronunțat al medicamentelor de tip perpetrator pentru CYP3A4 asupra expunerii la siponimod (vezi pct. 4.5).

Eliminare

La pacienții cu SM a fost estimat un clearance sistemic aparent (Cl/F) de 3,11 l/h. Timpul aparent de înjumătățire plasmatică a siponimod este de aproximativ 30 ore.

Siponimod este eliminat din circulația sistemică, în principal, prin metabolizare și eliminare biliară/prin fecale. Nu a fost depistat în urină siponimod nemodificat.

Liniaritate

Concentrațiile serice de siponimod cresc într-o manieră proporțională cu doza, după administrarea de doze unice zilnice multiple de siponimod de 0,3 mg până la 20 mg.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse după aproximativ 6 zile de administrare de doze unice zilnice și nivelurile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2 până la 3 ori mai mari decât

după doza inițială. Se utilizează o schemă de creștere treptată a dozei pentru a se atinge o doză terapeutică din punct de vedere clinic de 2 mg de siponimod după 6 zile și sunt necesare 4 zile suplimentare de administrare a dozei pentru a atinge concentrațiile plasmatice la starea de echilibru.

Caracteristici la anume grupe sau categorii de pacienți

Genotip CYP2C9

Genotipul CYP2C9 influențează Cl/F a siponimod. Două analize privind farmacocinetica populațională indică faptul că subiecții cu CYP2C9*1*1 și *1*2 se comportă ca metabolizatori extensivi, subiecții cu *2*2 și *1*3 ca metabolizatori intermediari și subiecții cu *2*3 și *3*3 ca metabolizatori slabi. Comparativ cu subiecții CYP2C9*1*1, persoanele cu genotipuri CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 și *3*3 prezintă valori Cl/F cu 20%, 35-38%, 45-48%, respectiv 74% mai mici. Prin urmare, expunerea la siponimod este cu aproximativ 25%, 61%, 91% și 284% mai mare la subiecții cu CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3, respectiv *3*3, comparativ cu subiecții cu *1*1 (vezi Tabelul 4) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Există și alte polimorfisme mai puțin frecvente pentru CYP2C9. Farmacocinetica siponimod nu a fost evaluată la astfel de subiecți. Unele polimorfisme, precum *5, *6, *8 și *11, sunt asociate cu scăderea sau pierderea funcției enzimatică. Se estimează că alelele CYP2C9 *5, *6, *8 și *11 au o frecvență combinată de aproximativ 10% la populațiile de origine africană, 2% la persoanele din America Latină/hispanici și 0,4% la caucazieni și asiatici.

Tabelul 4 Efectul genotipului CYP2C9 asupra Cl/F al siponimod și expunere sistemică

Genotip CYP2C9	Frecvența la persoane de rasă caucaziană	Cl/F estimată (L/h)	% din Cl/F CYP2C9*1*1	% creștere a expunerii față de CYP2C9*1*1
Metabolizatori extensivi				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Metabolizatori intermediari				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Metabolizatori slabi				
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

Vârstnici

Rezultatele de farmacocinetică populațională sugerează faptul că la pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei (vârsta 65 ani și peste această vârstă). În studiile clinice, nu au fost înrolați pacienți cu vârsta de peste 61 ani. Siponimod trebuie utilizat cu precauție la vârstnici (vezi pct. 4.2).

Sex

Rezultatele din farmacocinetica populațională sugerează faptul că nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Rasă/Etnie

Parametrii farmacocinetici ai dozei unice nu au diferit între voluntarii sănătoși japonezi și caucazieni, ceea ce indică absența sensibilității etnice la farmacocinetica siponimod.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei de siponimod la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică și C_{max} (total și nelegat) au fost comparabile la subiecții cu insuficiență renală severă și voluntarii sănătoși. Valorile ASC totală și nelegată au fost numai ușor crescute (cu 23 până la 33%) comparativ cu voluntarii sănătoși. Nu au fost studiate efectele bolii renale în stadiu terminal sau hemodializei asupra farmacocineticii siponimod. Datorită nivelului crescut de legare la proteinele plasmatice (>99,9%) al siponimod, nu se anticipează ca

hemodializa să modifice concentrația totală și nelegată de siponimod și nu se anticipează ajustări ale dozei pe baza acestor considerente.

Insuficiență hepatică

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu sunt necesare ajustări ale dozei. ASC a siponimod nelegat este cu 15% și 50% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată, respectiv severă, în comparație cu voluntarii sănătoși pentru doza unică studiată de 0,25 mg. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al siponimod a fost neschimbat în insuficiența hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea dozei repetate la șoareci, șobolani și maimuțe, siponimod a afectat în mod pronunțat sistemul limfatic (limfopenie, atrofie limfoidă și răspuns redus al anticorpilor), ceea ce corespunde activității farmacologice primare la nivelul receptorilor S1P1 (vezi pct. 5.1).

Toxicitățile care au determinat limitarea dozei la speciile de animale au fost nefrotoxicitate la șoareci, luarea în greutate la șobolani și efecte adverse la nivelul SNC și gastro-intestinale la maimuțe. Organele țintă principale afectate de toxicitate, la rozătoare, au inclus plămânii, ficatul, glanda tiroidă, rinichii și uterul/vaginul. La maimuțe, efectele asupra mușchilor și pielii au fost observate suplimentar la animale individuale. Aceste toxicități au apărut la niveluri sistemice ale siponimod de 30 ori mai mari decât expunerea la om în funcție de ASC, la o doză de întreținere de 2 mg/zi.

Siponimod nu a prezentat potențial fototoxic sau de dependență și nu a fost genotoxic *in vitro* and *in vivo*.

Carcinogenitate

În investigațiile privind carcinogenitatea, siponimod a indus apariția limfomului, hemangiomului și hemangiosarcomului la șoareci, în timp ce la masculii de șobolani au fost identificate adenomul folicular și carcinomul tiroidian. Aceste date tumorale au fost considerate fie specifice șoarecilor, fie au fost atribuite adaptărilor hepatice metabolice la specii de șobolan cu o sensibilitate aparte și au o relevanță incertă la om.

Fertilitate și toxicitatea asupra funcției de reproducere

Siponimod nu a afectat fertilitatea la masculi și femele de șobolan până la nivelul celei mai mari doze testate, reprezentând o marjă aproximativă de siguranță de 19 ori mai mare, în funcție de expunerea sistemică la om (ASC) la o doză zilnică de 2 mg.

Se cunoaște că receptorul afectat de siponimod (receptor al sfinosin-1-fosfat) este implicat în formarea vasculară în timpul embriogenezei.

În studiile privind dezvoltarea embriofetală, efectuate la șobolani și iepuri, siponimod a indus efecte embriotoxice în absența toxicității materne. La ambele specii, mortalitatea prenatală a fost crescută. În timp ce, la șobolani, s-a observat un număr mai mare de fetuși cu malformații externe, scheletice și viscerale (de exemplu, palat despicat și clavicule diforme, cardiomegalie și edem), la feteșii de iepure, au fost observate mai ales anomalii scheletice și viscerale.

În studii privind dezvoltarea prenatală și postnatală efectuate la șobolani, a existat un număr crescut de pui născuți morți (născuți morți sau găsiți morți înainte de ziua 4 postnatal) și de pui cu malformații (pui de sex masculin, cu malformații urogenitale și/sau distanță anogenitală mică; pui de ambele sexe, cu edem, craniu moale și edematos sau membre inferioare flexate).

Nivelurile de expunere (ASC) la NOAEL respective pentru dezvoltare embriofetală (șobolani și iepuri) și pre/postnatală (șobolani) s-au situat sub nivelul de expunere sistemică la om (ASC), la o doză zilnică de 2 mg și, prin urmare, nu există marje de siguranță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Glicerol dibehenat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Înveliș

Polivinil alcool
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Talc
Lecitină din soia
Gumă de xantan

Mayzent 1 mg comprimate filmate

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Glicerol dibehenat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Înveliș

Polivinil alcool
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Talc
Lecitină din soia
Gumă de xantan

Mayzent 2 mg comprimate filmate

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Glicerol dibehenat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Înveliș

Polivinil alcool
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Talc
Lecitină din soia
Gumă de xantan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate

Pachete/kituri de titrare a câte 12 comprimate filmate în blister din PA/Al/PVC/Al în portofel.
Cutie a câte 84 sau 120 comprimate filmate în blistere din PA/Al/PVC/Al.

Mayzent 1 mg comprimate filmate

Cutie a câte 28 sau 98 comprimate filmate în blistere din PA/Al/PVC/Al.

Mayzent 2 mg comprimate filmate

Cutie a câte 14, 28 sau 98 comprimate filmate în blistere din PA/Al/PVC/Al.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate

EU/1/19/1414/001

EU/1/19/1414/002

EU/1/19/1414/004

Mayzent 1 mg comprimate filmate

EU/1/19/1414/007

EU/1/19/1414/008

Mayzent 2 mg comprimate filmate

EU/1/19/1414/003

EU/1/19/1414/005

EU/1/19/1414/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 ianuarie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 septembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Mayzent în fiecare Stat Membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească împreună cu autoritatea națională competentă conținutul și formatul programului educativ, inclusiv mediile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că, în fiecare Stat Membru (SM) în care Mayzent este pus pe piață, tuturor medicilor care intenționează să prescrie Mayzent li se furnizează un pachet de informații pentru medici care conține

- Rezumatul caracteristicilor produsului;
- Lista elementelor de verificat de către medici înainte de a prescrie Mayzent;
- Ghidul pentru aparținător/pacient, de furnizat tuturor pacienților;
- Card privind sarcina pentru femeile aflate la vârsta fertilă.

Lista elementelor de verificat de către medici:

Lista elementelor de verificat de către medici trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- Implicații posibile de siguranță pe termen lung privind metabolizatorii slabi ai CYP2C9:
 - Efectuarea genotipării pentru CYP2C9 înainte de începerea tratamentului pentru a se determina doza de siponimod pentru întreținere. Testul necesită recoltarea unei probe ADN obținută din sânge sau salivă (de la nivelul mucoasei bucale). Testul identifică două alele variabile pentru CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) și CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Ambele sunt polimorfisme uninucleotidice. Această genotipare poate fi efectuată utilizând o metodă de secvențiere Sanger sau metode de testare pe bază de PCR. Pentru detalii suplimentare, adresați-vă laboratorului local.
 - Nu se va prescrie siponimod la pacienții homozigoți pentru CYP2C9*3*3.
 - Se va ajusta doza de întreținere la 1 mg la pacienții cu genotipuri CYP2C9*2*3 sau *1*3.
- Bradiaritmia (inclusiv defecte de conducere cardiacă) în timpul începerii tratamentului:
 - Se inițiază tratamentul cu un pachet/kit de titrare care acoperă 5 zile. Se începe tratamentul cu 0,25 mg în ziua 1, crescut la doza de întreținere de 2 mg sau la 1 mg în ziua 6 în funcție de statusul metabolizatorului CYP2C9.
 - Dacă se omite o doză de titrare într-una din zile pe durata primelor 6 zile de tratament, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.
 - Dacă administrarea dozei de întreținere este întreruptă timp de 4 sau mai multe doze zilnice, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.
 - Cerințe privind monitorizarea la începerea tratamentului:
Înainte de începerea tratamentului:
 - Se vor efectua măsurători ale semnelor vitale și un EKG la momentul inițial, înainte de administrarea primei doze de siponimod la pacienții cu bradicardie sinusală (frecvență cardiacă [HR] <55 bpm), antecedente de gradul I sau II [tip I Mobitz] de bloc AV sau antecedente de infarct miocardic sau insuficiență cardiacă (pacienți cu NYHA clasa I și II).*Până la 6 ore de la prima doză:*
 - Se observă pacienții cu bradicardie sinusală (frecvență cardiacă [HR] <55 bpm), antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I și II Mobitz] sau antecedente de infarct miocardic sau insuficiență cardiacă (pacienți cu NYHA clasa I și II) pentru o perioadă de 6 ore de la prima doză de siponimod pentru a se identifica semne și simptome ale bradicardiei și se efectuează un EKG la sfârșitul perioadei de monitorizare de 6 ore.
 - Dacă este necesar, scăderea frecvenței cardiace induse de siponimod poate fi remediată prin administrarea de doze parenterale de atropină sau izoprenalină.*Perioadă prelungită de monitorizare (>6 ore de la prima doză):*
 - Dacă, la 6 ore, frecvența cardiacă este la valoarea cea mai mică de după administrarea primei doze, se prelungește perioada de monitorizare a frecvenței cardiace timp de minimum alte 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou.
 - Se prelungește monitorizarea frecvenței cardiace timp de minimum o noapte într-o unitate spitalicească și până la rezolvarea problemelor la pacienții care necesită intervenție farmacologică pe durata monitorizării la începerea/reînceperea

- tratamentului. Repetarea monitorizării la administrarea primei doze după administrarea celei de-a doua doze de siponimod.
- Tratamentul adecvat trebuie început și monitorizarea trebuie continuată până când simptomele/problemele sunt rezolvate dacă se observă următoarele evenimente:
 - a. Nou debut de bloc AV de gradul III care apare în orice moment
 - b. Dacă, la 6 ore, EKG-ul arată: Nou debut de bloc AV de gradul II sau mai mare sau interval QTc ≥ 500 msec
 Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie să se continue monitorizarea peste noapte și trebuie să se repete monitorizarea la 6 ore după administrarea celei de-a doua doze.
 - Mayzent este contraindicat la:
 - Pacienții care, în ultimele 6 luni au prezentat un infarct miocardic, angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă conform New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.
 - Pacienții cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) de gradul II tip I Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă nu au stimulator cardiac.
 - Mayzent nu se recomandă la:
 - Pacienții cu afecțiunile de mai jos. Se va avea în vedere tratamentul cu siponimod la acești pacienți numai dacă beneficiile anticipate trebuie să depășească riscurile posibile și trebuie consultat un medic cardiolog pentru a se stabili monitorizarea adecvată. Se recomandă monitorizare cel puțin peste noapte.
 - Prolungirea intervalului QTc > 500 msec
 - Apnee nocturnă severă netratată
 - Antecedente de bradicardie simptomatică
 - Antecedente de sincopă recurentă
 - Hipertensiune arterială necontrolată
 - Tratament concomitent cu medicamente antiaritmice din clasa Ia (de exemplu, chinidină, procainamidă) sau clasa III, blocante ale canalelor de calciu (cum sunt verapamil, diltiazem) și alte medicamente (de exemplu, ivabradină sau digoxină) care sunt cunoscute a scădea frecvența cardiacă
 - Infecții, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecții virale, LMP și alte infecții oportuniste rare:
 - Există un risc crescut de infecții, inclusiv infecții grave, la pacienții tratați cu siponimod.
 - Înainte de începerea tratamentului, trebuie să existe o hemogramă completă recentă (și anume, din ultimele 6 luni sau de la întreruperea definitivă a terapiei anterioare). De asemenea, se recomandă evaluări a hemogramei complete la 3 până la 4 luni de la inițierea tratamentului și cel puțin anual ulterior și în cazul apariției semnelor unei infecții. Dacă se confirmă, un număr absolut de limfocite $< 0,2 \times 10^9/l$ trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg, dat fiind că în studiile clinice doza de siponimod a fost redusă la pacienții cu număr absolut de limfocite $< 0,2 \times 10^9/l$. Numărul absolut de limfocite confirmat $< 0,2 \times 10^9/l$ la un pacient la care se administrează deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea tratamentului cu siponimod, până când valoarea atinge $0,6 \times 10^9/l$, moment în care poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.
 - Înainte de începerea administrării siponimod, se vor efectua teste pentru identificarea anticorpilor pentru virusul varicella zoster (VZV) la pacienții fără antecedente de varicela confirmate de medic sau fără documentația unui ciclu complet de vaccinare împotriva VZV. Dacă rezultatele testelor sunt negative, se recomandă vaccinarea și amânarea tratamentului cu siponimod cu 1 lună pentru a se permite obținerea efectului complet al vaccinării.
 - Siponimod este contraindicat la pacienții cu sindrom imunodeficiar.

- Siponimod este contraindicat la pacienții cu antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
- Nu se începe administrarea siponimod la pacienții cu infecție gravă sau activă până la rezolvarea acesteia.
- Se procedează cu precauție atunci când se administrează tratament cu antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) din cauza riscului apariției efectelor additive la nivelul sistemului imunitar.
- Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat medicului prescriptor semne și simptome ale infecțiilor, timp de o lună și pe o perioadă de până la o lună de la tratamentul cu siponimod.
- Se vor monitoriza atent pacienții pentru identificarea semnelor și simptomelor infecțiilor în timpul tratamentului cu siponimod și după acesta:
 - Trebuie efectuată o evaluare promptă a diagnosticului la pacienții cu simptome și semne care corespund encefalitei, meningitei sau meningoencefalitei; tratamentul cu siponimod trebuie întrerupt până la excludere; trebuie inițiat tratament adecvat pentru infecție, dacă aceasta este diagnosticată.
 - Au apărut cazuri de infecție virală cu herpes (inclusiv cazuri de meningită sau meningoencefalită cauzate de virusurile varicella zoster) la administrarea siponimod în orice moment, pe durata tratamentului.
 - Au fost raportate cazuri de meningită criptococică (CM) la administrarea siponimod.
 - Au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) la administrarea de modulatori ai receptorilor S1P, inclusiv siponimod și a altor terapii pentru scleroza multiplă. Medicii trebuie să fie vigilenți în identificarea simptomelor clinice sau rezultatelor investigațiilor RMN care sugerează LMP. Dacă se suspectează LMP, tratamentul cu siponimod trebuie suspendat până la excluderea LMP. Dacă LMP este confirmată, tratamentul cu siponimod trebuie întrerupt. Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS) a fost raportat la pacienții tratați cu modulatori ai receptorilor S1P, inclusiv siponimod, care au dezvoltat LMP și, ulterior, au întrerupt definitiv tratamentul. Timpul până la debutul IRIS la pacienții cu LMP a fost, de obicei, de la săptămâni la luni după întreruperea administrării modulatorului receptorului S1P. Trebuie efectuată monitorizarea dezvoltării IRIS și administrat tratament adecvat pentru inflamația asociată.
- Edem macular:
 - Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de inițierea terapiei și de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienții cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană existentă/coexistentă.
 - Se recomandă efectuarea unei evaluări oftalmologice la 3-4 luni de la începerea tratamentului cu siponimod.
 - Se instruește pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod.
 - Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienții cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.
- Toxicitatea asupra funcției de reproducere:
 - Siponimod este contraindicat pe durata sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode eficiente de contracepție. Se informează femeile cu privire la posibile riscuri grave pentru făt dacă siponimod este utilizat pe durata sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul administrării acestuia.
 - La femeile cu potențial fertil este necesar un rezultat negativ la testul de sarcină înainte de inițierea tratamentului.
 - Femeile cu potențial fertil trebuie consiliate înainte de începerea tratamentului și, ulterior, în mod regulat cu privire la riscurile grave ale utilizării siponimod asupra fătului, prin intermediul cardului privind sarcina.

- Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție pe durata tratamentului și timp de minimum 10 zile de la întreruperea tratamentului cu siponimod.
- Utilizarea siponimod trebuie întreruptă cu minimum 10 zile înainte de planificarea unei sarcini. La întreruperea siponimod pentru planificarea unei sarcini, trebuie avută în vedere o posibilă recidivă a bolii.
- Se consiliază pacienta în cazul apariției unei sarcini nedorite.
- Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului cu siponimod, tratamentul trebuie întrerupt. Femeile gravide trebuie informate cu privire la posibilele riscuri grave pentru făt și trebuie efectuate ecografii.
- Dacă apare sarcina în timpul tratamentului sau în decurs de 10 zile de la întreruperea tratamentului cu siponimod, vă rugăm să o raportați la Novartis apelând [se introduce numărul local] sau vizitând [se introduce URL], indiferent de reacțiile adverse observate.
- Novartis are implementat un program de monitorizare intensivă a rezultatelor sarcinilor/Pregnancy outcomes Intensive Monitoring (PRIM), care este un registru bazat pe mecanisme susținute de urmărire pentru colectarea de informații privind sarcina la pacientele expuse la siponimod cu puțin timp înaintea sau în timpul sarcinii și la copiii rezultați din aceste sarcini timp de 12 luni de la naștere.
- Alte recomandări:
 - Înainte de inițierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcției hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienții dezvoltă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, se va solicita o evaluare a enzimelor hepatice. Se va întrerupe tratamentul dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă. Siponimod este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).
 - Se recomandă vigilență cu privire la eventuale neoplazii cutanate care apar în timpul tratamentului cu siponimod. Se vor efectua examinări cutanate înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 6 până la 12 luni, în funcție de judecata clinică. La o durată mai lungă a tratamentului, trebuie efectuate examinări atente ale pielii. Pacienții trebuie trimiși la medicul dermatolog dacă sunt identificate leziuni suspecte. Se vor avertiza pacienții tratați cu siponimod cu privire la expunerea la lumina solară fără protecție. Acestor pacienți trebuie să li se administreze fototerapie concomitentă cu radiații UV-B sau fotochimioterapie PUVA. Siponimod este contraindicat la pacienții cu neoplazii active.
 - În cazul în care un pacient dezvoltă orice simptome/semne neurologice sau psihice sau deteriorare neurologică accelerată, trebuie programată imediat o examinare fizică și neurologică completă și trebuie avută în vedere efectuarea unui examen RMN.
 - Trebuie procedat cu precauție la pacienții vârstnici cu comorbidități multiple sau boală/handicap avansat (din cauza posibilelor riscuri crescute de apariție a infecțiilor, evenimentelor bradicardice la începerea tratamentului etc.).
 - Dacă se întrerupe administrarea siponimod, trebuie avută în vedere posibilitatea reapariției activității crescute a bolii.
 - Se vor furniza pacienților Ghidul pentru aparținător/pacient și Cardul privind sarcina pentru femeile cu potențial fertil.
 - Trebuie să se cunoască informațiile de prescriere a Mayzent.

Ghidul pentru aparținător/pacient:

Ghidul pentru aparținător/pacient trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- Ce este și cum acționează Mayzent.
- Ce este scleroza multiplă.
- Pacienții trebuie să citească cu atenție prospectul înainte de începerea tratamentului și să păstreze prospectul pentru eventualitatea în care vor avea nevoie să-l recitească pe durata tratamentului.
- Importanța raportării reacțiilor adverse.

- Înainte de începerea tratamentului, se va recolta o mostră de ADN obținută din sânge sau salivă (colectare de la nivelul cavității bucale) pentru a se stabili genotipul CYP2C9 pentru a se determina regimul adecvat de dozare a siponimod. În unumite cazuri, este posibil ca pacientului să nu i se mai administreze tratament cu siponimod din cauza genotipului specific CYP2C9.
- Pacienții trebuie să efectueze o vaccinare pentru varicelă cu 1 lună înainte de începerea tratamentului cu siponimod, dacă pacientul nu este protejat împotriva virusului.
- Siponimod nu este recomandat la pacienții cu boală cardiacă sau care administrează concomitent medicamente cunoscute a scădea frecvența cardiacă. Pacienții trebuie să spună oricărui medic la care merg că sunt în tratament cu siponimod.
- Pentru pacienții cu anumite probleme cardiace, va fi necesar un EKG înainte de începerea tratamentului cu siponimod. Necesitatea monitorizării (inclusiv monitorizare EKG) timp de 6 ore în clinică, după prima doză de siponimod în ziua 1, dacă pacientul are probleme cardiace. Informații privind posibilitatea prelungirii monitorizării peste noapte, dacă pacientul prezintă simptome în primele 6 ore.
- Pacienții trebuie să raporteze imediate simptomele care indică frecvență cardiacă redusă (cum sunt amețeală, vertij, greață sau palpitații) după prima doză de siponimod și în perioada de titrare a dozei.
- Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să furnizeze o hemoleucogramă completă recentă. De asemenea, se recomandă evaluări ale HLG la 3 până la 4 luni de la tratament și cel puțin anual și în cazul apariției semnelor de infecție.
- Semnele și simptomele de infecție în timpul tratamentului cu siponimod și timp de până la o lună după întreruperea acestuia trebuie să fie raportate imediat medicului prescriptor, inclusiv următoarele:
 - Cefalee asociată cu rigiditate cervicală, fotosensibilitate, febră, simptome similare gripei, greață, erupții cutanate tranzitorii, herpes și/sau confuzie sau convulsii (crize convulsive) (pot fi simptome ale meningitei și/sau encefalitei, cauzate fie de o infecție fungică, fie de o infecție virală).
 - Informați imediat medicul dacă credeți că SM se înrăutățește sau dacă observați orice simptome noi în timpul și după tratamentul cu Mayzent, de exemplu, modificări ale dispoziției sau comportamentului, slăbiciune nou apărută sau agravată pe o parte a corpului, modificări ale vederii, confuzie, pierderi de memorie sau dificultăți de vorbire și comunicare. Acestea pot fi simptome ale LMP sau ale unei reacții inflamatorii (cunoscute sub denumirea de sindrom inflamator de reconstituire imună sau IRIS), care pot apărea la pacienții cu LMP atunci când Mayzent este eliminat de organism după ce aceștia întrerup administrarea acestuia.
- Pacienții trebuie să raporteze imediat către prescriptor orice simptome ale afectării vederii în timpul tratamentului cu siponimod și timp de până la o lună după întreruperea acestuia.
- Pacienții trebuie să contacteze medicul dacă se omite o doză în primele 6 zile de tratament sau timp de 4 sau mai multe zile consecutive de la începerea tratamentului cu siponimod. Tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.
- Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice înainte de începerea tratamentului și acestea trebuie repetate dacă există simptome care sugerează o disfuncție hepatică.
- Pacienții trebuie să raporteze medicilor lor orice simptome/semne neurologice sau psihice neașteptate (cum sunt debut nou de cefalee severă, confuzie, convulsii și modificări ale vederii) sau deteriorarea neurologice accelerată.
- Dat fiind riscul teratogen al siponimod, femeile cu potențial fertil trebuie:
 - Să fie informați înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, în mod regulat, de către medicul lor cu privire la riscurile grave asociate cu siponimod pentru făt și contraindicațiile la femeile gravide și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode eficiente de contracepție, prin intermediul cardului privind sarcina.
 - Să aibă un rezultat negativ la testul de sarcină înainte de începerea administrării siponimod, test care trebuie repetat la intervale adecvate.
 - Să utilizeze metode eficiente de contracepție pe durata tratamentului și timp de minimum 10 zile de la oprirea tratamentului pentru a se evita apariția sarcinii din cauza riscului posibil de a afecta negativ fătul.

- Să raporteze imediat medicului prescriptor orice sarcină (intenționată sau neintenționată), apărută pe durata tratamentului și timp de până la 10 zile de la întreruperea definitivă a tratamentului cu siponimod.
- Pacienții trebuie informați cu privire la riscul apariției neoplaziilor cutanate și la necesitatea examinărilor cutanate la începutul tratamentului și, ulterior, în timpul administrării tratamentului cu siponimod. Pacienții trebuie avertizați cu privire la expunerea la lumina solară fără protecție. De asemenea, pacienții nu trebuie să administreze concomitent fototerapie cu radiații UV-B sau fotochimioterapie PUVA. Pacienții trebuie să informeze imediat medicul dacă observă orice noduli la nivelul pielii (de exemplu, noduli lucioși, perlați), pete sau leziuni deschise care nu se vindecă timp de mai multe săptămâni. Simptomele neoplaziilor cutanate pot include creșteri anormale sau modificări ale țesutului cutanat (de exemplu, alunite neobișnuite), cu modificarea culorii, formei sau mărimii în timp.
- După oprirea tratamentului Mayzent, pacienții trebuie să informeze imediat medicul dacă li se agravează simptomele bolii (de exemplu, slăbiciune sau modificări ale acuității vizuale) sau dacă observă orice simptome noi.
- Informațiile de contact ale medicului care prescrie siponimod.

Cardul privind sarcina pentru femeile cu potențial fertil:

Cardul privind sarcina va conține următoarele mesaje-cheie:

- Siponimod este contraindicat în sarcină și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode eficiente de contracepție.
- Medicii vor asigura consiliere înainte de începerea tratamentului și, ulterior, în mod regulat, privind riscul teratogen al siponimod și acțiunile necesare pentru reducerea la minimum a riscurilor.
- Pacientele vor fi informate de medicul lor cu privire la necesitatea utilizării unor metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului și timp de 10 zile de la întreruperea tratamentului.
- Trebuie efectuat un test de sarcină și rezultatele negative trebuie verificate de medic înainte de începerea tratamentului. Testul trebuie repetat la intervale adecvate de timp.
- Pacientele trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu siponimod.
- Pe durata tratamentului, femeile nu trebuie să devină gravide. Dacă o femeie devine gravidă sau dorește să devină gravidă, administrarea siponimod trebuie întreruptă. Metodele eficiente de contracepție trebuie menținute timp de minimum 10 zile de la întreruperea tratamentului cu siponimod.
- Medicii vor asigura consiliere în cazul apariției sarcinii și vor evalua rezultatul oricărei sarcini.
- Pacienții trebuie să informeze imediat medicul dacă scleroza multiplă se agravează după oprirea tratamentului cu siponimod.
- Femeile expuse la siponimod pe durata sarcinii sunt încurajate să intre în programul pentru expunerea sarcinii (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring/Monitorizarea intensivă a rezultatelor sarcinilor, PRIM) care monitorizează rezultatele sarcinilor.
- Dacă o sarcină apare pe durata tratamentului sau în decurs de 10 zile de la întreruperea tratamentului cu siponimod, aceasta trebuie raportată imediat medicului sau Novartis apelând [se introduce număr local de contact] sau vizitând [se introduce URL], indiferent de rezultatele adverse observate.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate
siponimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține siponimod 0,25 mg (sub formă de acid fumaric).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și lecitină din soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Pachet/kit de titrare
12 comprimate filmate
84 comprimate filmate
120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

Pachet/kit de titrare cu 12 comprimate filmate
120 comprimate filmate
84 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Mayzent 0,25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PORTOFEL CONȚINÂND UN BLISTER (pachet/kit de titrare cu 12 comprimate filmate a câte 0,25 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate
siponimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține siponimod 0,25 mg (sub formă de acid fumaric).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și lecitină din soia. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Pachet/kit de titrare
12 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Luați comprimatul(ele) la aceeași oră, în fiecare zi.

Începere

Ziua 1

Ziua 2

Ziua 3

Ziua 4

Ziua 5

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1414/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE (ambalaje a câte 84 și 120 comprimate filmate a 0,25 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate
siponimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mayzent 1 mg comprimate filmate
siponimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține siponimod 1 mg (sub formă de acid fumaric).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și lecitină din soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

28 comprimate filmate
98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Mayzent 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mayzent 1 mg comprimate filmate
siponimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du
Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mayzent 2 mg comprimate filmate
siponimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține siponimod 2 mg (sub formă de acid fumaric).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și lecitină din soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

28 comprimate filmate
14 comprimate filmate
98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Mayzent 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mayzent 2 mg comprimate filmate
siponimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du
Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate
Mayzent 1 mg comprimate filmate
Mayzent 2 mg comprimate filmate
siponimod

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Mayzent și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mayzent
3. Cum să luați Mayzent
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Mayzent
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Mayzent și pentru ce se utilizează

Ce este Mayzent

Mayzent conține substanța activă numită siponimod. Siponimod aparține unei clase de medicamente numite modulatori ai receptorilor sfingosin-1-fosfat (S1P).

Pentru ce se utilizează Mayzent

Mayzent se utilizează pentru tratarea adulților cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) cu boală activă. Boala activă în SPMS înseamnă apariția recidivelor sau rezultate ale RMN-urilor (examene de rezonanță magnetică) care indică semne ale inflamației.

Cum acționează Mayzent

Mayzent contribuie la protejarea împotriva atacurilor asupra SNC de către sistemul imunitar:

- scăzând capacitatea anumitor globule albe (denumite limfocite) de a circula liber în organism, și
- împiedicându-le să ajungă la creier și măduva spinării.

Aceasta limitează lezarea nervilor în cadrul SPMS și, ca urmare, Mayzent contribuie la încetinirea efectelor activității bolii (cum sunt agravarea dizabilității, leziunilor de la nivelul creierului și recidivelor).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mayzent

Nu luați Mayzent

- dacă sunteți alergic la siponimod, alune, soia sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți un sindrom imunodeficiar.
- dacă aveți sau ați avut vreodată leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
- dacă aveți un cancer activ.
- dacă aveți afecțiuni hepatice majore.

- dacă, în ultimele 6 luni, ați avut un infarct miocardic, angină instabilă, accident vascular cerebral sau anumite tipuri de insuficiență cardiacă.
- dacă aveți anumite tipuri de bătăi neregulate sau anormale ale inimii (aritmie) și nu aveți stimulator cardiac.
- dacă rezultatele analizelor de sânge arată că organismul dumneavoastră nu descompune acest medicament suficient de bine, nu trebuie să luați acest medicament (vezi pct. „Analize de sânge efectuate înaintea și în timpul tratamentului” de mai jos).
- dacă sunteți gravidă sau puteți deveni gravidă și nu utilizați metode eficiente de contracepție.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Mayzent, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți o infecție sau dacă sistemul dumneavoastră imunitar nu funcționează adecvat (de exemplu, din cauza unei afecțiuni sau a medicamentelor care suprimă activitatea sistemului imunitar; vezi și „Mayzent împreună cu alte medicamente”).
- dacă nu ați avut vărsat de vânt și nu ați fost vaccinat împotriva acestuia. Puteți prezenta un risc mai mare de apariție a complicațiilor dacă faceți vărsat de vânt în timpul tratamentului cu Mayzent. Medicul dumneavoastră poate dori să vă vaccinezi împotriva vărsatului de vânt înainte de a începe tratamentul.
- dacă intenționați să vă vaccinați. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în acest sens (vezi „Mayzent împreună cu alte medicamente”).
- dacă ați avut sau aveți tulburări de vedere (în special, o afecțiune cunoscută sub denumirea de edem macular) sau inflamație sau infecție la nivelul ochiului (uveită). Medicul dumneavoastră poate dori să efectuați examinări ale ochilor înainte de a începe tratamentul și în mod regulat atâta timp cât administrați tratamentul. Mayzent poate determina umflarea maculei (zona ochiului care permite vederea formelor, culorilor și detaliilor), cunoscută sub denumirea de edem macular. Riscurile de a prezenta edem macular sunt mari dacă ați mai prezentat edem macular sau dacă ați avut vreodată uveită (o inflamație a ochiului).
- dacă aveți diabet zaharat. Riscurile de a prezenta edem macular (vezi mai sus) sunt mai mari la pacienții cu diabet zaharat.
- dacă aveți sau ați avut vreodată oricare dintre următoarele afecțiuni (chiar dacă administrați tratament pentru acestea): boală cardiacă severă, ritm cardiac neregulat sau anormal (aritmie), accident vascular cerebral sau altă boală asociată vaselor de sânge de la nivelul creierului, ritm cardiac lent, leșin, tulburare a ritmului cardiac (indicate de rezultate anormale EKG).
- dacă aveți probleme grave de respirație în timpul somnului (apnee nocturnă).
- dacă aveți tensiune arterială mare care nu poate fi controlată cu medicamente. Tensiunea arterială va trebui verificată regulat.
- dacă ați avut vreodată probleme cu ficatul. Medicul dumneavoastră poate dori să efectueze analize ale sângelui pentru a vă verifica funcția ficatului înainte de a vă prescrie Mayzent.
- dacă ați putea deveni gravidă, pentru că siponimod poate afecta negativ fătul atunci când este utilizat în timpul sarcinii. Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va explica riscul și vă va cere să efectuați un test de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă. Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de cel puțin 10 zile de la oprirea acestuia (vezi „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”).

Dacă vi se aplică oricare dintre cele de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră **înainte** de a lua Mayzent.

Fiți atent(ă) la următoarele în timpul tratamentului cu Mayzent

Dacă prezentați oricare dintre următoarele când luați Mayzent, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** pentru că poate fi grav:

- dacă aveți o infecție. Mayzent scade numărul de globule albe din sânge. Acestea luptă cu infecția, prin urmare, este posibil să suferiți mai ușor de infecții în timpul tratamentului cu Mayzent (și până la 3 - 4 săptămâni după ce opriți tratamentul). Acestea pot fi grave și, posibil, chiar să vă amenințe viața.

- dacă considerați că scleroza multiplă (SM) se agravează sau observați orice simptome noi sau neobișnuite. O infecție rară la nivelul creierului numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) poate determina apariția unor simptome similare celor ale SPMS. Aceasta poate apărea la pacienții care administrează medicamente precum Mayzent și alte medicamente utilizate pentru tratarea SM. Dacă diagnosticul de LMP se confirmă, medicul dumneavoastră va opri tratamentul cu Mayzent. Unii oameni prezintă o reacție când Mayzent este îndepărtat din organism. Această reacție (cunoscută sub numele de IRIS sau sindrom inflamator de reconstituire imună) poate duce la agravarea stării dumneavoastră, inclusiv agravarea afectării cerebrale.
- dacă aveți febră, vă simțiți ca atunci când aveți gripă sau aveți dureri de cap însoțite de rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, greață și/sau confuzie. Acestea pot fi simptome ale meningitei și/sau encefalitei cauzate de o infecție virală sau fungică (cum este meningita criptococică).
- dacă prezentați modificări ale vederii, de exemplu, dacă centrul vederii devine încețoșat sau cu umbre, dacă apare un punct orb în centrul vederii dumneavoastră sau dacă aveți probleme cu vederea culorilor sau detaliilor fine. Acestea pot fi simptome ale edemului macular. Este posibil să nu observați simptome în stadiile de început ale edemului macular și acesta poate determina apariția unora dintre aceleași simptome de vedere ca un atac SM (nevrită optică). Medicul dumneavoastră poate dori să efectuați un examen oftalmologic la 3 sau 4 luni de la începerea tratamentului și, posibil, din nou, mai târziu. Dacă se confirmă edemul macular, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să opriți tratamentul cu Mayzent.
- dacă aveți simptome cum sunt debutul brusc de durere de cap severă, confuzie, crize și modificări ale vederii. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite sindrom al encefalopatiei posterioare reversibilă (PRES).
- dacă aveți simptome cum sunt greață inexplicabilă, vărsături, durere abdominală, oboseală, îngălbenirea pielii sau albului ochilor sau urină anormal de închisă la culoare. Acestea pot fi simptome ale unor probleme ale ficatului.
- dacă observați orice noduli la nivelul pielii (de exemplu, noduli lucioși, perlați), pete sau leziuni deschise care nu se vindecă timp de mai multe săptămâni.

Bătăi lente ale inimii (bradicardie) și bătăi neregulate ale inimii

În primele zile ale tratamentului, Mayzent poate conduce la încetinirea ritmului inimii (bradicardie). Este posibil să nu simțiți nimic sau este posibil să vă simțiți amețit sau obosit. De asemenea, poate cauza bătăi neregulate ale inimii, mai ales la începutul tratamentului. Dacă orice vă indică că este posibil să prezentați un risc mai crescut de a suferi în urma acestor efecte, medicul dumneavoastră poate decide să vă monitorizeze mai atent la începutul tratamentului, vă poate trimite la un medic specialist (cardiolog) sau poate decide să nu vă prescrie Mayzent.

Analize înainte și în timpul tratamentului

Rapiditatea cu care acest medicament este descompus (metabolizat) în organism diferă de la un pacient la altul, prin urmare, sunt necesare doze diferite de la o persoană la alta. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize ale sângelui sau salivei înainte de a începe tratamentul pentru a stabili doza optimă pentru dumneavoastră. În cazuri rare, analizele pot indica faptul că nu trebuie să luați Mayzent.

• Analize de sânge

Efectul dorit al tratamentului cu Mayzent este acela de a scădea numărul de globule albe din sânge. Acesta va reveni la normal în 3-4 săptămâni de la oprirea tratamentului. Dacă trebuie să faceți orice analize ale sângelui, spuneți medicului dumneavoastră că luați Mayzent. În caz contrar, acesta poate să nu înțeleagă rezultatele testului și, pentru anumite tipuri de analize de sânge, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă recolteze o cantitate mai mare de sânge decât de obicei.

Înainte de a începe administrarea Mayzent, medicul dumneavoastră va confirma dacă aveți un număr suficient de mare de celule albe în sânge și este posibil să vă recomande să repetați o anumită analiză, în mod regulat. În cazul în care nu aveți suficiente globule albe, este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă oprească tratamentul cu Mayzent sau să vă reducă doza de Mayzent.

Înainte de a începe tratamentul, vi se vor efectua analize ale sângelui pentru a se verifica cât de bine vă funcționează ficatul.

Cancer de piele

La pacienții cu SM tratați cu Mayzent a fost raportat cancer la nivelul pielii. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice noduli la nivelul pielii (de exemplu, noduli lucioși, perlați), pete sau leziuni deschise care nu se vindecă timp de mai multe săptămâni. Simptomele cancerului de piele pot include creșteri anormale sau modificări ale țesutului cutanat (de exemplu, alunițe neobișnuite), cu modificarea culorii, formei sau mărimii în timp. Înainte de a începe administrarea Mayzent, este necesară o examinare a pielii pentru a se verifica dacă prezentați orice noduli la nivelul pielii. De asemenea, medicul dumneavoastră va efectua examinări regulate ale pielii în timpul tratamentului cu Mayzent. Dacă prezentați probleme la nivelul pielii, medicul dumneavoastră vă poate trimite la un medic dermatolog care, după consult, poate decide că este important pentru dumneavoastră să fiți examinat în mod regulat.

Expunerea la soare și protecția solară

Mayzent slăbește sistemul imunitar. Acest lucru poate crește riscul de apariție a cancerului de piele. Trebuie să vă limitați expunerea la soare și raze UV:

- purtând îmbrăcăminte adecvată de protecție.
- aplicând regulat protecție solară cu factor crescut de protecție UV.

Agravarea SM după oprirea tratamentului cu Mayzent

Nu întrerupeți administrarea Mayzent sau nu modificați doza fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă considerați că SM vi se agravează după oprirea tratamentului cu Mayzent (vezi „Dacă încetați să luați Mayzent” de la pct. 3).

Pacienți vârstnici (65 ani și peste această vârstă)

Nu există experiență cu Mayzent la pacienții vârstnici. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice probleme.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu a fost studiat la această categorie de vârstă.

Mayzent împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Asigurați-vă că spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau vi se administrează oricare dintre medicamentele sau terapiile următoare:

- medicamente pentru ritm de bătaie al inimii neregulat, cum sunt amiodaronă, procainamid, chinidină sau sotalol. Medicul dumneavoastră poate decide să nu vă prescrie Mayzent pentru că acesta poate intensifica efectul asupra bătailor neregulate ale inimii.
- medicamente care încetinesc ritmul inimii, cum sunt diltiazem sau verapamil (care aparțin unei clase de medicamente numite blocante ale canalelor de calciu), digoxin sau ivabradină. Medicul dumneavoastră poate să vă trimită la cardiolog pentru că este posibil să fie nevoie să vi se schimbe medicamentele din cauză că Mayzent vă poate, de asemenea, încetini bătaile inimii în primele zile de tratament. Dacă administrați un beta-blocant, cum este atenolol sau propranolol, medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți temporar tratamentul cu beta-blocante până când ați atins doza zilnică maximă de Mayzent.
- medicamentele care modulează sistemul imunitar, cum sunt chimioterapie, imunosupresoare sau alte medicamente pentru tratarea MS. Medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți administrarea acestora pentru a evita un efect crescut asupra sistemului imunitar.
- vaccinuri. Dacă aveți nevoie să vi se administreze un vaccin, cereți mai întâi sfatul medicului. În timpul și într-un interval de 4 săptămâni după tratamentul cu Mayzent, nu trebuie să vi se administreze anumite tipuri de vaccinuri (vaccinuri atenuate vii) deoarece acestea ar putea declanșa infecția pe care era de așteptat să o prevină (vezi pct. 2).

- fluconazol și anumite alte medicamente care pot crește concentrația Mayzent în sânge și care nu sunt recomandate a se administra în asociere cu Mayzent. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în acest sens.
- carbamazepina și anumite alte medicamente vă pot scădea concentrațiile Mayzent în sânge și, prin urmare, pot opri acțiunea adecvată a acestuia. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în acest sens.
- modafinil și anumite alte medicamente pot scădea concentrațiile Mayzent în sânge la anumiți pacienți și, prin urmare, pot opri acțiunea adecvată a acestuia. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă acest lucru este relevant pentru dumneavoastră.
- fototerapie cu radiații UV sau chimioterapie PUVA. Terapia UV pe durata tratamentului cu Mayzent poate crește riscul de apariție a cancerului de piele.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu utilizați Mayzent pe durata sarcinii, dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă sunteți femeie cu potențial fertil și nu utilizați metode eficiente de contracepție. Dacă Mayzent este utilizat pe durata sarcinii, există un risc de a afecta negativ fătul. Dacă sunteți femeie cu potențial fertil, înainte de a începe tratamentul cu Mayzent, medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la acest risc și vă va solicita să efectuați un test de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă. Trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție în timp ce luați Mayzent și timp de 10 zile după ce întrerupeți administrarea acestuia pentru a evita să deveniți gravidă. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metode contraceptive eficiente.

Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Mayzent, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide să opriți tratamentul (vezi „Dacă încetați să luați Mayzent” de la pct. 3). Se va efectua monitorizare prenatală specializată.

Nu trebuie să alăptați în timp ce luați Mayzent. Mayzent poate trece în laptele matern, existând riscul apariției unor grave efecte secundare asupra copilului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Medicul dumneavoastră vă va spune dacă afecțiunea dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule și să folosiți utilaje în siguranță. Nu se anticipează ca Mayzent să aibă influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje atunci când administrați doza regulată. La începutul tratamentului, este posibil să simțiți ocazional amețeli. Prin urmare, în prima zi de tratament cu Mayzent, nu trebuie să conduceți vehicule sau să utilizați utilaje.

Mayzent conține lactoză și lecitină din soia

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți alergic la alune sau soia, nu utilizați acest medicament.

3. Cum să luați Mayzent

Tratamentul cu Mayzent trebuie supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Cât Mayzent trebuie să luați

Începerea tratamentului

Vi se va da un pachet/kit de titrare prin care doza vi se va crește treptat pe durata a 5 zile. Urmăți instrucțiunile de pe pachet/kit (vezi și tabelul „Pachet/kit de titrare”).

Scopul acestui pachet/kit de titrare este de a reduce riscul apariției reacțiilor adverse de la nivelul inimii care pot apărea la începutul tratamentului. Medicul dumneavoastră poate să vă monitorizeze atent la începutul tratamentului dacă prezentați riscul ca bătăile inimii dumneavoastră să devină mai lente sau neregulate.

Pachet/kit de titrare

Ziua	Doză	Număr de comprimate Mayzent 0,25 mg de administrat
Ziua 1	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 2	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 3	0,5 mg	2 comprimate
Ziua 4	0,75 mg	3 comprimate
Ziua 5	1,25 mg	5 comprimate

În ziua 6, veți trece la doza dumneavoastră regulată de tratament.

În primele 6 zile de tratament, se recomandă să luați comprimatele dimineața, cu sau fără alimente.

Doza de tratament

Doza recomandată este 2 mg o dată pe zi (un comprimat de 2 mg Mayzent), cu sau fără alimente.

Medicul dumneavoastră vă poate instrui să luați numai 1 mg o dată pe zi (un comprimat de Mayzent 1 mg sau patru comprimate de Mayzent 0,25 mg) dacă analizele la sânge efectuate înainte de începerea tratamentului au indicat faptul că organismul dumneavoastră descompune Mayzent lent (vezi „Analize înaintea și în timpul tratamentului”). Dacă acest lucru vi se aplică, aveți în vedere că este totuși sigur să luați cinci comprimate a câte 0,25 mg în ziua 5 a perioadei de titrare, conform indicațiilor de mai sus.

Mayzent este pentru administrare orală. Administrați comprimatul cu apă.

Dacă luați mai mult Mayzent decât trebuie

Dacă ați luat prea multe comprimate de Mayzent sau dacă luați din greșeală primul comprimat din cutia cu doze de tratament în loc de pachetul/kit-ul de titrare, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide să vă țină sub observație.

Dacă uitați să luați Mayzent

În primele 6 zile de tratament, dacă vă dați seama că ați uitat să luați doza într-o zi, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră înainte de a lua doza următoare. Medicul dumneavoastră va trebui să vă prescrie un pachet/kit de titrare nou. Va trebui să reluați din ziua 1.

Dacă omiteți o doză când administrați doza regulată de tratament (începând cu ziua 7), luați-o imediat ce vă amintiți. Dacă este aproape ora pentru doza următoare, săriți doza omisă și continuați ca de obicei. Nu luați niciodată o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați Mayzent timp de 4 sau mai multe zile la rând, contactați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a lua doza următoare. Medicul dumneavoastră va trebui să vă prescrie un pachet/kit de titrare nou. Va trebui să reluați tratamentul din ziua 1.

Dacă încetați să luați Mayzent

Nu încetați să luați Mayzent sau nu modificați doza fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Mayzent va rămâne în organismul dumneavoastră timp de până la 10 zile după ce ați încetat să-l mai luați. Numărul dumneavoastră de globule albe (număr de limfocite) poate rămâne redus timp de până la 3 - 4 săptămâni după ce opriți administrarea Mayzent. Reacțiile adverse descrise în acest prospect pot apărea în continuare (vezi „Reacții adverse posibile” de la pct. 4).

Dacă trebuie să reluați tratamentul cu Mayzent la mai mult de 4 zile de la întreruperea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va prescrie un nou pachet/kit de titrare și va trebui să reluați tratamentul din ziua 1.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă considerați că SM se agravează după ce ați oprit administrarea tratamentului cu Mayzent.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Erupții trecătoare pe piele, cu mici vezicule umplute cu lichid, care apar pe pielea înroșită (simptome ale unei infecții virale numite herpes zoster, care poate fi severă)
- Un tip de cancer al pielii numit carcinom bazal celular (CBC) care apare deseori sub forma unui nodul perlat, deși poate avea și alte forme.
- Febră, durere în gât și/sau ulcerări la nivelul gurii cauzate de infecție (limfopenie)
- Convulsii, crize
- Tulburări ale vederii, cum sunt o umbră sau un punct orb în centrul vederii, vedere încețoșată, probleme cu vederea culorilor sau detaliilor (simptome ale edemului macular, care este o umflare a zonei maculare a retinei în partea din spate a ochiului)
- Bătăi neregulate ale inimii (bloc atrioventricular)
- Bătăi lente ale inimii (bradicardie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Un tip de cancer al pielii numit carcinom cu celule scuamoase care se poate prezenta sub formă de nodul ferm, de culoare roșie, o leziune cu crustă sau o leziune nouă pe o cicatrice existentă.
- Un tip de cancer de piele numit melanom malign care se dezvoltă, de obicei, dintr-o aluniță neobișnuită. Semnele posibile de melanom includ alunițe care își pot schimba în timp dimensiunea, forma, grosimea sau culoarea sau alunițe nou apărute. Alunițele pot provoca mâncărimi, pot sângera sau pot ulceră.

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- O infecție a creierului numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Simptomele LMP pot fi similare celor ale SM, cum sunt slăbiciune sau modificări ale vederii, pierdere a memoriei, probleme cu gândirea sau dificultate la mers.
- Boală inflamatorie apărută după oprirea tratamentului cu Mayzent (cunoscută sub numele de sindrom inflamator de reconstituire imună sau IRIS).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Infecții criptococice (un tip de infecție fungică) sau infecții virale (cauzate de virusul herpetic sau de virusul varicella zoster), inclusiv meningită și/sau encefalită cu simptome cum sunt durere de cap, însoțită de rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, greață (senzație de rău) sau confuzie.

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.

Alte reacții adverse

Alte reacții adverse le include pe cele enumerate mai jos. Dacă oricare dintre aceste reacții adverse devin severe, **spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului**.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială), uneori cu simptome cum sunt durere de cap și amețală
- rezultate ale analizelor de sânge care arată valori crescute ale enzimelor hepatice

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- nevi nou apăruiți
- amețală
- tremurat involuntar al corpului (tremor)
- diaree
- stare de rău (greață)
- durere la nivelul mâinilor și picioarelor
- mâini, glezne, picioare sau labe ale picioarelor umflate (edem periferic)
- slăbiciune (astenie)
- rezultate ale testelor funcției pulmonare care arată o funcție redusă

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Mayzent

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și folia blisterului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne că s-a umblat la el.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Mayzent

- Substanța activă este siponimod.

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate

- Fiecare comprimat conține 0,25 mg siponimod (sub formă de siponimod acid fumaric).
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: Lactoză monohidrat (vezi „Mayzent conține lactoză și lecitină din soia” de la pct. 2), celuloză microcristalină, crospovidonă, glicerol dibehenat, dioxid de siliciu coloidal anhidru.
Învelișul comprimatului: Polivinil alcool, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172), oxid negru de fier (E172), talc, lecitină din soia (vezi „Mayzent conține lactoză și lecitină din soia” de la pct. 2), gumă xantan.

Mayzent 1 mg comprimate filmate

- Fiecare comprimat conține 1 mg siponimod (sub formă de siponimod acid fumaric).
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: Lactoză monohidrat (vezi „Mayzent conține lactoză și lecitină din soia” de la pct. 2), celuloză microcristalină, crospovidonă, glicerol dibehenat, dioxid de siliciu coloidal anhidru.
Învelișul comprimatului: Polivinil alcool, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172), oxid negru de fier (E172), talc, lecitină din soia (vezi „Mayzent conține lactoză și lecitină din soia” de la pct. 2), gumă xantan.

Mayzent 2 mg comprimate filmate

- Fiecare comprimat conține 2 mg siponimod (sub formă de siponimod acid fumaric).
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: Lactoză monohidrat (vezi „Mayzent conține lactoză și lecitină din soia” de la pct. 2)), celuloză microcristalină, crospovidonă, glicerol dibehenat, dioxid de siliciu coloidal anhidru.
Învelișul comprimatului: Polivinil alcool, dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172), oxid roșu de fier (E172), talc, lecitină din soia (vezi „Mayzent conține lactoză și lecitină din soia” de la pct. 2), gumă xantan.

Cum arată Mayzent și conținutul ambalajului

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate rotunde, de culoare roșu pal, cu logo-ul companiei pe o parte și „T” pe cealaltă parte.

Mayzent 1 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate rotunde, de culoare violet-alb, cu logo-ul companiei pe o parte și „L” pe cealaltă parte.

Mayzent 2 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate rotunde, de culoare galben pal, cu logo-ul companiei pe o parte și „II” pe cealaltă parte.

Mayzent 0,25 mg comprimate filmate sunt disponibile în următoarele mărimi de ambalaje:

- Pachet/kit de titrare, sub formă de portofel, conținând 12 comprimate și
- Cutii conținând 84 sau 120 comprimate

Mayzent 1 mg comprimate filmate sunt disponibile în ambalaje conținând 28 sau 98 comprimate.

Mayzent 2 mg comprimate filmate sunt disponibile în cutii conținând 14, 28 sau 98 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru siponimod, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind sindromul IRIS și melanomul din studiile clinice, literatura de specialitate, raportările spontane incluzând, în unele cazuri, o relație temporală strânsă și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între siponimod, IRIS și melanom reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin siponimod trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru siponimod, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin siponimod este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.