

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete  
Mayzent 2 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,25 mg siponimoda u obliku siponimod fumaratne kiseline.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 59,1 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata) i 0,092 mg sojinog lecitina.

### Mayzent 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg siponimoda u obliku siponimod fumaratne kiseline.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 57,3 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata) i 0,092 mg sojinog lecitina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

### Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete

Blijedo crvena, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s ukošenim rubom, promjera približno 6,1 mm, s logotipom tvrtke s jedne strane i oznakom „T“ s druge strane.

### Mayzent 2 mg filmom obložene tablete

Blijedo žuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s ukošenim rubom, promjera približno 6,1 mm, s logotipom tvrtke s jedne strane i oznakom „II“ s druge strane.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Mayzent je indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom (SPMS) s aktivnom bolešću potvrđenom relapsima ili nalazima upalne aktivnosti na slikovnim pretragama (vidjeti dio 5.1).

## 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje siponimodom mora započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Prije početka liječenja bolesnicima se mora genotipizirati CYP2C9 kako bi se odredio njihov CYP2C9 metabolizatorski status (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

U bolesnika s genotipom CYP2C9\*3\*3 ne smije se primjenjivati siponimod (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

U bolesnika s genotipom CYP2C9\*2\*3 ili \*1\*3 preporučena doza održavanja je 1 mg i uzima se jedanput na dan (četiri tablete od 0,25 mg) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Preporučena doza održavanja siponimoda u bolesnika sa svim ostalim genotipovima CYP2C9 je 2 mg.

Mayzent se uzima jedanput na dan.

### Doziranje

#### Početak liječenja

Liječenje se mora započeti pakiranjem za titraciju koje traje 5 dana. Liječenje započinje s 0,25 mg jedanput dnevno 1. i 2. dana, nakon čega slijede doze koje se uzimaju jedanput dnevno od 0,5 mg 3. dana, 0,75 mg 4. dana i 1,25 mg 5. dana, kako bi se postigla bolesnikova propisana doza održavanja siponimoda počevši od 6. dana (vidjeti Tablicu 1).

Tijekom prvih 6 dana od početka liječenja preporučenu dnevnu dozu treba uzimati jedanput na dan ujutro s hranom ili bez nje.

**Tablica 1 Režim titracije doze radi postizanja doze održavanja**

Titracija	Doza titracije	Režim titracije	Doza
1. dan	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
2. dan	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
3. dan	0,5 mg	2 x 0,25 mg	<b>TITRACIJA</b>
4. dan	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
5. dan	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
6. dan	2 mg <sup>1</sup>	1 x 2 mg <sup>1</sup>	<b>ODRŽAVANJE</b>

<sup>1</sup> U bolesnika s genotipom CYP2C9\*2\*3 ili \*1\*3, preporučena doza održavanja je 1 mg (4 x 0,25 mg) i uzima se jedanput na dan (vidjeti gore i dijelove 4.4 i 5.2). Dodatna izloženost od 0,25 mg 5. dana ne ugrožava sigurnost bolesnika.

#### Propuštena(e) doza(e) tijekom početka liječenja

Ako se tijekom prvih 6 dana liječenja propusti titracijska doza na jedan od tih dana, liječenje je potrebno ponovo započeti s novim pakiranjem za titraciju.

#### Propuštena doza nakon 6. dana

Ako se propusti doza, propisanu dozu potrebno je uzeti kada je sljedeća doza i planirana; sljedeća doza ne smije se udvostručavati.

#### Ponovno započinjanje terapije održavanja nakon prekida liječenja

Ako se terapija održavanja prekine propuštanjem 4 ili više uzastopnih dnevnih doza, siponimod je potrebno ponovno započeti s novim pakiranjem za titraciju.

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Siponimod se nije ispitivao u bolesnika u dobi od 65 godina i više. Klinička ispitivanja su uključivala bolesnike do dobi od 61 godine. Siponimod se mora primjenjivati oprezno u starijih osoba zbog nedostatnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Na temelju kliničkih farmakoloških ispitivanja, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Siponimod se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3). Iako nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre, potreban je oprez kod započinjanja liječenja u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost siponimoda u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

## Način primjene

Peroralna primjena. Siponimod se uzima s hranom ili bez nje.

Filmom obložene tablete treba progutati cijele s vodom.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, ili na kikiriki, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Sindrom imunodeficijencije.
- Progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili kriptokokni meningitis u anamnezi.
- Aktivne zloćudne bolesti.
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).
- Bolesnici koji su u prethodnih 6 mjeseci imali infarkt miokarda (IM), nestabilnu anginu pektoris, moždani udar/transizornu ishemijsku ataku (TIA), dekompenzirano zatajenje srca (koje zahtijeva bolničko liječenje), ili zatajenje srca NYHA (New York Heart Association) klase III/IV (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici koji u anamnezi imaju atrioventrikularni (AV) blok drugog stupnja Mobitz tipa II, AV blok trećeg stupnja, sinoatrijski srčani blok ili sindrom bolesnog sinusa, ako ne nose elektrostimulator srca (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici homozigotni za genotip CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3) (spori metabolizatori).
- Tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Infekcije

#### Rizik od infekcija

Osnovni je farmakodinamički učinak siponimoda o dozi ovisno smanjenje broja perifernih limfocita na 20-30% početnih vrijednosti. To je uzrokovano reverzibilnom sekvestracijom limfocita u limfoidnim tkivima (vidjeti dio 5.1).

Učinci siponimoda na imunološki sustav mogu povećati rizik od infekcija (vidjeti dio 4.8).

Prije početka liječenja treba biti dostupna nedavno napravljena kompletna krvna slika (KKS) (tj. unutar zadnjih 6 mjeseci ili nakon prekida primjene prethodne terapije). Procjene KKS-a preporučuju se i periodički tijekom liječenja. Ako se utvrdi apsolutni broj limfocita  $<0,2 \times 10^9/l$ , potrebno je smanjiti dozu na 1 mg, zato što je u kliničkim ispitivanjima doza siponimoda bila smanjena u bolesnika s apsolutnim brojem limfocita  $<0,2 \times 10^9/l$ . Ako se utvrdi apsolutni broj limfocita  $<0,2 \times 10^9/l$  u bolesnika koji već prima siponimod 1 mg, potrebno je prekinuti terapiju siponimodom dok razina ne dosegne  $0,6 \times 10^9/l$ , kad se može razmotriti ponovni početak primjene siponimoda.

Potrebno je odgoditi početak liječenja u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom dok se ona ne izliječi. Budući da rezidualni farmakodinamički učinci, kao što su učinci na snižavanje broja perifernih limfocita, mogu trajati i do 3 do 4 tjedna nakon prekida primjene, potrebno je nastaviti paziti na infekcije tijekom tog razdoblja (vidjeti u nastavku dio „Prekid terapije siponimodom“).

Bolesnike je potrebno uputiti da odmah prijave simptome infekcije svom liječniku. Potrebno je primijeniti učinkovite dijagnostičke i terapijske pristupe u bolesnika sa simptomima infekcije dok su na terapiji. Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja siponimodom.

Kod liječenja siponimodom bio je prijavljen slučaj kriptokoknog meningitisa (KM). Slučajevi KM-a bili su prijavljeni i kod drugih modulatora sfingozin 1-fosfat (S1P) receptora. Bolesnici sa simptomima i znakovima koji ukazuju na KM trebaju odmah biti upućeni na dijagnostičku obradu. Liječenje siponimodom mora se prekinuti dok se ne isključi KM. Ako se dijagnosticira KM, potrebno je započeti odgovarajuće liječenje.

Nije bilo prijavljenih slučajeva progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod primjene siponimoda u programu razvoja lijeka; međutim, bilo je prijavljenih slučajeva za drugi modulator S1P receptora. Liječnici trebaju paziti na kliničke simptome ili nalaze snimanja magnetskom rezonancijom (MR) koji bi mogli ukazivati na PML. Ako se sumnja na PML, potrebno je prekinuti liječenje siponimodom dok se ne isključi PML.

Prijavljeni su slučajevi herpes virusne infekcije (uključujući jedan slučaj reaktivacije infekcije varicella zoster virusom [VZV] koja je dovela do varicella zoster meningitisa) u programu razvoja siponimoda. Bolesnike bez liječnički potvrđene varicelle u anamnezi ili bez dokumentacije o punom ciklusu cijepljenja protiv VZV-a potrebno je testirati na protutijela na VZV prije početka uzimanja siponimoda (vidjeti u nastavku dio „Cijepljenje“).

### Cijepljenje

Preporučuje se cjelokupni ciklus cijepljenja cjepivom za varicellu u bolesnika negativnih na protutijela prije početka liječenja siponimodom, nakon kojeg se početak liječenja treba odgoditi za 1 mjesec kako bi se omogućio puni učinak cijepljenja (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva dok bolesnici uzimaju siponimod te 4 tjedna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.5).

Cjepiva bi mogla biti manje učinkovita ako se primjenjuju tijekom liječenja siponimodom. Preporučuje se prekinuti liječenje 1 tjedan prije planiranog cijepljenja do 4 tjedna nakon njega. Kad se prekida liječenje siponimodom zbog cijepljenja, potrebno je uzeti u obzir mogući povratak aktivnosti bolesti (vidjeti u nastavku dio „Prekid terapije siponimodom“).

### Istodobno liječenje antineoplastičnim, imunomodulacijskim i imunosupresivnim terapijama

Ako se uz siponimod istodobno primjenjuje antineoplastična, imunomodulacijska ili imunosupresivna terapija (uključujući kortikosteroide) potreban je oprez zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav tijekom takve terapije (vidjeti dio 4.5).

## Makularni edem

Makularni edem sa ili bez vizualnih simptoma bio je češće prijavljen uz siponimod (1,8%) nego uz placebo (0,2%) u kliničkom ispitivanju faze III (vidjeti dio 4.8). Većina slučajeva dogodila se u prva 3-4 mjeseca terapije. Zato se preporučuje oftalmološka evaluacija 3-4 mjeseca nakon početka liječenja. Budući da su se slučajevi makularnog edema također pojavili tijekom dugoročnog liječenja, bolesnici trebaju prijaviti poremećaje vida u bilo kojem trenutku za vrijeme terapije siponimodom te se preporučuje pregled očne pozadine, uključujući i makulu.

Liječenje siponimodom ne smije započeti u bolesnika s makularnim edemom dok se ne povuče.

Siponimod se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika koji u anamnezi imaju šećernu bolest, uveitis ili osnovnu/istodobnu bolest mrežnice zbog potencijalnog povećanja rizika od makularnog edema (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se u tih bolesnika obaviti oftalmološki pregled prije početka terapije te redovito za vrijeme primanja terapije siponimodom radi otkrivanja makularnog edema.

Nastavak terapije siponimodom u bolesnika s makularnim edemom nije bio ocjenjivan. Preporučuje se prekid terapije siponimodom ako se u bolesnika razvije makularni edem. Kod donošenja odluke o ponovnom uvođenju siponimoda nakon povlačenja makularnog edema treba uzeti u obzir potencijalne koristi i rizike za pojedinog bolesnika.

## Bradikardija

### Smanjenje srčane frekvencije

Početak liječenja siponimodom rezultira prolaznim smanjenjem srčane frekvencije (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1) te se stoga na početku liječenja primjenjuje plan titracije do postizanja doze održavanja 6. dana (vidjeti dio 4.2).

Nakon prve titracijske doze smanjenje srčane frekvencije započinje u roku od jedan sat i smanjenje 1. dana doseže maksimum nakon otprilike 3 do 4 sata. Uz nastavak titracije prema višoj dozi, daljnja smanjenja srčane frekvencije uočavaju se u narednim danima, pri čemu se maksimalno smanjenje u odnosu na 1. dan (početak) postiže 5. do 6. dana. Najveće dnevno smanjenje u apsolutnoj satnoj srednjoj srčanoj frekvenciji, nakon uzimanja doze, opaža se 1. dana, pri čemu se puls smanjivao u prosjeku 5 do 6 otkucaja u minuti. Smanjenja nakon doze u narednim danima manje su izražena. Uz kontinuirano doziranje srčana se frekvencija počinje povećavati nakon 6. dana i postiže razine kao uz placebo unutar 10 dana nakon početka liječenja.

Srčane frekvencije ispod 40 otkucaja u minuti rijetko su bile opažene. Bolesnici koji su imali bradikardiju općenito su bili asimptomatski. Nekoliko je bolesnika osjetilo blage do umjerene simptome uključujući omaglicu i bol nesrčanog podrijetla u grudnom košu, koji su se povukli u roku od 24 sata bez intervencije (vidjeti dio 4.8). Ako je nužno, učinak smanjenja srčane frekvencije induciran siponimodom može se poništiti parenteralnim dozama atropina ili izoprenalina.

### Atrioventrikularno provođenje

Početak liječenja siponimodom povezan je s prolaznim odgodama u atrioventrikularnom provođenju koje slijede sličan vremenski obrazac kao i opaženo smanjenje srčane frekvencije tijekom titracije doze. Odgode u atrioventrikularnom provođenju očitovale su se u većini slučajeva kao atrioventrikularni (AV) blokovi prvog stupnja (produljeni PR interval na elektrokardiogramu). U kliničkim ispitivanjima AV blokovi drugog stupnja, obično Mobitz tipa I (Wenckebach), bili su opaženi u manje od 1,7% bolesnika u vrijeme početka liječenja. Poremećaji u provođenju obično su bili prolazni, asimptomatski, povukli su se unutar 24 sata i nisu zahtijevali prekid liječenja.

### Preporuka za početak liječenja u bolesnika s određenim već postojećim srčanim stanjima

Kao mjera opreza potrebno je bolesnike sa sljedećim srčanim stanjima promatrati tijekom razdoblja od 6 sati nakon prve doze zbog mogućih znakova i simptoma bradikardije (vidjeti i dio 4.3):

- sinusna bradikardija (srčana frekvencija <55 bpm),
- AV blok prvog ili drugog stupnja [Mobitz tip I] u anamnezi,
- infarkt miokarda u anamnezi, ili
- zatajenje srca u anamnezi (bolesnici s NYHA klasom I i II).

U tih se bolesnika preporučuje napraviti elektrokardiogram (EKG) prije doziranja te na kraju razdoblja promatranja. Ako nakon doze dođe do bradiaritmije ili simptoma povezanih s provođenjem ili ako EKG 6 sati nakon doze pokaže nov nastup AV bloka drugog ili višeg stupnja ili QTc  $\geq$  500 msec, potrebno je započeti odgovarajuće zbrinjavanje i nastaviti promatranje dok se simptomi/nalazi ne povuku. Ako je potrebna farmakološka terapija, potrebno je nastaviti praćenje preko noći te je potrebno ponoviti 6-satno praćenje nakon druge doze.

Zbog rizika od ozbiljnih poremećaja srčanog ritma ili značajne bradikardije, siponimod **se ne smije koristiti** u bolesnika koji imaju:

- simptomatsku bradikardiju ili rekurentnu sinkopu u anamnezi,
- nekontroliranu hipertenziju, ili
- tešku neliječenu apneju u snu.

U takvih se bolesnika liječenje siponimodom treba razmotriti samo ako su očekivane koristi veće od potencijalnih rizika te je potrebno zatražiti savjet kardiologa prije početka liječenja kako bi se odredila najprimjerenija strategija praćenja.

Temeljito ispitivanje QT-a pokazalo je da nema značajnog izravnog učinka na produljenje QT intervala i da siponimod nije povezan s aritmogenim potencijalom povezanim s produljenjem QT-a. Početak liječenja može rezultirati smanjenom srčanom frekvencijom i neizravnim produljenjem QT intervala tijekom faze titracije. Siponimod nije bio ispitivan u bolesnika sa značajnim produljenjem QT intervala (QTc >500 msec) ili onih koji su bili liječeni lijekovima koji produljuju QT interval. Ako se razmatra liječenje siponimodom u bolesnika s već postojećim značajnim produljenjem QT intervala ili koji se već liječe lijekovima koji produljuju QT interval i imaju poznata aritmogena svojstva, potrebno je zatražiti savjet kardiologa prije početka liječenja kako bi se odredila najprikladnija strategija praćenja tijekom početka liječenja.

Siponimod nije bio ispitivan u bolesnika s aritmijama kojima je bilo potrebno liječenje antiaritmicima klase Ia (npr. kinidin, prokainamid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol). Antiaritmici klase Ia i klase III povezani su sa slučajevima *torsades de pointes* u bolesnika s bradikardijom. Budući da započinjanje liječenja rezultira smanjenom srčanom frekvencijom, siponimod se ne smije koristiti istodobno s tim lijekovima tijekom započinjanja liječenja.

Iskustvo je ograničeno u bolesnika koji primaju istodobnu terapiju blokatorima kalcijevih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju (kao što su verapamil ili diltiazem) ili drugim tvarima koje mogu smanjiti srčanu frekvenciju (npr. ivabradin ili digoksin) zato što ti lijekovi nisu bili ispitivani u bolesnika koji su primali siponimod u kliničkim ispitivanjima. Istodobna primjena tih tvari tijekom započinjanja liječenja može biti povezana s teškom bradikardijom i srčanim blokom. Zbog potencijalnog aditivnog učinka na srčanu frekvenciju, liječenje siponimodom općenito se ne smije započinjati u bolesnika koji se istodobno liječe tim tvarima (vidjeti dio 4.5). U tih se bolesnika liječenje siponimodom smije razmotriti samo ako su predviđene koristi veće od mogućih rizika.

Ako se razmatra istodobno liječenje jednom od gore navedenih tvari tijekom započinjanja liječenja siponimodom, potrebno je zatražiti savjet kardiologa oko prijelaza na lijek koji ne smanjuje srčanu frekvenciju ili odgovarajućeg praćenja početka liječenja.

Bradiaritmijski učinci izraženiji su kad se siponimod dodaje terapiji beta blokatorom. Za bolesnike koji primaju stabilnu dozu beta blokatora potrebno je provjeriti srčanu frekvenciju u mirovanju prije početka liječenja. Ako je srčana frekvencija u mirovanju >50 otkucaja u minuti pod kroničnom terapijom beta blokatorom, siponimod se može uvesti. Ako je srčana frekvencija  $\leq$  50 otkucaja u minuti, liječenje beta blokatorom potrebno je prekinuti dok početna srčana frekvencija ne bude

>50 otkucaja u minuti. Liječenje siponimodom zatim se može započeti, a liječenje beta blokatorom može se ponovno započeti nakon što se doza siponimoda titracijom poveća na ciljanu dozu održavanja (vidjeti dio 4.5).

### Jetrena funkcija

Trebaju biti dostupni noviji (tj. unutar zadnjih 6 mjeseci) nalazi razina transaminaza i bilirubina prije početka liječenja siponimodom.

U kliničkom ispitivanju faze III bile su opažene razine alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) tri puta veće od gornje granice normale (GGN) u 5,6% bolesnika liječenih siponimodom 2 mg, u usporedbi s 1,5% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima liječenje je bilo prekinuto ako su povišenja bila veća od trostrukog povećanja, a bolesnici su pokazivali simptome povezane s jetrenom funkcijom ili ako su povišenja bila veća od peterostrukog povećanja. U kliničkom ispitivanju faze III, 1% svih trajnih prekida liječenja ispunjavao je jedan od ovih kriterija.

Bolesnicima u kojih se razviju simptomi koji ukazuju na jetrenu disfunkciju potrebno je provjeriti jetrene enzime a siponimod obustaviti ako se potvrdi značajno oštećenje jetre. Ponovni nastavak terapije ovisit će o tome utvrdi li se neki drugi uzrok oštećenja jetre te o koristima nastavka terapije za bolesnika u odnosu na rizike ponovne pojave jetrene disfunkcije.

Iako nema podataka prema kojima bi se utvrdilo da bolesnici s od prije postojećom bolešću jetre imaju povećan rizik pojave odstupanja u rezultatima pretraga jetrene funkcije tijekom primjene siponimoda, potreban je oprez u bolesnika sa značajnom bolešću jetre u anamnezi.

### Kožne neoplazme

U ispitivanju A2304 karcinom bazalnih stanica bio je najčešća neoplazma i bio je prijavljen sličnom incidencijom u skupinama koje su primale siponimod 2 mg (1,01%, 12 bolesnika) i placebo (1,23%, 7 bolesnika). Međutim, druge kožne zloćudne bolesti, uključujući melanom, također su bile prijavljene u bolesnika liječenih siponimodom te u bolesnika na dugoročnoj terapiji nekim drugim SIP modulatorom. Bolesnike liječene siponimodom potrebno je upozoriti da se ne izlažu sunčevom svjetlu bez zaštite. Ti bolesnici ne smiju primati istodobnu fototerapiju s UV-B zračenjem ili PUVA-fotokemoterapiju.

### Neočekivani neurološki ili psihijatrijski simptomi/znakovi

Prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) kod primjene drugog modulatora sfingozin 1-fosfat (S1P) receptora. Takvi događaji nisu bili prijavljeni za siponimod u programu razvoja. Međutim, ako se u bolesnika na terapiji siponimodom razviju bilo kakvi neočekivani neurološki ili psihijatrijski simptomi/znakovi (npr. kognitivni deficiti, promjene ponašanja, kortikalne vidne smetnje ili bilo koji drugi neurološki kortikalni simptomi/znakovi ili bilo koji simptom/znak koji ukazuje na povećanje intrakranijalnog tlaka) ili ubrzano neurološko pogoršanje, potrebno je odmah dogovoriti kompletan fizikalni i neurološki pregled te razmotriti snimanje MR-om.

### Prethodno liječenje imunosupresivnim ili imunomodulacijskim terapijama

Kod prijelaza s drugih terapija koje modificiraju tijek bolesti, moraju se razmotriti poluvijek i način djelovanja druge terapije kako bi se izbjegao aditivni imunološki učinak te istovremeno minimalizirao rizik od reaktivacije bolesti. Preporučuje se provjeriti broj perifernih limfocita (KKS) prije početka liječenja siponimodom kako bi se osiguralo da su se povukli imunološki učinci prethodne terapije (tj. citopenija).

Zbog karakteristika i trajanja imunosupresivnih učinaka alemtuzumaba opisanih u njegovim informacijama o lijeku, ne preporučuje se započeti liječenje siponimodom nakon alemtuzumaba.

Siponimod se općenito može započeti odmah nakon prestanka uzimanja beta interferona ili glatirameracetata.

### Učinci na krvni tlak

Bolesnici s hipertenzijom koja se ne kontrolira lijekovima bili su isključeni iz sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima pa je indiciran poseban oprez ako se bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom liječe siponimodom.

Hipertenzija je bila češće prijavljena u bolesnika na siponimodu (12,6%) nego u onih koji su dobivali placebo (9,0%) u kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s SPMS-om. Liječenje siponimodom imalo je za posljedicu povećanje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka koje je počelo rano nakon početka liječenja, postiglo maksimalan učinak nakon otprilike 6 mjeseci liječenja (sistolički 3 mmHg, dijastolički 1,2 mmHg) i ostalo stabilno nakon toga. Učinak se održao uz nastavak liječenja.

Potrebno je redovito pratiti krvni tlak tijekom liječenja siponimodom.

### Genotip CYP2C9

Prije početka liječenja siponimodom bolesnicima se mora genotipizirati CYP2C9 kako bi se odredio njihov CYP2C9 metabolizatorski status (vidjeti dio 4.2). Bolesnici homozigotni za CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3 genotip: otprilike 0,3 do 0,4% populacije) ne smiju se liječiti siponimodom. Primjena siponimoda u tih bolesnika rezultira znatno povišenim razinama siponimoda u plazmi. Preporučena doza održavanja je 1 mg dnevno u bolesnika s genotipom CYP2C9\*2\*3 (1,4-1,7% populacije) te u bolesnika s genotipom \*1\*3 (9-12% populacije) kako bi se izbjegla povećana izloženost siponimodu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### Žene reproduktivne dobi

Zbog rizika za fetus siponimod je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju. Prije početka liječenja žene reproduktivne dobi potrebno je informirati o riziku za fetus, moraju imati negativan test na trudnoću i moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te još najmanje 10 dana nakon prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

### Prekid terapije siponimodom

Teška egzacerbacija bolesti, uključujući povrat bolesti, rijetko je bila prijavljena nakon prekida terapije drugim modulatorom S1P receptora. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost teške egzacerbacije bolesti nakon prekida liječenja siponimodom. Bolesnike treba pratiti zbog uočavanja relevantnih znakova moguće teške egzacerbacije ili povrata visoke aktivnosti bolesti nakon prekida siponimoda te započeti odgovarajuće liječenje prema potrebi.

Nakon prekida terapije siponimodom, siponimod ostaje u krvi do 10 dana. Započinjanje drugih terapija tijekom tog intervala rezultirat će istodobnom izloženošću siponimodu.

U velikoj većini (90%) bolesnika oboljelih od SPMS-a, broj limfocita vraća se u normalan raspon u roku od 10 dana od obustave terapije. Međutim, rezidualni farmakodinamički učinci, kao što su učinci snižavanja broja perifernih limfocita, mogu potrajati do 3-4 tjedna nakon posljednje doze. Primjena imunosupresiva tijekom ovog razdoblja može dovesti do aditivnog učinka na imunološki sustav pa je zato potreban oprez tijekom 3 do 4 tjedna nakon posljednje doze.

## Interferencija s hematološkim testiranjem

Budući da siponimod smanjuje broj limfocita u krvi putem redistribucije u sekundarnim limfoidnim organima, broj limfocita u perifernoj krvi ne može se koristiti za evaluaciju statusa limfocitne podskupine u bolesnika liječenog siponimodom. Laboratorijski testovi koji uključuju uporabu cirkulirajućih mononuklearnih stanica zahtijevaju veće volumene krvi zbog smanjenja broja cirkulirajućih limfocita.

## Pomoćne tvari

Tablete sadrže sojin lecitin. Bolesnici koji su preosjetljivi na kikiriki ili soju ne smiju uzimati siponimod (vidjeti dio 4.3).

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Antineoplastične, imunomodulacijske ili imunosupresivne terapije

Siponimod nije bio ispitivan u kombinaciji s antineoplastičnim, imunomodulacijskim ili imunosupresivnim terapijama. Potreban je oprez tijekom istodobne primjene zbog rizika od aditivnih imunoloških učinaka tijekom takve terapije te u tjednima nakon prekida primjene bilo kojeg od ovih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Zbog karakteristika i trajanja imunosupresivnih učinaka alemtuzumaba opisanih u njegovim informacijama o lijeku, ne preporučuje se započeti liječenje siponimodom nakon alemtuzumaba osim ako je jasno da su koristi liječenja veće od rizika za pojedinačnog bolesnika (vidjeti dio 4.4).

### Antiaritmici, lijekovi koji produljuju QT interval, lijekovi koji mogu smanjiti srčanu frekvenciju

Tijekom započinjanja liječenja siponimod se ne smije istodobno koristiti u bolesnika koji primaju antiaritmike klase Ia (npr. kinidin, prokainamid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol), lijekove koji produljuju QT interval s poznatim aritmogenim svojstvima, blokatore kalcijevih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju (kao što su verapamil ili diltiazem) ili druge tvari koje mogu smanjiti srčanu frekvenciju (npr. ivabradin ili digoksin) zbog potencijalnih aditivnih učinaka na srčanu frekvenciju (vidjeti dio 4.4). Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni tih lijekova sa siponimodom. Istodobna primjena tih tvari tijekom započinjanja liječenja može biti povezana s teškom bradikardijom i srčanim blokom. Zbog mogućeg aditivnog učinka na srčanu frekvenciju, liječenje siponimodom općenito se ne smije započinjati u bolesnika koji se istodobno liječe tim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Ako se razmatra liječenje siponimodom, potrebno je zatražiti savjet kardiologa oko prijelaza na lijek koji ne smanjuje srčanu frekvenciju ili odgovarajućeg praćenja kod početka liječenja.

### Beta blokatori

Potreban je oprez kad se započinje terapija siponimodom u bolesnika koji primaju beta blokatore zbog aditivnih učinaka na smanjenje srčane frekvencije (vidjeti dio 4.4). Liječenje beta blokatorom može se započeti u bolesnika koji primaju stabilne doze siponimoda.

Negativan kronotropni učinak istodobne primjene siponimoda i propranolola bio je ocjenjivan u posebnoj ispitivanju farmakodinamike/sigurnosti. Dodavanje propranolola siponimodu u stanju farmakokinetičke/farmakodinamičke ravnoteže imalo je manje izražene negativne kronotropne učinke (manje nego aditivne) u usporedbi s dodavanjem siponimoda propranololu u stanju farmakokinetičke/farmakodinamičke ravnoteže (aditivni učinak na srčanu frekvenciju).

## Cijepljenje

Primjena živih atenuiranih cjepiva može uključivati rizik od infekcije i zato se treba izbjegavati tijekom liječenja siponimodom te do 4 tjedna nakon liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tijekom i do 4 tjedna nakon liječenja siponimodom cjepiva mogu biti manje učinkovita. Smatra se da djelotvornost cijepljenja nije ugrožena ako se liječenje siponimodom privremeno zaustavi 1 tjedan prije cijepljenja i još 4 tjedna nakon cijepljenja (vidjeti dio 4.4).

## Potencijal drugih lijekova da utječu na farmakokinetiku siponimoda

Siponimod se metabolizira prvenstveno putem citokroma P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) i u manjoj mjeri putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%). CYP2C9 je polimorfni enzim i predviđa se da će učinak interakcija između lijekova (engl. *drug-drug interaction*, DDI) u prisutnosti lijekova induktora ili inhibitora CYP3A ili CYP2C9 biti ovisan o genotipu CYP2C9.

### CYP2C9 i CYP3A4 inhibitori

Zbog značajnog povećanja izloženosti siponimodu, ne preporučuje se istodobna primjena siponimoda i lijekova koji uzrokuju umjerenu inhibiciju CYP2C9 i umjerenu do jaku inhibiciju CYP3A4. Ovaj režim istodobne primjene lijekova može se odnositi na umjereni dvostruki CYP2C9/CYP3A4 inhibitor (npr. flukonazol) ili umjereni CYP2C9 inhibitor u kombinaciji s drugim umjerenim ili jakim CYP3A4 inhibitorom.

Istodobna primjena flukonazola (umjerenog CYP2C9/snažnog CYP3A4 inhibitora) 200 mg dnevno u stanju dinamičke ravnoteže te jednokratne doze od 4 mg siponimoda u zdravih dobrovoljaca s genotipom CYP2C9\*1\*1 dovelo je do dvostrukog povećanja u površini ispod krivulje (AUC) siponimoda. Prema evaluaciji potencijala za interakciju lijekova koristeći fiziološki bazirano farmakokinetičko (PBPK) modeliranje, predviđa se najviše dvostruko povećanje AUC-a siponimoda za genotipove s bilo kojim tipom CYP3A4 i CYP2C9 inhibitora osim za bolesnike s genotipom CYP2C9\*2\*2. U CYP2C9\*2\*2 bolesnika očekuje se povećanje AUC-a siponimoda za 2,7 puta u prisutnosti umjerenih CYP2C9/CYP3A4 inhibitora.

### CYP2C9 i CYP3A4 induktori

Siponimod se može kombinirati s većinom tipova CYP2C9 i CYP3A4 induktora. Međutim, zbog očekivanog smanjenja izloženosti siponimodu, potrebno je razmotriti prikladnost i moguću korist liječenja kad se siponimod kombinira:

- sa snažnim CYP3A4/umjerenim CYP2C9 induktorima (npr. karbamazepin) u svih bolesnika bez obzira na genotip
- s umjerenim CYP3A4 induktorima (npr. modafinil) u bolesnika s genotipom CYP2C9\*1\*3 ili \*2\*3.

Očekuje se značajno smanjenje izloženosti siponimodu (za do 76% odnosno 51%) pod ovim uvjetima prema evaluaciji potencijala za interakciju lijekova korištenjem PBPK modeliranja. Istodobna primjena siponimoda 2 mg dnevno u prisutnosti dnevnih doza rifampina (snažnog CYP3A4 i umjerenog CYP2C9 induktora) od 600 mg smanjila je AUC<sub>tau,ss</sub> siponimoda za 57% i C<sub>max,ss</sub> za 45% u ispitanika s genotipom CYP2C9\*1\*1.

## Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena sa siponimodom nije otkrila klinički relevantne učinke na farmakokinetiku i farmakodinamiku oralnog kontraceptiva s kombinacijom etinilestradiola i levonorgestrela. Stoga se djelotvornost ispitivanog oralnog kontraceptiva održala tijekom liječenja siponimodom.

Nisu provedena ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, međutim, ne očekuje se učinak siponimoda na djelotvornost oralnih kontraceptiva.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u žena

Siponimod je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.3). Zato prije početka liječenja u žena reproduktivne dobi mora biti dostupan negativan rezultat testa na trudnoću te ih je potrebno informirati o ozbiljnom riziku za fetus. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te najmanje deset dana nakon posljednje doze siponimoda (vidjeti dio 4.4).

Specifične mjere su također uključene u edukacijski paket za liječnika. Ove se mjere moraju provesti prije nego što siponimod bude propisan bolesnicama i tijekom liječenja.

Kad se prekida terapija siponimodom radi planiranja trudnoće, potrebno je imati u vidu mogući povratak aktivnosti bolesti (vidjeti dio 4.4).

### Trudnoća

Podaci o primjeni siponimoda u trudnica ne postoje ili su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksičnost i fetotoksičnost uzrokovanu siponimodom u štakora i kunića te teratogenost u štakora, uključujući embriofetalne smrti i koštane ili visceralne malformacije pri razinama izloženosti koje su usporedive izloženosti u ljudi pri dnevnoj dozi od 2 mg (vidjeti dio 5.3). Uz to, kliničko iskustvo s drugim modulatorom sfingozin 1-fosfat receptora ukazalo je na dvostruko veći rizik od velikih kongenitalnih malformacija kad se primjenjuje tijekom trudnoće, u usporedbi sa stopom opaženom u općoj populaciji.

Posljedično tome, siponimod je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Potrebno je prekinuti primjenu siponimoda najmanje 10 dana prije no što se planira trudnoća (vidjeti dio 4.4). Ako žena zatrudni tijekom liječenja, primjena siponimoda mora se prekinuti. Potrebno je dati medicinski savjet oko rizika od štetnih učinaka za fetus povezanih s liječenjem te obaviti preglede ultrazvukom.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se siponimod ili njegovi glavni metaboliti u majčino mlijeko. Siponimod i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko štakora. Siponimod se ne smije koristiti tijekom dojenja.

### Plodnost

Učinak siponimoda na plodnost u ljudi nije bila ocjenjivana. Siponimod nije imao nikakav učinak na muške reproduktivne organe u štakora i majmuna ili na parametre plodnosti u štakora.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Siponimod ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, povremeno može doći do omaglice kad se započinje terapija siponimodom. Stoga, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima tijekom prvog dana započinjanja liječenja siponimodom (vidjeti dio 4.4).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su glavobolja (15%) i hipertenzija (12,6%).

## Tablični popis nuspojava

Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tablica 2 Tablični popis nuspojava**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Često	Herpes zoster
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	
Često	Melanocitni madež
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Često	Limfopenija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Omaglica Napadaj Tremor
<b>Poremećaji oka</b>	
Često	Makularni edem
<b>Srčani poremećaji</b>	
Često	Bradikardija Atrioventrikularni blok (prvog i drugog stupnja)
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Vrlo često	Hipertenzija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često	Mučnina Proljev
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Često	Bol u ekstremitetu
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Često	Periferni edem Astenija
<b>Pretrage</b>	
Vrlo često	Povišene vrijednosti rezultata testova funkcije jetre
Često	Smanjene vrijednosti na testu plućne funkcije

## Opis odabranih nuspojava

### Infekcije

U kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s SPMS-om ukupna stopa infekcija bila je usporediva između bolesnika na siponimodu i onih koji su primali placebo (49,0% u odnosu na 49,1%). Međutim, prijavljeno je povećanje stope herpes zoster infekcija uz siponimod (2,5%) u usporedbi s placebom (0,7%). U produžetku kliničkog ispitivanja faze III bio je prijavljen slučaj kriptokoknog meningitisa (KM) (vidjeti dio 4.4).

### Makularni edem

Makularni edem bio je češće prijavljen u bolesnika koji su primali siponimod (1,8%) nego u onih koji su primali placebo (0,2%). Iako se većina slučajeva pojavila u roku od 3 do 4 mjeseca od početka primjene siponimoda, bilo je prijavljenih slučajeva i u bolesnika liječenih siponimodom dulje od 6 mjeseci (vidjeti dio 4.4). Neki su bolesnici imali zamagljeni vid ili smanjenu vidnu oštrinu, ali drugi su bili asimptomatski i dijagnoza im se postavila na rutinskom oftalmološkom pregledu. Makularni edem općenito se popravio ili povukao spontano nakon prekida liječenja. Nije se ocjenjivao rizik od povrata nakon ponovnog uvođenja lijeka.

### Bradikardija

Započinjanje liječenja siponimodom rezultira prolaznim smanjenjem srčane frekvencije, a može biti povezano i s odgodama u antrioventrikularnom provođenju (vidjeti dio 4.4). Bradikardija je bila prijavljena u 6,2% bolesnika liječenih siponimodom u usporedbi s 3,1% na placebo, a AV blok u 1,7% bolesnika liječenih siponimodom u usporedbi s 0,7% na placebo (vidjeti dio 4.4).

Maksimalno smanjenje srčane frekvencije opaža se u prvih 6 sati nakon doze.

Prolazno, o dozi ovisno smanjenje srčane frekvencije bilo je opaženo tijekom faze inicijalnog doziranja i stabiliziralo se pri dozama od  $\geq 5$  mg. Događaji bradiaritmije (AV blokovi i sinusne pauze) bili su opaženi uz veću incidenciju kod terapije siponimodom u usporedbi s placebo.

Većina AV blokova i sinusnih pauza pojavila se iznad terapijske doze od 2 mg, sa zamjetno većom incidencijom u uvjetima bez titracije doze u usporedbi s titracijom.

Smanjenje srčane frekvencije uzrokovano siponimodom može se obrnuti atropinom ili izoprenalinom.

### Testovi jetrene funkcije

Povišeni jetreni enzimi (uglavnom povišeni ALT) bili su prijavljeni u oboljelih od MS-a liječenih siponimodom. U ispitivanju faze III u bolesnika s SPMS-om, povišenja rezultata testa jetrene funkcije bila su češće opažena u bolesnika na siponimodu (11,3%) nego u onih na placebo (3,1%), uglavnom zbog povišenja jetrenih transaminaza (ALT/AST) i GGT-a. Do većine povišenja došlo je unutar 6 mjeseci od početka liječenja. Razine ALT-a vratile su se u normalu unutar otprilike 1 mjesec nakon prekida primjene siponimoda (vidjeti dio 4.4).

### Krvni tlak

U kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s SPMS-om, hipertenzija je bila češće zabilježena u bolesnika na siponimodu (12,6%) nego u onih koji su dobivali placebo (9,0%). Liječenje siponimodom rezultiralo je povišenjem sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka koje je nastupilo brzo nakon početka liječenja, s vrhuncem nakon otprilike 6 mjeseci liječenja (sistolički 3 mmHg, dijastolički 1,2 mmHg) i nakon toga ostalo stabilno. Učinak se održao s nastavkom liječenja.

### Napadaji

U kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s SPMS-om, napadaji su bili prijavljeni u 1,7% bolesnika liječenih siponimodom u usporedbi s 0,4% na placebo.

### Respiratorni učinci

Manja smanjenja vrijednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) i difuzijskog kapaciteta za ugljikov monoksid (DLCO) bila su opažena uz liječenje siponimodom. Nakon 3. i 6. mjeseca liječenja u kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s SPMS-om, srednje promjene u odnosu na početne vrijednosti FEV<sub>1</sub> u siponimod skupini bile su -0,1 L u svakoj vremenskoj točki, bez promjena u placebo skupini. Ta su opažanja bila nešto veća (srednja promjena FEV<sub>1</sub> otprilike 0,15 L u odnosu na početnu vrijednost) u bolesnika s respiratornim poremećajima poput kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) ili astme liječenih siponimodom. Kod kroničnog liječenja to smanjenje nije uzrokovalo klinički značajne nuspojave te nije bilo povezano s povećanim brojem prijavljenih slučajeva kašlja ili dispneje (vidjeti dio 5.1).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

U zdravih ispitanika utvrđeno je da je najviša jednokratna podnošljiva doza 25 mg na temelju pojave simptomatske bradikardije nakon jednokratnih doza od 75 mg. Nekoliko je ispitanika primilo neplanirane doze do 200 mg dnevno tijekom 3 do 4 dana i imalo asimptomatska blaga do umjerena prolazna povišenja rezultata testova jetrene funkcije.

Jedan bolesnik (s depresijom u anamnezi) koji je uzeo 84 mg siponimoda imao je blago povećanje jetrenih transaminaza.

Ako prekomjerna doza predstavlja prvo izlaganje siponimodu ili se dogodi tijekom faze titracije doze siponimoda, važno je paziti na znakove i simptome bradikardije, što bi moglo uključivati praćenje preko noći. Potrebno je redovito mjeriti puls i krvni tlak te napraviti elektrokardiogram (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Nema specifičnog antidota za siponimod. Ni dijaliza ni izmjena plazme ne bi rezultirali znatnim uklanjanjem siponimoda iz tijela.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA42

#### Mehanizam djelovanja

Siponimod je modulator sfingozin 1-fosfat (S1P) receptora. Siponimod se selektivno veže za dva od pet G-protein vezanih receptora (GPCR) za S1P, točnije S1P1 i S1P5. Djelujući kao funkcionalni antagonist na S1P1 receptore na limfocitima, siponimod sprječava izlazak iz limfnih čvorova. To smanjuje recirkulaciju T-stanica u središnji živčani sustav (SŽS) kako bi se ograničila središnja upala.

#### Farmakodinamički učinci

##### Smanjenje limfocita u perifernoj krvi

Siponimod uzrokuje o dozi ovisno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi unutar 6 sati od prve doze, zbog reverzibilne sekvencije limfocita u limfoidnim tkivima.

Uz kontinuirano dnevno doziranje broj limfocita nastavlja se smanjivati te postiže medijan najniže vrijednosti (90% CI) broja limfocita od otprilike 0,560 (0,271-1,08) stanica/nL u tipičnog bolesnika s SPMS-om i CYP2C9\*1\*1 ili \*1\*2 koji nije Japanac, što iznosi 20-30% početne vrijednosti. Niski broj limfocita održava se uz svakodnevno doziranje.

U velike većine (90%) oboljelih od SPMS-a broj limfocita vraća se u normalan raspon unutar 10 dana od prekida terapije. Nakon prekida liječenja siponimodom rezidualni učinci snižavanja broja perifernih limfocita mogu se zadržati do 3-4 tjedna nakon posljednje doze.

##### Srčana frekvencija i ritam

Siponimod uzrokuje prolazno smanjenje srčane frekvencije i atrioventrikularnog provođenja na početku liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8), što je mehanistički povezano s aktivacijom ulazno ispravljajućih kalijevih kanala povezanih s G proteinom (engl. *G protein coupled inwardly rectifying potassium channels* (GIRK)) putem stimulacije S1P1 receptora koja dovodi do stanične hiperpolarizacije i smanjene ekscitabilnosti. Zbog svog funkcionalnog antagonizma na S1P1 receptorima, inicijalna titracija siponimoda uzastopno desenzibilizira GIRK kanale dok se ne postigne doza održavanja.

### Potencijal produljenja QT intervala

Učinci terapijskih (2 mg) i supraterapijskih (10 mg) doza siponimoda na srčanu repolarizaciju bili su istraživani u temeljitom ispitivanju QT-a. Rezultati nisu ukazivali na aritmogeni potencijal povezan s produljenjem QT-a uz siponimod. Siponimod je povećao srednju vrijednost QTcF-a korigiranu za placebo i prilagođenu prema početnoj vrijednosti ( $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ) za više od 5 ms, uz najveći srednji učinak od 7,8 ms (2 mg) odnosno 7,2 ms (10 mg) 3 sata nakon doze. Gornja granica jednostranog 95% CI za  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  u svim vremenskim točkama ostala je ispod 10 ms. Kategorijska analiza nije otkrila nikakve vrijednosti QTc intervala tijekom liječenja iznad 480 ms, nikakva povišenja QTc intervala u odnosu na početni za više od 60 ms i nikakvu korigiranu ili nekorigiranu vrijednost QT/QTc intervala koja je premašivala 500 ms.

### Plućna funkcija

Liječenje siponimodom s jednokratnom ili višestrukim dozama tijekom 28 dana nije povezano s klinički relevantnim povećanjima u otporu dišnih puteva mjerenom forsiranim ekspiratornim volumenom u prvoj sekundi ( $\text{FEV}_1$ ) i forsiranim ekspiratornim protokom (FEF) tijekom ekspiracije 25 do 75% forsiranog vitalnog kapaciteta ( $\text{FEF}_{25-75\%}$ ). Blagi trend smanjenog  $\text{FEV}_1$  bio je primijećen pri neterapijskim jednokratnim dozama (>10 mg). Višestruke doze siponimoda bile su povezane s blagim do umjerenim promjenama u  $\text{FEV}_1$  i  $\text{FEF}_{25-75\%}$  koje nisu bile ovisne o dozi i dobu dana te nisu bile povezane ni s kakvim kliničkim znakovima povećanog otpora dišnih puteva.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost siponimoda bila je ispitivana u ispitivanju faze III u kojem su se u bolesnika s SPMS-om ocjenjivale doze od 2 mg uzimane jedanput na dan.

### Ispitivanje A2304 (EXPAND) za SPMS

Ispitivanje A2304 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III, s dizajnom vođenim događajima i trajanjem praćenja, u bolesnika s SPMS-om koji su imali dokumentirane dokaze progresije u prethodne 2 godine bez relapsa ili neovisno o relapsima, bez dokaza relapsa u 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje te s medijanom rezultata na Proširenoj ljestvici za ocjenu stupnja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) od 3.0 do 6.5 kod ulaska u ispitivanje. Medijan početne vrijednosti EDSS-a bio je 6.0. Bolesnici u dobi iznad 61 godine nisu bili uključeni. Što se tiče aktivnosti bolesti, značajke na temelju kojih se određuje upalna aktivnost u SPMS-u mogu biti relapsi ili snimci (tj. Gd-pojačane T1 lezije ili aktivne [nove ili povećavajuće] T2 lezije).

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 na primanje siponimoda 2 mg jedanput na dan ili placebo. Kliničke evaluacije obavljene su na probiru te svaka 3 mjeseca i u vrijeme relapsa. Evaluacije MR-om bile su obavljene na probiru te svakih 12 mjeseci.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je vrijeme do 3-mjesečne potvrđene progresije onesposobljenosti (engl. *confirmed disability progression*, CDP) određene kao povećanje EDSS-a od najmanje 1 boda u odnosu na početni (povećanje od 0,5 bodova za bolesnike s početnim EDSS-om od 5.5 ili više) koje se održalo 3 mjeseca. Ključne mjere sekundarnog ishoda bile su vrijeme do 3-mjesečnog potvrđenog pogoršanja od najmanje 20% u odnosu na početni rezultat na testu hodanja uz mjerenje vremena (engl. *timed 25-foot walk test*, T25W) te promjena volumena T2 lezija u odnosu na početni. Dodatne mjere sekundarnog ishoda uključivale su vrijeme do 6-mjesečnog CDP-a, postotak promjene volumena mozga i mjere aktivnosti upalne bolesti (anualizirana stopa relapsa, lezije na MR-u). Promjena u brzini kognitivnog procesuiranja prema rezultatu na testu analogije simbola i znamenki (engl. *Symbol Digit Modality Test*) bila je eksploratorna mjera ishoda.

Trajanje ispitivanja bilo je različito za pojedinačne bolesnike (medijan trajanja ispitivanja bio je 21 mjesec, raspon: 1 dan do 37 mjeseci).

Ispitivanje je uključivalo randomizaciju 1651 bolesnika na primanje ili siponimoda 2 mg (N=1105) ili placebo (N=546); 82% bolesnika liječenih siponimodom te 78% bolesnika liječenih placebom dovršilo je ispitivanje. Medijan dobi bio je 49 godina, medijan trajanja bolesti bio je 16 godina, a medijan



**Tablica 3 Klinički rezultati i rezultati MR-a u ispitivanju A2304**

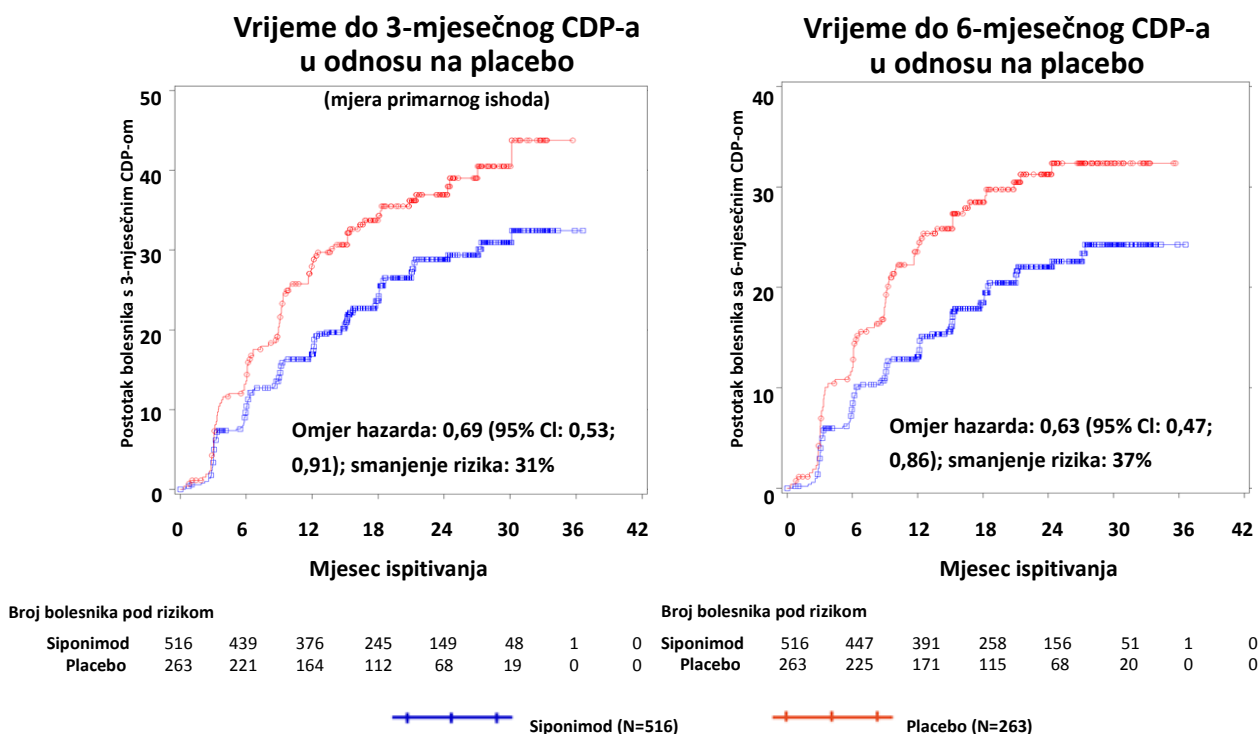
Mjere ishoda	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1099)	Placebo (n=546)
<b>Kliničke mjere ishoda</b>		
<b>Primarni ishod djelotvornosti:</b> Udio bolesnika s 3-mjesečnom potvrđenom progresijom onesposobljenosti (mjera primarnog ishoda)	26,3%	31,7%
Smanjenje rizika <sup>1</sup>	21% (p=0,0134)	
Udio bolesnika s 3-mjesečnim potvrđenim povećanjem od 20% na vremenskom testu hodanja (T25W)	39,7%	41,4%
Smanjenje rizika <sup>1</sup>	6% (p=0,4398)	
Udio bolesnika sa 6-mjesečnom potvrđenom progresijom onesposobljenosti	19,9%	25,5%
Smanjenje rizika <sup>1</sup>	26% [(p=0,0058)] <sup>6</sup>	
Anualizirana stopa relapsa (ARR)	0,071	0,152
Smanjenje stope <sup>2</sup>	55% [(p<0,0001)] <sup>6</sup>	
<b>Mjere ishoda na MR-u</b>		
Promjena volumena T2 lezija u odnosu na početnu vrijednost (mm <sup>3</sup> ) <sup>3</sup>	+184 mm <sup>3</sup>	+879 mm <sup>3</sup>
Razlika u promjeni volumena T2 lezija	-695 mm <sup>3</sup> (p<0,0001) <sup>7</sup>	
Postotak promjene volumena mozga u odnosu na početnu vrijednost (95% CI) <sup>3</sup>	-0,497%	-0,649%
Razlika u postotku promjene volumena mozga	0,152% [(p=0,0002)] <sup>6</sup>	
Prosječan kumulativni broj Gd-pojačanih T1 lezija (95% CI) <sup>4</sup>	0,081	0,596
Smanjenje stope	86% [(p<0,0001)] <sup>6</sup>	
Udio bolesnika s pogoršanjem od 4 boda na testu analogije simbola i znamenki (SDMT) <sup>5</sup>	16,0%	20,9%
Smanjenje rizika <sup>1</sup>	25% [(p=0,0163)] <sup>6</sup>	
<sup>1</sup> Iz Coxovog modeliranja za vrijeme do progresije		
<sup>2</sup> Iz modela za rekurentne događaje		
<sup>3</sup> Prosjek tijekom 12. i 24. mjeseca		
<sup>4</sup> Do 24. mjeseca		
<sup>5</sup> Potvrđeno nakon 6 mjeseci		
<sup>6</sup> [Nominalna p-vrijednost za mjere ishoda koje nisu uključene u hijerarhijsko testiranje niti prilagođene za višestrukost]		
<sup>7</sup> p vrijednost nije potvrđna; postupak hijerarhijskog testiranja završen je prije dostizanja mjere ishoda		

Rezultati ispitivanja pokazali su varijabilno ali dosljedno smanjenje rizika u vremenu do 3-mjesečnog i 6-mjesečnog CDP-a uz siponimod u usporedbi s placebom u podskupinama definiranim na temelju spola, dobi, aktivnosti relapsa prije ispitivanja, početne aktivnosti bolesti na MR-u, trajanja bolesti i razina onesposobljenosti na početku.

U podskupini bolesnika (n=779) s aktivnom bolešću (definirano kao bolesnici s relapsom unutar 2 godine prije ispitivanja i/ili prisutnošću Gd-pojačanih T1 lezija na početku) početne karakteristike bile su slične ukupnoj populaciji. Medijan dobi bio je 47 godina, medijan trajanja bolesti bio je 15 godina i medijan EDSS rezultata na početku je bio 6,0.

Vrijeme do nastupa 3-mjesečnog i 6-mjesečnog CDP-a bilo je značajno odgođeno u bolesnika liječenih siponimodom s aktivnom bolešću, za 31% u usporedbi s placebom (omjer hazarda [HR] 0,69; 95% CI: 0,53; 0,91) odnosno za 37% u usporedbi s placebom (HR 0,63; 95% CI: 0,47; 0,86). ARR (potvrđeni relapsi) bio je smanjen za 46% (ARR omjer 0,54; 95% CI: 0,39; 0,77) u usporedbi s placebom. Relativno smanjenje stope kumulativnog broja Gd-pojačanih T1 lezija tijekom 24 mjeseca bilo je 85% (omjer stope 0,155; 95% CI: 0,104; 0,231) u usporedbi s placebom. Razlike u promjeni volumena T2 lezija i u postotku promjene volumena mozga (prosijek tijekom 12 mjeseci i 24 mjeseca) u usporedbi s placebom bile su -1163 mm<sup>3</sup> (95% CI: -1484; -843 mm<sup>3</sup>) odnosno 0,141% (95% CI: 0,020; 0,261%).

**Slika 2** Bolesnici s 3-mjesečnim i 6-mjesečnim CDP-om na temelju EDSS a - Kaplan Meierove krivulje – podskupina s aktivnim SPMS-om (analiza potpunog skupa podataka, ispitivanje A2304)



U podskupini bolesnika (n=827) bez znakova i simptoma aktivnosti bolesti (definirano kao bolesnici bez relapsa unutar 2 godine prije ispitivanja i bez prisutnosti Gd-pojačanih T1 lezija na početku), učinci na 3-mjesečni i 6-mjesečni CDP bili su mali (smanjenje rizika iznosilo je 7% odnosno 13%).

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka siponimod u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Vrijeme ( $T_{max}$ ) do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) nakon višekratne peroralne primjene siponimoda iznosi oko 4 sata (raspon: 2 do 12 sati). Apsorpcija siponimoda je ekstenzivna ( $\geq 70\%$ , na temelju količine radioaktivnosti izlučene u urinu i količine metabolita u stolici ekstrapolirane u beskonačnost). Apsolutna oralna bioraspodivnost siponimoda iznosi otprilike 84%. Za 2 mg siponimoda koji se daje jedanput dnevno tijekom 10 dana, srednji  $C_{max}$  od 30,4 ng/ml i srednji

AUC<sub>tau</sub> od 558 h\*ng/ml bili su opaženi 10. dana. Stanje dinamičke ravnoteže bilo je dosegnuto nakon ponavljane primjene siponimoda tijekom otprilike 6 dana jedanput na dan.

Usprkos odgodi T<sub>max</sub> na 8 sati nakon jednokratne doze, unos hrane nije imao učinka na sistemsku izloženost siponimodu (C<sub>max</sub> i AUC) pa se siponimod može uzimati bez obzira na obroke (vidjeti dio 4.2).

### Distribucija

Siponimod se distribuira u tkiva s umjerenim srednjim volumenom distribucije od 124 litre. Frakcija siponimoda koja se nalazi u plazmi je 68% u ljudi. Siponimod lako prelazi krvno-moždanu barijeru. Vežanje siponimoda za proteine iznosi >99,9% u zdravih ispitanika i u bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega.

### Biotransformacija

Siponimod se ekstenzivno metabolizira, uglavnom putem citokroma P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) te u manjoj mjeri putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%).

Ne očekuje se da će farmakološka aktivnost glavnih metabolita M3 i M17 doprinijeti kliničkom učinku i sigurnosti siponimoda u ljudi.

*In vitro* istraživanja ukazala su na to da siponimod i njegovi glavni sistemski metaboliti M3 i M17 ne pokazuju nikakav klinički relevantan potencijal za interakcije s lijekovima pri terapijskoj dozi od 2 mg jedanput na dan za sve ispitivane CYP enzime i prijenosnike te ne zahtijevaju kliničko istraživanje.

CYP2C9 je polimorfan i genotip utječe na frakcijske doprinose dvaju puteva oksidativnog metabolizma za cjelokupnu eliminaciju. PBPK modeliranje ukazuje na diferencijalnu inhibiciju i indukciju CYP3A4 puteva ovisnu o genotipu CYP2C9. Uz smanjenu metaboličku aktivnost CYP2C9 u navedenim genotipovima, predviđa se veći učinak CYP3A4 inhibitora i induktora na izloženost siponimodu (vidjeti dio 4.5).

### Eliminacija

Prividni sistemski klirens (CL/F) od 3,11 l/h bio je procijenjen u bolesnika s MS-om. Prividni poluvijek eliminacije siponimoda iznosi otprilike 30 sati.

Siponimod se eliminira iz sistemske cirkulacije uglavnom zbog metabolizma i naknadnog izlučivanja putem žuči/stolice. Nepromijenjeni siponimod nije bio pronađen u urinu.

### Linearnost

Koncentracija siponimoda povećava se prividno proporcionalno dozi nakon višekratnog doziranja siponimoda jedanput dnevno od 0,3 mg do 20 mg.

Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se nakon otprilike 6 dana doziranja jedanput dnevno, a razine u stanju dinamičke ravnoteže otprilike su 2 do 3 puta veće nego nakon inicijalne doze. Režim postpunog povećanja doze koristi se da bi se postigla klinički terapijska doza od 2 mg siponimoda nakon 6 dana, a 4 dodatna dana doziranja potrebna su da bi se postigle koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

## Karakteristike u specifičnim skupinama ili specijalnim populacijama

### Genotip CYP2C9

Genotip CYP2C9 utječe na CL/F siponimoda. Dvije populacijske farmakokinetičke analize ukazale su da se ispitanici s CYP2C9\*1\*1 i \*1\*2 ponašaju kao brzi metabolizatori, ispitanici s \*2\*2 i \*1\*3 kao srednje brzi metabolizatori, a ispitanici s \*2\*3 i \*3\*3 kao spori metabolizatori. U usporedbi s ispitanicima CYP2C9\*1\*1, pojedinci s genotipovima CYP2C9\*2\*2, \*1\*3, \*2\*3 odnosno \*3\*3 imaju redom 20%, 35-38%, 45-48% odnosno 74% manje vrijednosti CL/F. Izloženost siponimodu stoga je otprilike 25%, 61%, 91% odnosno 284% veća u redom, CYP2C9\*2\*2, \*1\*3, \*2\*3 i \*3\*3 ispitanika, u usporedbi s ispitanicima \*1\*1 (vidjeti Tablicu 4) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

**Tablica 4 Genotip CYP2C9 utječe na CL/F siponimoda i sistemsku izloženost**

Genotip CYP2C9	Učestalost u bijelaca	Procijenjeni CL/F (L/h)	% od CYP2C9*1*1 CL/F	% povećanja izloženosti u odnosu na CYP2C9*1*1
Brzi metabolizatori				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Srednje brzi metabolizatori				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Spori metabolizatori				
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

### Starije osobe

Rezultati populacijske farmakokinetike ukazuju na to da nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (u dobi od 65 i više godina). Nije bilo bolesnika iznad dobi od 61 godine uključenih u klinička ispitivanja. Siponimod se mora upotrebljavati oprezno u starijih (vidjeti dio 4.2).

### Spol

Rezultati populacijske farmakokinetike upućuju da nije potrebna prilagodba doze na osnovu spola.

### Rasa/etničko podrijetlo

Farmakokinetički parametri jednokratne doze nisu se razlikovali između zdravih Japanaca i bijelaca, što upućuje na odsutnost etničke osjetljivosti na farmakokinetiku siponimoda.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu potrebne prilagodbe doze siponimoda u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Srednja vrijednost poluvijeka siponimoda i  $C_{max}$  (ukupni i nevezani) usporedivi su između ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ispitanika. AUC-i za ukupni i nevezani siponimod bili su samo blago povišeni (za 23 do 33%) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Učinci bolesti bubrega u završnom stadiju ili hemodijalize na farmakokinetiku siponimoda nisu bili ispitivani. Zbog visokog stupnja vezanja siponimoda za proteine u plazmi (>99,9%), ne očekuje se da će hemodijaliza promijeniti koncentraciju ukupnog i nevezanog siponimoda i nisu predviđene prilagodbe doze na temelju ovih razmatranja.

### Oštećenje funkcije jetre

Siponimod se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Nisu potrebne prilagodbe doze siponimoda u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. AUC za farmakokinetiku nevezanog siponimoda viši je za 15% u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre te za 50% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, u usporedbi sa zdravim ispitanicima za ispitanu jednokratnu dozu od 0,25 mg. Srednji poluvijek siponimoda bio je nepromijenjen kod oštećenja funkcije jetre.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u miševa, štakora i majmuna, siponimod je izrazito utjecao na limfoidni sustav (limfopenija, limfoidna atrofija i smanjeni odgovor protutijela), što je u skladu s njegovom primarnom farmakološkom aktivnošću na S1P1 receptorima (vidjeti dio 5.1).

Toksičnosti koje su ograničavale dozu u životinjskih vrsta bile su nefrotoksičnost u miševa, povećanje tjelesne težine u štakora te nuspojave SŽS-a i gastrointestinalne nuspojave u majmuna. Glavni ciljni organi toksičnosti u glodavaca uključivali su pluća, jetru, štitnjaču, bubreg i uterus/vaginu. U majmuna je dodatno uočen učinak na mišiće i kožu. Te su se toksičnosti razvile pri više od 30-orostruko višim sistemskim razinama siponimoda od izloženosti u ljudi na temelju AUC-a pri dozi održavanja od 2 mg/dan.

Siponimod nije pokazao nikakav fototoksični potencijal ili potencijal za ovisnost te nije bio genotoksičan ni *in vitro* ni *in vivo*.

#### Kancerogenost

U istraživanjima kancerogenosti, siponimod je inducirao limfom, hemangiom i hemangiosarkom u miševa, dok su u mužjaka štakora bili utvrđeni folikularni adenom i karcinom štitne žlijezde. Ti su se nalazi tumora smatrali ili specifičnima za miševe ili pripisivima metaboličkim prilagodbama jetre u osobito osjetljivih vrsta štakora te je njihova važnost za ljude upitna.

#### Plodnost i reproduktivna toksičnost

Siponimod nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora do najviše ispitivane doze, što predstavlja približno 19 puta veću sigurnosnu granicu na temelju sistemske izloženosti ljudi (AUC) pri dnevnoj dozi od 2 mg.

Za receptor na koji siponimod (sfinozin 1-fosfat receptor) utječe poznato je da je uključen u stvaranje žila tijekom embriogeneze.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja provedenim u štakora i kunića, siponimod je inducirao embriotoksične učinke bez maternalne toksičnosti. U obje je vrste bio povećan prenatalni mortalitet. Dok je u štakora bio opažen veći broj fetusa s vanjskim, koštanim i visceralnim malformacijama (npr. rascjep nepca i nepravilne ključne kosti, kardiomegalija i edem), u fetusa kunića bile su uglavnom opažene koštane i visceralne varijacije.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenog u štakora, bio je povećani broj mrtve (mrtvorodne ili pronađene uginule prije 4. dana nakon poroda) i malformirane mladunčadi (muška mladunčad s urogenitalnim malformacijama i/ili smanjenom anogenitalnom udaljenošću; mladunčad oba spola s edemom, oteknutom mekom lubanjom ili savinutim stražnjim udovima).

Razine izloženosti (AUC) pri odgovarajućim NOAEL vrijednostima za embriofetalni (štakori i kunići) i pre-/postnatalni (štakori) razvoj bili su ispod sistemske izloženosti u ljudi (AUC) pri dnevnoj dozi od 2 mg i stoga ne postoji sigurnosna granica.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete

##### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
mikrokristalična celuloza  
krospovidon  
gliceroldibehenat  
koloidni bezvodni silicijev dioksid

##### Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
crveni željezov oksid (E172)  
crni željezov oksid (E172)  
talk  
sojin lecitin  
ksantanska guma

#### Mayzent 2 mg filmom obložene tablete

##### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
mikrokristalična celuloza  
krospovidon  
gliceroldibehenat  
koloidni bezvodni silicijev dioksid

##### Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
žuti željezov oksid (E172)  
crveni željezov oksid (E172)  
talk  
sojin lecitin  
ksantanska guma

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete

Pakiranja za titraciju od 12 filmom obloženih tableta u PA/Al/PVC/Al blisteru u ovitku u obliku novčanika.

Pakiranja od 120 filmom obloženih tableta u PA/Al/PVC/Al blisterima.

### Mayzent 2 mg filmom obložene tablete

Pakiranja od 28 filmom obloženih tableta u PA/Al/PVC/Al blisterima.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete

EU/1/19/1414/001-002

### Mayzent 2 mg filmom obložene tablete

EU/1/19/1414/003

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(I) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(I) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Njemačka

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja Mayzenta u promet u svakog državi članici nositelj odobrenja mora usuglasiti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa s nacionalnim nadležnim tijelom.

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Mayzent na tržištu, svi liječnici koji namjeravaju propisivati Mayzent imaju ažuriran Edukacijski paket za liječnike, koji uključuje:

- Sažetak opisa svojstava lijeka;
- Kontrolni popis za liječnika koji treba provjeriti prije propisivanja Mayzenta;
- Vodič za bolesnika/skrbnika koji će se dati svim bolesnicima;
- Karticu s podsjetnikom o trudnoći za žene reproduktivne dobi.

## Kontrolni popis za liječnika:

Kontrolni popis za liječnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Moguće dugoročne sigurnosne implikacije kod sporih metabolizatora CYP2C9:
  - Genotipizirati CYP2C9 prije početka liječenja kako bi se odredila doza održavanja za siponimod. Za test je potreban uzorak DNK dobiven iz krvi ili sline (bukalni bris). Testom se utvrđuju dva varijantna alela za CYP2C9: CYP2C9\*2 (rs1799853, c.430C>T) i CYP2C9\*3 (rs1057910, c.1075A>C). Oba su polimorfizmi jednog nukleotida. Ova se genotipizacija može obaviti pomoću Sangerove metode sekvenciranja ili testova temeljenih na PCR-u. Za dodatna pojašnjenja potrebno je obratiti se lokanom laboratoriju.
  - Nemojte propisati siponimod bolesnicima koji su homozigotni za CYP2C9\*3\*3.
  - Prilagodite dozu održavanja na 1 mg u bolesnika s CYP2C9\*2\*3 ili \*1\*3 genotipovima.
- Bradikardija (uključujući smetnje provođenja) tijekom početka liječenja:
  - Započnite liječenje pakiranjem za titraciju koje traje 5 dana. Započnite liječenje s 0,25 mg 1. dana te titracijom povećajte do doze održavanja od 2 mg ili 1 mg 6. dana na temelju CYP2C9 metabolizatorskog statusa.
  - Ako se propusti titracijska doza jednog od prvih 6 dana liječenja, liječenje se mora ponovo započeti s novim pakiranjem za titraciju.
  - Ako se doza održavanja prekine propuštanjem 4 ili više uzastopnih dnevnih doza, liječenje se mora ponovo započeti s novim pakiranjem za titraciju.
  - **Zahtjevi za praćenje na početku liječenja:**
    - *Prije početka liječenja:*
      - Provjeriti vitalne znakove i napraviti početni EKG prije prve doze siponimoda u bolesnika sa sinusnom bradikardijom (srčana frekvencija <55 otkucaja u minuti), AV blokom prvog ili drugog stupnja [Mobitz tip I] u anamnezi, ili infarktom miokarda ili zatajenjem srca (bolesnici s NYHA klasom I i II) u anamnezi.
    - *Do 6 sati nakon prve doze:*
      - Bolesnike sa sinusnom bradikardijom (srčana frekvencija <55 otkucaja u minuti) ili AV blokom prvog ili drugog stupnja [Mobitz tip I] u anamnezi ili infarktom miokarda ili zatajenjem srca (bolesnici s NYHA klasom I i II) u anamnezi promatrati tijekom razdoblja od 6 sati nakon prve doze siponimoda zbog mogućih znakova i simptoma bradikardije te napraviti EKG na kraju 6-satnog razdoblja praćenja.
      - Ako je potrebno, smanjenje srčane frekvencije inducirano siponimodom može se poništiti parenteralnim dozama atropina ili izoprenalina.
    - *Produženo promatranje (>6 sati nakon prve doze):*
      - Ako je nakon 6 sati srčana frekvencija na najnižoj vrijednosti nakon prve doze, produžiti praćenje srčane frekvencije za još najmanje 2 sata te dok se srčana frekvencija ne poveća.
      - Produžiti praćenje srčane frekvencije najmanje preko noći u medicinskoj ustanovi te do povlačenja nalaza u bolesnika kojima je potrebna farmakološka intervencija tijekom praćenja kod započinjanja/ponovnog započinjanja liječenja. I nakon druge doze ponoviti isto praćenje kao kod prve doze .
      - Potrebno je započeti odgovarajuće zbrinjavanje i nastaviti promatranje dok se simptomi/nalazi ne povuku ako se opaze sljedeći događaji:
        - a. Novonastali AV blok trećeg stupnja koji se pojavi u bilo kojem trenutku
        - b. Ako nakon 6 sati EKG pokaže: Novonastali AV blok drugog ili višeg stupnja, ili QTc interval  $\geq 500$  msecAko je potrebna farmakološka terapija, potrebno je nastaviti pratiti preko noći te je potrebno ponoviti 6-satno praćenje nakon druge doze.

- Mayzent je kontraindiciran u:
  - bolesnika koji su u prethodnih 6 mjeseci imali infarkt miokarda, nestabilnu anginu pectoris, moždani udar/tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), dekompenzirano zatajenje srca (koje zahtijeva bolničko liječenje), ili zatajenje srca NYHA (New York Heart Association) klase III/IV.
  - bolesnika koji u anamnezi imaju atrioventrikularni (AV) blok drugog stupnja Mobitz tip II, AV blok trećeg stupnja, sinoatrijski srčani blok ili sindrom bolesnog sinusa, ako ne nose elektrostimulator srca.
- Mayzent se ne preporučuje u:
  - bolesnika s bolestima navedenima u nastavku. Liječenje siponimodom u tih bolesnika treba razmotriti samo ako očekivane koristi premašuju moguće rizike te je potrebno zatražiti savjet kardiologa kako bi se odredila primjerena strategija praćenja. Preporučuje se praćenje barem preko noći.
    - Produljenje QTc intervala >500 msec
    - Teška neliječena apneja u snu
    - Simptomatska bradikardija u anamnezi
    - Rekurentna sinkopa u anamnezi
    - Nekontrolirana hipertenzija
    - Istodobno liječenje antiaritmikima klase Ia (npr. kinidin, prokainamid) ili klase III, blokatorima kalcijevih kanala (kao što su verapamil, diltiazem) i drugim lijekovima (npr. ivabradin, digoksin) za koje je poznato da smanjuju srčanu frekvenciju
- Infekcije, uključujući reaktivaciju varicella zoster virusa, reaktivaciju drugih virusnih infekcija, PML i druge rijetke oportunističke infekcije:
  - Postoji povećani rizik od infekcija uključujući ozbiljne infekcije, u bolesnika liječenih siponimodom.
  - Prije započinjanja liječenja treba biti dostupan noviji nalaz kompletne krvne slike (KKS) (tj. napravljene unutar 6 mjeseci ili nakon prekida prethodne terapije). Također se preporučuju procjene KKS periodički tijekom liječenja.
  - Prije započinjanja liječenja siponimodom, test na protutijela na varicella zoster virus (VZV) u bolesnika bez liječnički potvrđene varicelle u anamnezi ili bez dokumentacije o punom ciklusu cijepljenja protiv VZV-a. Ako je test negativan, preporučuje se cijepljenje i početak liječenja treba odgoditi za 1 mjesec kako bi se omogućio puni učinak cijepljenja.
  - Siponimod je kontraindiciran u bolesnika sa sindromom imunodeficiencije.
  - Siponimod je kontraindiciran u bolesnika s progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom ili kriptokoknim meningitisom.
  - Nemojte započeti liječenje siponimodom u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom dok se infekcija ne povuče.
  - Potreban je oprez kod primjene istodobnog liječenja antineoplastičnim, imunomodulacijskim ili imunosupresivnim terapijama (uključujući kortikosteroide) zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav.
  - Bolesnike je potrebno uputiti da liječniku koji je propisao lijek odmah prijave znakove i simptome infekcije tijekom te do mjesec dana nakon liječenja siponimodom.
  - Pažljivo pratite bolesnike radi uočavanja znakova i simptoma infekcija tijekom i nakon liječenja siponimodom:
    - Uz siponimod je bio prijavljen slučaj kriptokoknog meningitisa (KM). Potrebno je odmah provesti dijagnostičku procjenu u bolesnika sa simptomima i znakovima koji odgovaraju kriptokoknom meningitisu; ako se dijagnosticira, potrebno je započeti odgovarajuće liječenje. Liječenje siponimodom treba obustaviti dok se ne isključi KM.
    - Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) bili su prijavljeni uz drugi modulator sfingozin 1-fosfat (S1P) receptora. Liječnici trebaju biti oprezni na kliničke simptome i nalaze MR-a koji upućuju na PML. Ako se sumnja na PML, liječenje je potrebno prekinuti dok se ne isključi PML.

- Makularni edem:
  - Dogovorite oftalmološki pregled prije započinjanja terapije i naknadne kontrole tijekom primanja terapije u bolesnika koji u anamnezi imaju šećernu bolest, uveitis ili osnovnu/istodobnu bolest mrežnice.
  - Preporučuje se oftalmološka evaluacija 3-4 mjeseca nakon početka liječenja siponimodom.
  - Uputite bolesnike da prijave poremećaje vida u bilo kojem trenutku za vrijeme terapije siponimodom.
  - Nemojte započeti liječenje siponimodom u bolesnika s makularnim edemom dok se ne povuče.
- Reproduktivna toksičnost:
  - Siponimod je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju. Savjetujte žene o potencijalnim ozbiljnim rizicima za fetus ako se siponimod uzima tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok ga uzima.
  - Rezultat testa na trudnoću mora biti negativan prije početka liječenja u žena reproduktivne dobi.
  - Žene reproduktivne dobi je prije započinjanja liječenja te redovno nakon toga potrebno savjetovati o ozbiljnim rizicima siponimoda za fetus, što će olakšati Kartica s podsjetnikom o trudnoći.
  - Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 10 dana nakon prekida liječenja siponimodom.
  - Primjena siponimoda mora se prekinuti najmanje 10 dana prije nego je trudnoća planirana. Kad se terapija siponimodom prekida zbog planiranja trudnoće, potrebno je imati u vidu mogući povratak aktivnosti bolesti.
  - Savjetujte bolesnicu u slučaju nenamjerne trudnoće.
  - Ako žena zatrudni tijekom liječenja siponimodom, liječenje se mora prekinuti. Trudnicu je potrebno obavijestiti o mogućim ozbiljnim rizicima za fetus te obaviti preglede ultrazvukom.
  - U slučaju da dođe do trudnoće tijekom liječenja ili unutar 10 dana nakon prekida liječenja siponimodom, molimo Vas da prijavite Novartis u pozivom na [upisati lokalni broj] ili posjetom stranici [upisati URL], bez obzira na opažene negativne ishode.
  - Novartis je pokrenuo program Intenzivnog praćenja ishoda trudnoća (engl. *PRenancy outcomes Intensive Monitoring*, PRIM), registar temeljen na unaprijednim mehanizmima naknadnog praćenja za prikupljanje informacija o trudnoći u bolesnicima izloženih siponimodu neposredno prije ili tijekom trudnoće te o ishodima za dojenčad 12 mjeseci nakon poroda.
- Ostali podsjetnici:
  - Napravite testove jetrene funkcije prije započinjanja liječenja siponimodom. Ako bolesnici razviju simptome koji upućuju na disfunkciju jetre tijekom liječenja siponimodom, zatražite provjeru jetrenih enzima. Prekinite primjenu ako se potvrdi značajno oštećenje jetre. Siponimod je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).
  - Budite oprezni radi uočavanja kožnih zloćudnih bolesti tijekom liječenja siponimodom. Bolesnike liječene siponimodom je potrebno upozoriti da se ne izlažu sunčevom svjetlu bez zaštite. Ovi bolesnici ne smiju primiti istodobnu fototerapiju UV-B zračenjem ili PUVA-fotokemoterapiju. Siponimod je kontraindiciran u bolesnika s aktivnim zloćudnim bolestima.
  - Ako pacijent razvije bilo kakve neočekivane neurološke ili psihijatrijske simptome / znakove ili ubrzano neurološko pogoršanje, potrebno je odmah zakazati kompletan fizički i neurološki pregled i razmotriti MR.

- Potreban je oprez u starijih bolesnika s višestrukim komorbiditetima ili uznapredovalom bolešću/onesposobljenošću (zbog mogućeg povećanog rizika od, na primjer, infekcija, bradiaritmijskih događaja tijekom započinjanja liječenja).
- Ako se prekine primjena siponimoda, potrebno je uzeti u obzir mogućnost vraćanja visoke aktivnosti bolesti.
- Dajte bolesnicima Vodič za bolesnika/skrbnika i Karticu s podsjetnikom o trudnoći za žene reproduktivne dobi.
- Trebate poznavati informacije o propisivanju Mayzenta.

### **Vodič za bolesnika/skrbnika:**

Vodič za bolesnika/skrbnika će sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Što je Mayzent i kako djeluje.
- Što je multipla skleroza.
- Bolesnici trebaju temeljito pročitati uputu o lijeku prije započinjanja liječenja i čuvati uputu o lijeku u slučaju da im ponovo zatreba tijekom liječenja.
- Važnost prijavljivanja nuspojava.
- Prije započinjanja liječenja, uzima se uzorak DNK iz krvi ili sline (bukalni bris) kako bi se utvrdio CYP2C9 genotip da se odredi odgovarajuća doza siponimoda. U određenim slučajevima bolesnik možda neće dobiti terapiju siponimodom zbog specifičnog CYP2C9 genotipa.
- Bolesnici se trebaju cijepiti protiv vodenih kozica 1 mjesec prije početka liječenja siponimodom, ako bolesnik nije zaštićen od virusa.
- Siponimod se ne preporučuje u bolesnika sa srčanom bolešću ili onih koji istodobno uzimaju lijekove za koje je poznato da smanjuju srčanu frekvenciju. Bolesnici trebaju obavijestiti svakog liječnika kod kojeg se liječe da uzimaju siponimod.
- Za bolesnike s određenim srčanim problemima bit će potrebno napraviti EKG prije početka liječenja. Potreba za promatranjem (uključujući praćenje EKG-a) tijekom 6 sati u klinici nakon prve doze siponimoda 1. dana, ako bolesnik ima srčane tegobe. Informacija da će praćenje možda trebati produžiti preko noći, ako bolesnik iskusi simptome tijekom prvih 6 sati.
- Bolesnici trebaju odmah prijaviti simptome koji ukazuju na nisku srčanu frekvenciju (kao što su omaglica, vrtoglavica, mučnina ili palpitacije) nakon prve doze siponimoda i tijekom razdoblja titracije.
- Prije početka liječenja bolesnici trebaju donijeti nedavno učinjenu kompletnu krvnu sliku.
- Znakovi i simptomi infekcije tijekom liječenja te do mjesec dana nakon liječenja siponimodom moraju se odmah prijaviti liječniku koji je propisao lijek.
- Bolesnici trebaju odmah prijaviti bilo kakve simptome oštećenja vida liječniku koji je propisao lijek, tijekom liječenja te do mjesec dana nakon završetka liječenja siponimodom.
- Bolesnici trebaju nazvati liječnika ako propuste dozu tijekom prvih 6 dana liječenja ili tijekom 4 ili više uzastopnih dana nakon početka liječenja siponimodom. Liječenje je potrebno ponovno započeti s novim pakiranjem za titraciju.
- Treba napraviti testove funkcije jetre prije početka liječenja i ponoviti ih ako se pojave simptomi koji upućuju na jetrenu disfunkciju.
- Bolesnici trebaju prijaviti svojim liječnicima bilo kakve neočekivane neurološke ili psihijatrijske simptome/znakove (kao što je iznenadni nastup teške glavobolje, zbunjenost, napadaji i promjene vida) ili ubrzano neurološko pogoršanje.
- Zbog potencijalnog teratogenog rizika siponimoda, žene reproduktivne dobi trebaju:
  - Prije početka liječenja i redovno nakon toga biti informirane od svog liječnika o ozbiljnom riziku siponimoda za fetus i o kontraindikaciji u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, što će olakšati Kartica s podsjetnikom o trudnoći.
  - Imati negativan test na trudnoću prije početka uzimanja siponimoda, što je potrebno ponavljati u odgovarajućim intervalima.
  - Koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 10 dana nakon prekida liječenja radi izbjegavanja trudnoće, zbog mogućeg rizika od štetnog učinka na nerođeno dijete.

- Odmah prijaviti liječniku koji je propisao lijek svaku (planiranu ili neplaniranu) trudnoću, tijekom liječenja i do 10 dana nakon prestanka primjene siponimoda.
- Bolesnici trebaju biti obaviješteni o riziku od kožne zloćudne bolesti za vrijeme liječenja siponimodom i upozoreni da se ne izlažu sunčevoj svjetlosti bez zaštite. Također, ovi bolesnici ne smiju primati istodobnu fototerapiju s UV-B zračenjem ili PUVA-fotokemoterapiju.
- Nakon prestanka liječenja Mayzentom, bolesnici trebaju odmah obavijestiti svog liječnika ako se njihovi simptomi bolesti pogoršavaju (npr. slabost ili promjene vida) ili ako uoče bilo kakav novi simptom.
- Kontakt podaci liječnika koji je propisao siponimod.

### **Kartica s podsjetnikom o trudnoći za žene reproduktivne dobi:**

Kartica s podsjetnikom o trudnoći mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Siponimod je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju.
- Liječnici će pružiti savjetovanje prije početka liječenja i redovito nakon toga o potencijalnom teratogenom riziku siponimoda i potrebnim radnjama da se taj rizik minimizira.
- Bolesnice će informirati njihov liječnik o potrebi za učinkovitom kontracepcijom za vrijeme liječenja i 10 dana nakon prestanka liječenja.
- Prije početka liječenja mora se napraviti test na trudnoću i negativan rezultat mora potvrditi liječnik. Mora se ponavljati u odgovarajućim intervalima.
- Bolesnici moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja siponimodom.
- Za vrijeme liječenja žena ne smije zatrudnjeti. Ako žena zatrudni ili želi zatrudnjeti, primjena siponimoda se mora prekinuti. Učinkovitu kontracepciju treba koristiti još barem 10 dana nakon prestanka liječenja siponimodom.
- Liječnici će pružiti savjetovanje u slučaju trudnoće i procjenu ishoda bilo koje trudnoće.
- Bolesnici trebaju odmah informirati svog liječnika ako nastupi pogoršanje multiple skleroze nakon prestanka primjene siponimoda.
- Žene koje su izložene siponimodu za vrijeme trudnoće se potiče da se prijave u program za izložene trudnoće (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM) kojim se prate ishodi trudnoće.
- Ako dođe do trudnoće tijekom liječenja ili unutar 10 dana nakon prestanka liječenja siponimodom, potrebno ju je odmah prijaviti liječniku ili Novartis pozivom na [upisati lokalni broj] ili posjetom stranici [upisati URL], bez obzira na opažene neželjene ishode.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete  
siponimod

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 0,25 mg siponimoda (u obliku fumaratne kiseline).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i sojin lecitin. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Pakiranje za titraciju  
12 filmom obloženih tableta  
120 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

Pakiranje za titraciju s 12 filmom obloženih tableta  
120 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Mayzent 0,25 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OVITAK U OBLIKU NOVČANIKA KOJI SADRŽI BLISTER (pakiranje za titraciju s 12 filmom obloženih tableta od 0,25 mg)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete  
siponimod

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 0,25 mg siponimoda (u obliku fumaratne kiseline).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i sojin lecitin. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Pakiranje za titraciju  
12 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

Uzmite tabletu(e) svaki dan u isto vrijeme.

Početak

1. dan

2. dan

3. dan

4. dan

5. dan

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1414/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI (pakiranje od 120 filmom obloženih tableta od 0,25 mg)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete  
siponimod

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mayzent 2 mg filmom obložene tablete  
siponimod

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 2 mg siponimoda (u obliku fumaratne kiseline).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i sojin lecitin. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1414/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Mayzent 2 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mayzent 2 mg filmom obložene tablete  
siponimod

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned  
Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete Mayzent 2 mg filmom obložene tablete siponimod

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Mayzent i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Mayzent
3. Kako uzimati Mayzent
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Mayzent
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Mayzent i za što se koristi**

##### **Što je Mayzent**

Mayzent sadrži djelatnu tvar siponimod. Siponimod pripada skupini lijekova koji se nazivaju modulatori sfingozin 1-fosfat (S1P) receptora.

##### **Za što se Mayzent koristi**

Mayzent se koristi za liječenje odraslih osoba sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom (SPMS) s aktivnom bolešću. Aktivna bolest u SPMS-u je kad još uvijek postoje relapsi ili kad nalazi MR-a (magnetske rezonancije) pokazuju znakove upale.

##### **Kako djeluje Mayzent**

Mayzent pomaže zaštititi središnji živčani sustav (SŽS) od napada vlastitog imunološkog sustava tijela tako što:

- smanjuje sposobnost nekih bijelih krvnih stanica (koje se nazivaju limfociti) da se slobodno kreću po tijelu i
- sprječava te stanice da dopiju do mozga i kralježnične moždine.

To smanjuje oštećenje živaca uzrokovano SPMS-om i Mayzent tako pomaže usporiti učinke aktivnosti bolesti (poput pogoršanja onesposobljenosti, lezija u mozgu i ponovnih vraćanja bolesti).

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Mayzent**

##### **Nemojte uzimati Mayzent**

- ako ste alergični na siponimod, kikiriki, soju ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate sindrom imunodeficijencije.
- ako ste ikad imali progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju ili kriptokokni meningitis.

- ako imate aktivni rak.
- ako imate teške probleme s jetrom.
- ako ste u zadnjih 6 mjeseci imali srčani udar, nestabilnu anginu, moždani udar ili neke vrste zatajenja srca.
- ako imate određene vrste nepravilnih ili poremećenih otkucaja srca (aritmija) a nemate elektrostimulator srca.
- ako krvne pretrage pokazuju da Vaše tijelo ne može dovoljno dobro razgrađivati ovaj lijek, ne biste ga smjeli uzimati (vidjeti dio „Krvne pretrage prije i tijekom liječenja“ u nastavku).
- ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti a ne upotrebljavate učinkovitu kontracepciju.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku **prije** nego uzmete Mayzent:

- ako imate infekciju ili Vaš imunološki sustav ne funkcionira kako bi trebao (na primjer, zbog bolesti ili lijekova koji oslabljuju imunološki sustav; vidjeti također „Drugi lijekovi i Mayzent“).
- ako nikada niste imali vodene kozice i niste se cijepili protiv njih. Rizik od komplikacija može se povećati ako dobijete vodene kozice tijekom liječenja Mayzentom. Vaš će liječnik možda zatražiti da se cijepite protiv vodenih kozica prije nego počnete liječenje.
- ako planirate primiti bilo koje cjepivo. Vaš će Vas liječnik savjetovati u vezi toga (vidjeti „Drugi lijekovi i Mayzent“).
- ako ste dosad imali ili imate poteškoće s vidom (pogotovo stanje koje se naziva makularni edem) ili infekciju ili upalu oka (uveitis). Vaš liječnik će možda zatražiti da obavite pregled očiju prije nego započnete liječenje te da ih redovito obavljate za vrijeme liječenja. Mayzent može uzrokovati oticanje makule (područja oka koje Vam omogućuje da vidite oblike, boje i detalje), poznato kao makularni edem. Mogućnost da će se kod Vas razviti makularni edem veća je ako ste ga dosad imali ili ako ste ikad imali uveitis (upalu oka).
- ako imate šećernu bolest. Mogućnost razvoja makularnog edema (vidjeti gore) veća je u oboljelih od šećerne bolesti.
- ako ste ikad imali bilo koje od sljedećih stanja (čak i ako primete terapiju za njih): teška bolest srca, nepravilni ili poremećeni otkucaji srca (aritmija), moždani udar ili druga bolest povezana s krvnim žilama u mozgu, usporeni puls, nesvjestica, poremećaj srčanog ritma (na što upućuju odstupanja u EKG-u).
- ako imate teških problema s disanjem u snu (apneja u snu).
- ako imate visoki krvni tlak koji se ne može kontrolirati lijekovima. Morat ćete redovito provjeravati krvni tlak tijekom liječenja.
- ako ste ikad imali problema s jetrom. Vaš liječnik će možda zatražiti da obavite krvne pretrage da bi provjerio funkciju Vaše jetre prije nego Vam propiše Mayzent.
- ako biste mogli zatrudnjeti, zato što siponimod može naškoditi nerođenom djetetu kad se uzima tijekom trudnoće. Prije nego započnete liječenje, liječnik će Vam objasniti rizik i zamoliti Vas da napravite test na trudnoću kako bi se provjerilo da niste trudni. Morate upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 10 dana nakon prestanka liječenja (vidjeti „Trudnoća, dojenje i plodnost“).

Ako bilo što od navedenoga vrijedi za Vas, obavijestite svog liječnika **prije** nego uzmete Mayzent.

### Obratite pažnju na sljedeće dok uzimate Mayzent

Ako primijetite bilo što od sljedećeg dok uzimate Mayzent, **odmah obavijestite svog liječnika** jer bi to moglo biti ozbiljno:

- ako imate infekciju. Mayzent smanjuje broj bijelih krvnih stanica. Bijele krvne stanice bore se protiv infekcije pa biste lakše mogli dobiti infekcije dok uzimate Mayzent (i 3 do 4 tjedna nakon što ga prestanete uzimati). To bi moglo biti ozbiljno i možda čak opasno po život.
- ako mislite da se Vaša multipla skleroza (MS) pogoršava ili ako primijetite bilo kakve nove ili neuobičajene simptome. Vrlo rijetka infekcija mozga zvana progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) može izazvati simptome slične SPMS-u. Može se javiti u bolesnika koji uzimaju lijekove poput Mayzenta i druge lijekove koji se koriste za liječenje MS-a.

- ako imate vrućicu, osjećate se kao da imate gripu ili imate glavobolju s ukočenim vratom, osjetljivošću na svjetlost, mučninom ili smetenošću. To mogu biti simptomi jednog oblika meningitisa uzrokovanog gljivičnom infekcijom (kriptokokni meningitis).
- ako imate promjene vida, na primjer, ako središte Vašeg vidnog polja postane mutno ili ima sjene, ako se razvije slijepa točka u središtu Vašega vidnog polja ili imate problema s razabiranjem boja ili sitnijih detalja. To mogu biti simptomi makularnog edema. Možda nećete primijetiti nikakve simptome u ranim fazama makularnog edema, a može uzrokovati neke iste simptome s vidom kao i napadaj multiple skleroze (optički neuritis). Vaš liječnik će možda zatražiti da obavite pregled očiju 3 ili 4 mjeseca nakon početka liječenja te moguće i nakon toga. Ako se potvrdi da je riječ o makularnom edemu, liječnik bi Vam mogao savjetovati da prekinete liječenje Mayzentom.
- ako imate simptome poput iznenadnog nastupa teške glavobolje, smetenosti, napadaja i promjena vida. To mogu biti simptomi stanja koje se naziva sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES).
- ako imate simptome poput neobjašnjive mučnine, povraćanja, boli u trbuhu, umora, žutila kože ili bjeloočnica ili neuobičajeno tamne mokraće. To mogu biti simptomi problema s jetrom.

### **Usporeni otkucaji srca (bradikardija) i nepravilni otkucaji srca**

Tijekom prvih nekoliko dana liječenja Mayzent može uzrokovati usporavanje otkucaja srca (bradikardija). Možda nećete ništa osjećati ili biste mogli osjećati omaglicu ili umor. Lijek također može uzrokovati nepravilne otkucaje srca na početku liječenja. Ako bilo što bude upućivalo na to da biste mogli biti pod većim rizikom od ovih nuspojava, Vaš će liječnik možda odlučiti pažljivije Vas pratiti na početku liječenja, uputiti Vas najprije specijalistu za srce (kardiologu) ili će možda odlučiti da Vam neće dati Mayzent.

### **Pretrage prije i tijekom liječenja**

Koliko brzo se ovaj lijek razgrađuje (metabolizira) u tijelu varira od bolesnika do bolesnika pa različitim ljudima stoga trebaju različite doze. Vaš liječnik će obaviti krvne pretrage ili pretrage slina prije nego započnete liječenje da bi odredio koja je doza najbolja za Vas. U rijetkim slučajevima nalazi pretraga mogu ukazivati na to da ne biste smjeli uzimati Mayzent.

Vaša se krv također može testirati prije početka liječenja i povremeno tijekom liječenja radi provjere broja bijelih krvnih stanica. Liječnik će možda morati prekinuti ili smanjiti Vašu dozu Mayzenta ako je broj bijelih krvnih stanica prenizak.

Prije početka liječenja Vaša će se krv također testirati da bi se provjerilo koliko dobro radi Vaša jetra.

### **Izloženost suncu i zaštita od sunca**

Mayzent oslabljuje Vaš imunološki sustav. To može kod Vas povećati rizik od razvoja raka kože. Trebate ograničiti svoju izloženost suncu i UV zrakama tako što ćete:

- nositi prikladnu zaštitnu odjeću.
- redovito nanositi kremu za sunčanje s visokim stupnjem UV zaštite.

### **Pogoršanje MS-a nakon prestanka liječenja Mayzentom**

Nemojte prestati uzimati Mayzent ili promijeniti dozu a da niste prije razgovarali s liječnikom.

Odmah se obratite svom liječniku ako mislite da se Vaš MS pogoršava nakon što ste prestali uzimati Mayzent (vidjeti „Ako prestanete uzimati Mayzent“ u dijelu 3).

### **Stariji bolesnici (u dobi od 65 i više godina)**

Nema iskustva s Mayzentom u starijih bolesnika. Obratite se svom liječniku ako ste oko bilo čega zabrinuti.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer on još nije bio ispitivan u toj dobnoj skupini.

## **Drugi lijekovi i Mayzent**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Svakako obavijestite svog liječnika ako uzimate ili dobivate bilo koji od sljedećih lijekova ili terapija:

- lijekove za nepravilne otkucaje srca, kao što su amiodaron, prokainamid, kinidin ili sotalol. Liječnik može odlučiti da Vam neće propisati Mayzent jer on može pojačati učinak na nepravilne otkucaje srca.
- lijekove koji usporavaju otkucaje srca, kao što su diltiazem ili verapamil (koji pripadaju skupini lijekova zvanih blokatori kalcijevih kanala), digoksin ili ivabradin. Liječnik Vas može uputiti specijalistu za srce budući da ćete možda morati promijeniti Vaše lijekove jer bi Vam i Mayzent mogao usporiti otkucaje srca u prvih nekoliko dana liječenja. Ako uzimate beta blokator, poput atenolola ili propranolola, liječnik Vas može reći da privremeno prekinete liječenje beta blokatorom dok ne dosegnete Vašu punu dnevnu dozu Mayzenta.
- lijekove koji utječu na imunološki sustav, kao što su kemoterapija, imunosupresivi ili drugi lijekovi za liječenje multiple skleroze. Liječnik Vas može zamoliti da prestanete uzimati te lijekove kako bi se izbjegao povećani učinak na imunološki sustav.
- cjepiva. Ako morate primiti cjepivo, razgovarajte najprije sa svojim liječnikom. Tijekom liječenja te do 4 tjedna nakon prestanka liječenja Mayzentom ne biste smjeli primiti neke vrste cjepiva (koja se nazivaju živim atenuiranim cjepivima) jer bi ona mogla izazvati infekciju koju bi inače trebala spriječiti (vidjeti dio 2.).
- flukonazol i neki drugi lijekovi mogu povećati razine Mayzenta u krvi i ne preporučuje se da se uzimaju u kombinaciji s Mayzentom. Vaš liječnik će Vas savjetovati o ovome.
- karbamazepin i neki drugi lijekovi mogu smanjiti razine Mayzenta u Vašoj krvi i mogu stoga spriječiti ispravno djelovanje lijeka. Liječnik će Vas savjetovati vezano uz to.
- modafinil i neki drugi lijekovi mogu smanjiti razine Mayzenta u krvi nekih bolesnika i mogu stoga spriječiti ispravno djelovanje lijeka. Liječnik će Vas savjetovati vezano uz to, u slučaju da se to odnosi na Vas.
- fototerapiju UV zračenjem ili PUVA fotokemoterapiju. UV terapija tijekom liječenja Mayzentom može povećati rizik od razvoja raka kože.

## **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati Mayzent tijekom trudnoće, ako pokušavate zatrudnjeti ili ako ste žena koja može zatrudnjeti a ne upotrebljavate učinkovitu kontracepciju. Ako se Mayzent uzima tijekom trudnoće, postoji rizik da će naškoditi nerođenom djetetu. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, liječnik će Vas obavijestiti o ovom riziku prije nego što započnete liječenje Mayzentom i zamoliti Vas da napravite test za trudnoću kako bi provjerio da niste trudni. Morate upotrebljavati učinkovitu kontracepciju dok uzimate Mayzent i još najmanje 10 dana nakon što ga prestanete uzimati da biste izbjegli trudnoću. Pitajte svog liječnika koje su pouzdane metode kontracepcije.

Ako ipak zatrudnite dok uzimate Mayzent, odmah obavijestite svog liječnika. Liječnik će odlučiti prekinuti liječenje (vidjeti „Ako prestanete uzimati Mayzent“ u dijelu 3). Provest će se posebno prenatalno praćenje.

Ne smijete dobiti dok uzimate Mayzent. Mayzent može prijeći u majčino mlijeko i postoji rizik od ozbiljnih nuspojava za dijete.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Liječnik će Vam reći dopušta li Vam bolest da sigurno upravljate vozilima i strojevima. Ne očekuje se da bi Mayzent mogao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima kada ste na redovitoj dozi liječenja. Na početku liječenja možda ćete povremeno osjećati omaglicu. Stoga, ne smijete upravljati vozilima ili strojevima prvog dana liječenja Mayzentom.

### **Mayzent sadrži laktozu i sojin lecitin**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte uzimati ovaj lijek.

### **3. Kako uzimati Mayzent**

Liječenje Mayzentom nadzirat će liječnik koji ima iskustva u liječenju MS-a.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

#### **Koliko Mayzenta uzeti**

##### **Početak liječenja**

Dobit ćete pakiranje za titraciju, uz koje će se Vaša doza postupno povećavati tijekom 5 dana. Slijedite upute na pakiranju (vidjeti i tablicu „Pakiranje za titraciju“).

Svrha faze titracije je smanjiti rizik od nuspojava povezanih sa srcem na početku liječenja. Liječnik Vas može pažljivo pratiti na početku liječenja ako ste pod rizikom od usporavanja ili nepravilnih otkucaja srca.

#### **Pakiranje za titraciju**

<b>Dan</b>	<b>Doza</b>	<b>Broj tableta Mayzenta od 0,25 mg koje treba uzeti</b>
1. dan	0,25 mg	1 tableta
2. dan	0,25 mg	1 tableta
3. dan	0,5 mg	2 tablete
4. dan	0,75 mg	3 tablete
5. dan	1,25 mg	5 tableta

6. dana ćete prijeći na Vašu redovitu dozu liječenja.

Prvih 6 dana liječenja preporučuje se da tablete uzimate ujutro s hranom ili bez nje.

#### **Doza liječenja**

Preporučena doza je 2 mg jedanput na dan (jedna tableta Mayzenta od 2 mg) s hranom ili bez nje.

Liječnik Vas može uputiti da uzimate samo 1 mg jedanput na dan (četiri tablete od 0,25 mg) ako su krvne pretrage koje su obavljene prije početka liječenja pokazale da Vaše tijelo sporo razgrađuje Mayzent (vidjeti „Pretrage prije i tijekom liječenja“). Ako se to odnosi na Vas, imajte na umu da je svejedno sigurno da uzmete pet tableta od po 0,25 mg na 5. dan razdoblja titracije kako je gore navedeno.

Mayzent se uzima kroz usta. Uzmite tabletu s vodom.

#### **Ako uzmete više Mayzenta nego što ste trebali**

Ako ste uzeli previše Mayzent tableta ili ako zabunom uzmete svoju prvu tabletu iz pakiranja s redovitom dozom liječenja umjesto iz pakiranja za titraciju, odmah obavijestite svog liječnika. Liječnik može odlučiti držati Vas na promatranju.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Mayzent**

Tijekom prvih 6 dana liječenja, ako ste zaboravili jedan dan uzeti svoju dozu, obavijestite svog liječnika prije nego što uzmete sljedeću dozu. Liječnik će Vam morati propisati novo pakiranje za titraciju. Morat ćete ponovno početi od 1. dana.

Ako propustite dozu kada ste na redovitoj dozi liječenja (7. dan i nadalje), uzmite je čim se sjetite. Ako je uskoro vrijeme za Vašu sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako zaboravite uzeti Mayzent 4 ili više dana uzastopno, obavijestite svog liječnika prije nego što uzmete sljedeću dozu. Liječnik će Vam morati propisati novo pakiranje za titraciju i morat ćete ponovno početi liječenje od 1. dana.

#### **Ako prestanete uzimati Mayzent**

Nemojte prestati uzimati Mayzent ili promijeniti svoju dozu bez prethodnog dogovora sa svojim liječnikom.

Mayzent će ostati u Vašem tijelu do 10 dana nakon što ga prestanete uzimati. Broj bijelih krvnih stanica (limfocita) može ostati nizak 3 do 4 tjedna nakon što prestanete uzimati Mayzent. Nuspojave opisane u ovoj uputi mogu se i dalje javljati tijekom ovog razdoblja (vidjeti „Moguće nuspojave“ u dijelu 4).

Ako morate ponovno početi uzimati Mayzent nakon što ga niste uzimali 4 ili više dana, liječnik će Vam propisati novo pakiranje za titraciju i morat ćete ponovno započeti liječenje od 1. dana.

Odmah obavijestite svog liječnika ako mislite da se Vaša MS pogoršava nakon što prekinete liječenje Mayzentom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4.   Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Neke bi nuspojave mogle biti ozbiljne**

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Osip s mjehurićima ispunjenima tekućinom, koji se pojavljuju na crvenoj koži (simptomi virusne infekcije zvane herpes zoster, a koja može biti teška)
- Vrućica, grlobolja i/ili čirevi u ustima zbog infekcije (limfopenija)
- Konvulzije, napadaji
- Poremećaji vida poput sjene ili slijepe točke u središtu vidnog polja, zamagljen vid, problemi s razabiranjem boja ili detalja (simptomi makularnog edema, oticanja u makularnom području mrežnice u stražnjem dijelu oka)
- Nepravilni otkucaji srca (atrioventrikularni blok)
- Usporeni puls (bradikardija)

Ako primijetite bilo što od navedenoga, **odmah obavijestite svog liječnika.**

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Kriptokokne infekcije (vrsta gljivične infekcije), uključujući kriptokokni meningitis sa simptomima poput glavobolje s ukočenim vratom, osjetljivošću na svjetlo, mučninom ili smetenošću.

#### **Druge moguće nuspojave**

Druge nuspojave uključuju one navedene u nastavku. Ako bilo koja od ovih nuspojava postane teška, **obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.**

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- visoki krvni tlak (hipertenzija), ponekad sa simptomima poput glavobolje i omaglice
- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju povišene razine jetrenih enzima

**Često** (mogu se javiti u do 1 na svakih 10 osoba)

- novi madeži
- omaglica
- nevoljno drhtanje tijela (tremor)
- proljev
- mučnina
- bol u rukama ili nogama
- oticanje šaka, gležnjeva, nogu ili stopala (periferni edem)
- slabost (astenija)
- nalazi testova plućne funkcije koji pokazuju smanjenu funkciju

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Mayzent**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji/foliji blistera iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Mayzent sadrži**

- Djelatna tvar je siponimod.

#### Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete

- Jedna tableta sadrži 0,25 mg siponimoda (u obliku siponimod fumaratne kiseline).
- Drugi sastojci su:  
Jezgra tablete: laktoza hidrat (vidjeti „Mayzent sadrži laktozu“), mikrokristalična celuloza, krospovidon, gliceroldibehenat, koloidni bezvodni silicijev dioksid.  
Ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), talk, sojin lecitin, ksantanska guma.

#### Mayzent 2 mg filmom obložene tablete

- Jedna tableta sadrži 2 mg siponimoda (u obliku siponimod fumaratne kiseline).
- Drugi sastojci su:  
Jezgra tablete: laktoza hidrat (vidjeti „Mayzent sadrži laktozu“), mikrokristalična celuloza, krospovidon, gliceroldibehenat, koloidni bezvodni silicijev dioksid.  
Ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), talk, sojin lecitin, ksantanska guma.

### **Kako Mayzent izgleda i sadržaj pakiranja**

Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete su blijedo crvene, okrugle filmom obložene tablete s logotipom tvrtke s jedne strane i oznakom „T“ s druge strane.

Mayzent 2 mg filmom obložene tablete su blijedo žute, okrugle filmom obložene tablete s logotipom tvrtke s jedne strane i oznakom „II“ s druge strane.

Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete dostupne su u sljedećim veličinama pakiranja:

- Pakiranje za titraciju kao ovitak u obliku novčanika koji sadrži 12 tableta i
- Pakiranje koje sadrži 120 tableta

Mayzent 2 mg filmom obložene tablete dostupne su u pakiranjima koja sadrže 28 tableta.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

#### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Ova uputa je zadnji put revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>