

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes

Mayzent 1 mg apvalkotās tabletes

Mayzent 2 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur siponimoda fumārskābi, kas atbilst 0,25 mg siponimoda (*siponimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 59,1 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 0,092 mg sojas lecitīna.

Mayzent 1 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur siponimoda fumārskābi, kas atbilst 1 mg siponimoda (*siponimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 58,3 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 0,092 mg sojas lecitīna.

Mayzent 2 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur siponimoda fumārskābi, kas atbilst 2 mg siponimoda (*siponimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 57,3 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 0,092 mg sojas lecitīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes

Gaiši sarkana, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar nošķeltām malām, ar aptuveni 6,1 mm diametru, ar uzņēmuma logotipu vienā pusē un „T” otrā pusē.

Mayzent 1 mg apvalkotās tabletes

Violeti balta, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar nošķeltām malām, ar aptuveni 6,1 mm diametru, ar uzņēmuma logotipu vienā pusē un „L” otrā pusē.

Mayzent 2 mg apvalkotās tabletes

Gaiši dzeltena, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar nošķeltām malām, ar aptuveni 6,1 mm diametru, ar uzņēmuma logotipu vienā pusē un „II” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Mayzent ir paredzēts sekundāri progresējošas multiplās sklerozes (SPMS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar aktīvu slimību, par ko liecina recidīvi vai iekaisuma aktivitāti raksturojošas attēlveidojumu pazīmes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar siponimodu jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze multiplās sklerozes ārstēšanā.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ir jānosaka CYP2C9 genotips, lai noteiktu viņu CYP2C9 metabolizētāja tipu (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar CYP2C9*3*3 genotipu siponimodu nedrīkst lietot (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Devas

Ārstēšanas uzsākšana

Ārstēšana jāuzsāk ar titrēšanas iepakojumu, kas paredzēts 5 dienām. Ārstēšana sākas ar 0,25 mg vienu reizi dienā 1. un 2. dienā, kam seko deva 0,5 mg vienu reizi dienā 3. dienā, 0,75 mg 4. dienā un 1,25 mg 5. dienā, lai sasniegtu pacientam nozīmēto siponimoda uzturošo devu, sākot ar 6. dienu (skatīt 1. tabulu).

Pirmo 6 ārstēšanas dienu laikā ieteicamā dienas deva jālieto vienu reizi dienā no rīta ar ēdienu vai bez tā.

1. tabula. Devas titrēšanas shēma, lai sasniegtu uzturošo devu

Titrēšana	Titrēšanas deva	Titrēšanas shēma	Deva
1. diena	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
2. diena	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
3. diena	0,5 mg	2 x 0,25 mg	TITRĒŠANA
4. diena	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
5. diena	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
6. diena	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	UZTURĒŠANA

¹ Pacientiem ar CYP2C9*2*3 vai *1*3 genotipu ieteicamā uzturošā deva ir 1 mg vienu reizi dienā (1 x 1 mg vai 4 x 0,25 mg) (skatīt iepriekš un 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Papildu 0,25 mg iedarbība 5. dienā neapdraud pacienta drošumu.

Ārstēšanas uzturēšana

Pacientiem ar CYP2C9*2*3 vai *1*3 genotipu ieteicamā uzturošā deva ir 1 mg (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Ieteicamā siponimoda uzturošā deva pacientiem ar visiem pārējiem CYP2C9 genotipiem ir 2 mg.

Mayzent lieto vienu reizi dienā.

Izlaista(-s) deva(-s) ārstēšanas uzsākšanas laikā

Pirmo 6 ārstēšanas dienu laikā, ja vienu dienu tiek izlaista titrēšanas deva, ārstēšana jāuzsāk ar jaunu titrēšanas iepakojumu.

Izlaista deva pēc 6. dienas

Ja deva ir izlaista, nozīmētā deva jālieto nākamajā plānotajā laikā; nākamo devu nedrīkst dubultot.

Uzturošās terapijas atkārtota uzsākšana pēc terapijas pārtraukšanas

Ja uzturošā terapija tiek pārtraukta 4 vai vairāk dienas devas pēc kārtas, siponimoda lietošana jāuzsāk ar jaunu titrēšanas iepakojumu.

Īpašās pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Siponimods nav pētīts 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem. Klīniskajos pētījumos piedalījās pacienti līdz 61 gada vecumam. Siponimods jālieto ar piesardzību gados vecākiem pacientiem, jo nav pietiekamu datu par drošumu un efektivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz klīniski farmakoloģisko pētījumu datiem, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Siponimodu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh C klase) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lai gan pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, jāievēro piesardzība, uzsākot šo pacientu ārstēšanu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Siponimoda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Siponimodu lieto kopā ar ēdienu vai bez tā.

Apvalkotās tabletes jānorij veselas kopā ar ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, zemesriekstiem, soju vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Imūndeficīta sindroms.
- Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija vai kriptokoku meningīts anamnēzē.
- Aktīvs ļaundabīgs audzējs.
- Smagi aknu darbības traucējumi (Child-Pugh C klase).
- Pacienti, kuriem pēdējo 6 mēnešu laikā bija miokarda infarkts (MI), nestabila stenokardija, insults/transitora išēmiska lēkme (TIL), dekompensēta sirds mazspēja (nepieciešama stacionāra ārstēšana) vai III/IV klases sirds mazspēja pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association*, NYHA) klasifikācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar otrās pakāpes Mobitz II tipa atrioventrikulāro (AV) blokādi anamnēzē, trešās pakāpes AV blokādi, sinoatriālo blokādi vai sinusa vājuma sindromu, ja nav implantēts elektrokardiostimulators (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti, kas ir homozigoti pēc CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) genotipa (vāji metabolizētāji).
- Grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Infekcijas

Infekciju risks

Siponimoda galvenais farmakodinamiskais efekts ir no devas atkarīgs perifēro limfocītu skaita samazinājums līdz 20-30% no sākotnējās vērtības. Tas ir saistīts ar limfocītu atgriezenisko sekvestrāciju limfoīdajos audos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Siponimoda ietekme uz imūnsistēmu var palielināt infekciju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jābūt pieejamai nesēn veiktai pilnai asins ainai (PAA) (t.i., veikta pēdējo 6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējas terapijas pārtraukšanas). 3 līdz 4 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk vismaz reizi gadā, kā arī infekciju pazīmju gadījumā ieteicams izvērtēt PAA. Ja apstiprināts absolūtais limfocītu skaits $<0,2 \times 10^9/l$, deva jāsamazina līdz 1 mg, jo klīniskajos pētījumos siponimoda deva bija samazināta pacientiem ar absolūto limfocītu skaitu $<0,2 \times 10^9/l$. Ja apstiprināts absolūtais limfocītu skaits $<0,2 \times 10^9/l$ pacientam, kas jau saņem 1 mg siponimoda, siponimoda terapija jāpārtrauc līdz sasniegts $0,6 \times 10^9/l$ līmenis, kad var apsvērt siponimoda atkārtotu uzsākšanu.

Ārstēšanas uzsākšana jāatliek pacientiem ar smagu aktīvu infekciju līdz infekcijas izzušanai. Tā kā reziduāla farmakodinamiskā ietekme, kā perifēro limfocītu skaita samazināšanās, var saglabāties līdz 3-4 nedēļām pēc terapijas pārtraukšanas, šī perioda laikā jāturpina novērot, vai nerodas infekcijas (skatīt zemāk sadaļu „Siponimoda terapijas pārtraukšana”).

Pacienti jāinformē, ka par infekcijas simptomiem nekavējoties jāinformē ārsts. Pacientiem ar infekcijas simptomiem terapijas laikā jālieto efektīvas diagnostikas un ārstēšanas metodes. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, jāapsver terapijas ar siponimodu pārtraukšana.

Ziņots par kriptokoku meningīta (KM) gadījumu, lietojot siponimodu. Pacientiem, kuriem ir KM simptomi un pazīmes, nekavējoties jāveic diagnostiska izmeklēšana. Siponimoda terapija jāpārtrauc līdz ir izslēgts KM. Ja tiek diagnosticēts KM, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem, lietojot S1P receptoru modulatorus, tajā skaitā siponimodu un citas multiplās sklerozes zāles (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstiem jāpievērš uzmanība klīniskiem simptomiem vai magnētiskās rezonanses izmeklējuma (MRI) atradēm, kas var liecināt par PML. Ja pastāv aizdomas par PML, siponimoda terapija jāpārtrauc līdz PML ir izslēgta. Ja ir apstiprināta PML, ārstēšana ar siponimodu ir jāpārtrauc.

Herpes vīrusa infekcija

Lietojoš siponimodu, jebkurā ārstēšanas laikā ir radušies herpes vīrusa infekcijas gadījumi (tostarp meningīta vai meningoencefalīta gadījumi, ko izraisījuši *varicella zoster* vīrusi [VZV]). Ja rodas herpes meningīts vai meningoencefalīts, siponimoda lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša attiecīgās infekcijas ārstēšana. Pacientiem, kuriem anamnēzē nav ārsta apstiprināta vējbaku saslimšanas gadījuma, vai nav dokumentēts pilns vakcinācijas kurss pret VZV, jānosaka antivielas pret VZV pirms siponimoda uzsākšanas (skatīt zemāk sadaļu „Vakcinācija”).

Vakcinācija

Pirms siponimoda terapijas uzsākšanas pacientiem ar negatīvu antivielu testu rezultātu ieteicams veikt pilno vakcinācijas kursu pret vējbakām, pēc kā ārstēšanas uzsākšana jāatliek par 1 mēnesi, lai vakcinācija iedarbotos pilnībā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas, kamēr pacienti lieto siponimodu un 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Cita veida vakcīnas var būt mazāk efektīvas, ja tās ievada siponimoda terapijas laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ieteicama ārstēšanas pārtraukšana 1 nedēļu pirms plānotās vakcinācijas līdz 4 nedēļām pēc tās. Jāpārtrauc siponimoda terapiju vakcinācijas dēļ, jāapsver iespējama slimības aktivitātes atjaunošanās (skatīt zemāk sadaļu "Siponimoda terapijas pārtraukšana").

Vienlaicīga ārstēšana ar pretvēža līdzekļiem, imūnmodulējošiem vai imūnsupresīviem līdzekļiem
Vienlaicīga pretvēža, imūnmodulējoša vai imūnsupresīva terapija (ieskaitot kortikosteroīdus) jālieto piesardzīgi, jo šādas ārstēšanas laikā pastāv papildu ietekmes uz imūnsistēmu risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Makulas tūska

III fāzes klīniskajā pētījumā par makulas tūsku ar redzes simptomiem vai bez tiem biežāk ziņots, lietojot siponimodu (1,8%) nekā placebo (0,2%) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākā daļa gadījumu notika pirmo 3-4 ārstēšanas mēnešu laikā. Tādēļ 3-4 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas ieteicams veikt oftalmoloģisku izmeklēšanu. Tā kā makulas tūska ir novērota arī ilgstošas ārstēšanas laikā, pacientiem, kas saņem siponimoda terapiju, jebkurā brīdī jāziņo par redzes traucējumiem, un ieteicama acs dibena, tai skaitā makulas, izmeklēšana.

Siponimoda terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar makulas tūsku līdz tās izzušanai.

Siponimods jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem anamnēzē ir cukura diabēts, uveīts vai pavadoša tīklenes slimība, jo iespējams lielāks makulas tūskas rašanās risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem ieteicams veikt oftalmoloģisku izmeklēšanu pirms terapijas uzsākšanas un regulāri siponimoda terapijas laikā, lai noteiktu makulas tūsku.

Siponimoda terapijas turpināšana pacientiem ar makulas tūsku nav tikusi vērtēta. Ja pacientam attīstās makulas tūska, siponimoda lietošanu ieteicams pārtraukt. Pēc makulas tūskas izzušanas lēmumu par terapijas ar siponimodu atkārtotu uzsākšanu jāpieņem, ņemot vērā iespējamo ieguvumu un risku katram pacientam individuāli.

Bradīaritmijas

Siponimoda terapijas uzsākšana izraisa pārejošu sirdsdarbības ātruma samazināšanos un var būt saistīta arī ar kavētu atrioventrikulāro vadīšanu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Tādēļ terapijas sākumā tiek piemērota titrēšanas shēma, lai sasniegtu uzturošo devu 6. dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc pirmās titrēšanas devas sirdsdarbības ātruma samazināšanās sākas vienas stundas laikā, un 1. dienas samazināšanās maksimums ir pēc aptuveni 3 līdz 4 stundām. Turpinot devas palielināšanu, turpmākajās dienās novēro turpmāku sirdsdarbības samazināšanos, maksimālo samazinājumu no 1. dienas (sākotnējais stāvoklis) sasniedzot no 5. līdz 6. dienai. Vislielākā dienas vidējā sirdsdarbības ātruma samazināšanās pēc devas lietošanas novērota 1. dienā, pulsam samazinoties vidēji no 5 līdz 6 sitieniem minūtē. Samazinājums pēc devas lietošanas nākamajās dienās ir mazāk izteikts. Turpinot lietošanu, sirdsdarbība sāk paātrināties pēc 6. dienas un sasniedz placebo līmeni 10 dienu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Reti novērots sirdsdarbības ātrums zem 40 sitieniem minūtē. Atrioventrikulāras vadīšanas aizkavēšanās vairumā gadījumu izpaudās kā pirmās pakāpes atrioventrikulārā (AV) blokāde (pagarināts PR intervāls elektrokardiogrammā). Klīniskajos pētījumos otrās pakāpes AV blokādi, parasti Mobitz I tipa (Venkenbaha), novēroja mazāk nekā 1,7% pacientu ārstēšanas uzsākšanas laikā.

Lielākā daļa bradīaritmisko notikumu vai kavēta atrioventrikulārā vadīšana bija asimptomātiski, pārejoši un izzuda 24 stundu laikā un neprasīja ārstēšanas pārtraukšanu. Ja pēc devas lietošanas rodas simptomi (reibonis, nekardiālas sāpes krūškurvī un galvassāpes), jāuzsāk atbilstoša aprūpe un pacienti jānovēro līdz simptomi izzuduši. Ja nepieciešams, siponimoda izraisīto sirdsdarbības ātruma samazināšanos var novērst ar parenterālām atropīna vai izoprenalīna devām.

Rekomendācijas ārstēšanas uzsākšanai pacientiem ar noteiktām iepriekš zināmām sirds slimībām

Piesardzības nolūkā pacienti ar sekojošām sirds slimībām jānovēro 6 stundas pēc pirmās siponimoda devas, vai neatfīstās bradikardijas pazīmes un simptomi (skatīt arī 4.3. apakšpunktu):

- sinusa bradikardija (sirdsdarbības ātrums <55 sitieniem minūtē),
- pirmās vai otrās pakāpes [Mobitz I tipa] AV blokāde anamnēzē,
- miokarda infarkts anamnēzē vai
- sirds mazspēja anamnēzē (pacienti ar NYHA I un II klasi).

Šiem pacientiem ieteicams veikt elektrokardiogrammu (EKG) pirms devas lietošanas un novērošanas perioda beigās. Ja pēc devas lietošanas parādās bradiaritmija vai ar vadīšanu saistīti simptomi, vai ja EKG 6 stundas pēc devas lietošanas parādās jauna otrās vai lielākas pakāpes AV blokāde vai QTc ≥ 500 msek, jāuzsāk atbilstoša terapija un novērošana jāturpina, līdz simptomi/atrade izzūd. Ja nepieciešama farmakoloģiska ārstēšana, uzraudzību visu nakti jāturpina un pēc otrās devas atkārtoti jānovēro pacientu 6 stundas.

Nopietnu sirds ritma traucējumu vai nozīmīgas bradikardijas riska dēļ siponimodu **nedrīkst lietot** pacienti ar:

- simptomātisku bradikardiju vai atkārtotām sinkopēm anamnēzē,
- nekontrolētu hipertensiju,
- smagu neārstētu miega apnoju.

Šādiem pacientiem ārstēšana ar siponimodu jāapsver tikai tad, ja paredzamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku, un pirms ārstēšanas uzsākšanas jākonsultējas ar kardiologu, lai noteiktu vispiemērotāko uzraudzības plānu.

Rūpīgā QT pētījumā nav novērota nozīmīga tieša QT pagarināšana iedarbība, un siponimodam nav aritmogēna potenciāla, kas saistīts ar QT pagarināšanos. Ārstēšanas uzsākšana var izraisīt sirdsdarbības ātruma samazināšanos un QT intervāla netiešo pagarināšanos titrēšanas fāzes laikā. Siponimods netika pētīts pacientiem ar nozīmīgu QT pagarināšanos (QTc > 500 msek) vai pacientiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas pagarina QT intervālu. Ja ārstēšana ar siponimodu tiek apsvērta pacientiem, kuriem jau ir nozīmīga QT pagarināšanās vai kuri jau tiek ārstēti ar QT intervālu pagarinājošām zālēm ar zināmām aritmogēnām īpašībām, pirms ārstēšanas uzsākšanas jākonsultējas ar kardiologu, lai noteiktu vispiemērotāko uzraudzības plānu ārstēšanas uzsākšanas laikā.

Siponimods nav pētīts pacientiem ar aritmiju, kuras gadījumā nepieciešama terapija ar Ia klases (piemēram, hinidīnu, prokainamīdu) vai III klases (piemēram, amiodaronu, sotalolu) antiaritmiskajiem līdzekļiem. Ia un III klases antiaritmisko līdzekļu lietošana pacientiem ar bradikardiju tiek saistīta ar *torsades de pointes* gadījumiem. Tā kā ārstēšanas uzsākšana saistīta ar sirdsdarbības ātruma samazināšanos, ārstēšanas uzsākšanas laikā siponimodu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar šīm zālēm.

Pieredze ir ierobežota pacientiem, kas saņem vienlaicīgu terapiju ar sirdsdarbību palēninošiem kalcija kanālu blokatoriem (piemēram, verapamilu vai diltiazēmu) vai citām vielām, kas var samazināt sirdsdarbības ātrumu (piemēram, ivabradīnu vai digoksīnu), jo šīs zāles netika pētītas pacientiem, kuri saņēma siponimodu klīniskajos pētījumos. Vienlaicīga šo vielu lietošana ārstēšanas uzsākšanas laikā var būt saistīta ar smagu bradikardiju un sirds blokādi. Iespējamās aditīvas iedarbības uz sirdsdarbības ātrumu dēļ, ārstēšanu ar siponimodu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto šīs vielas (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Šādiem pacientiem ārstēšana ar siponimodu jāapsver tikai tad, ja paredzamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku.

Ja tiek apsvērta vienlaicīga ārstēšana ar kādu no minētajām vielām siponimoda terapijas uzsākšanas laikā, ir nepieciešama kardiologa konsultācija par pāriešanu uz sirdsdarbības ātrumu nesamazinošām zālēm vai atbilstošu uzraudzību ārstēšanas uzsākšanas laikā.

Bradīaritmiskie efekti ir izteiktāki, ja siponimodu pievieno bēta blokatoru terapijai. Pacienti, kuri saņem stabilu bēta blokatoru devu, pirms ārstēšanas uzsākšanas jānovērtē sirdsdarbības ātrums miera stāvoklī. Ja, ilgstoši lietojot bēta blokatoru terapiju, sirdsdarbības ātrums miera stāvoklī ir >50 sitieniem minūtē, var uzsākt siponimodu. Ja sirdsdarbības ātrums miera stāvoklī ir ≤50 sitieniem minūtē, tad bēta blokatora lietošana jāpārtrauc, līdz sirdsdarbības ātrums ir >50 sitieni minūtē. Pēc tam var uzsākt ārstēšanu ar siponimodu un atsākt bēta blokatora lietošanu, kad siponimods titrēts līdz mērķa uzturošajai devai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu funkcija

Pirms siponimoda terapijas uzsākšanas jābūt pieejamiem nesēn veiktēm (t.i., veiktēm pēdējo 6 mēnešu laikā) transamināžu un bilirubīna līmeņa rādītājiem.

III fāzes klīniskajā pētījumā 5,6% pacientu, kas saņēma 2 mg siponimoda, salīdzinot ar 1,5% pacientu, kas saņēma placebo, novēroja alanīna aminotransferāzes (ALT) vai aspartāta aminotransferāzes (AST) paaugstināšanos trīs reizes virs normas augšējās robežas (NAR) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ārstēšana tika pārtraukta, ja pacēlums pārsniedza 3 reizes un pacientam bija ar aknu funkciju saistīti simptomi, vai ja pacēlums pārsniedza 5 reizes. III fāzes klīniskajā pētījumā 1% no visiem ārstēšanas pārtraukumiem atbilda vienam no šiem kritērijiem.

Pacienti, kuriem attīstās simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, jāpārbauda aknu enzīmu līmenis un jāpārtrauc siponimoda lietošana, ja apstiprinās nozīmīgs aknu bojājums. Ārstēšanas atsākšana būs atkarīga no tā, vai tiks vai netiks noteikti citi aknu bojājumu cēloņi un ieguvuma pacientam no ārstēšanas atsākšanas, salīdzinot ar iespējamo aknu bojājumu risku.

Lai gan nav datu, ka pacientiem ar diagnosticētu aknu slimību siponimoda lietošanas laikā būtu palielināts aknu funkcionālo rādītāju paaugstināšanās risks, pacientiem ar smagu aknu slimību anamnēzē jāievēro piesardzība.

Ādas audzēji

Ir ziņots par bazālo šūnu karcinomu (BŠK) un citiem ādas jaunveidojumiem, tostarp plakanšūnu karcinomu (PŠK), īpaši pacientiem, kurus ārstē ilgāku laiku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ādas pārbaude ir ieteicama visiem pacientiem ārstēšanas sākumā un pēc tam ik pēc 6 līdz 12 mēnešiem, ņemot vērā klīnisko novērtējumu. Jāveic rūpīgas ādas pārbaudes, ārstējot ilgāku laiku. Pacienti jāiesaka nekavējoties ziņot ārstam par visiem aizdomīgiem ādas bojājumiem. Pacienti, kas tiek ārstēti ar siponimodu, jābrīdina par izvairīšanos no tiešiem saules stariem bez aizsarglīdzekļu lietošanas. Šiem pacientiem nevajadzētu vienlaicīgi lietot fototerapiju ar UV-B starojumu vai PUVA fotokīmijterapiju.

Negaidīti neiroloģiski vai psihiatriski simptomi/pazīmes

Retos gadījumos ir ziņots par atgriezenisko mugurējās encefalopātijas sindromu (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), lietojot citu sfingozīna 1-fosfāta (S1P) receptoru modulatoru. Par šādiem notikumiem nav ziņots siponimoda attīstības programmā. Tomēr, ja pacientam, kas saņem siponimoda terapiju, rodas jebkādi negaidīti neiroloģiski vai psihiski simptomi/pazīmes (piemēram, kognitīvs deficīts, uzvedības izmaiņas, kortikāli redzes traucējumi vai citi neiroloģiski kortikāli simptomi/pazīmes vai jebkādi simptomi/pazīmes, kas liecina par intrakraniālā spiediena palielināšanos), vai paātrināta neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās, nekavējoties jāplāno pilnīga fizikāla un neiroloģiska izmeklēšana un jāapsver MRI.

Iepriekšēja ārstēšana ar imūnsistēmu nomācošiem vai imūnmodulējošiem līdzekļiem

Pārejot no citas slimību modificējošas ārstēšanas, jāapsver citā ārstēšanā lietoto zāļu eliminācijas pusperiods un darbības veids, lai izvairītos no papildu imūnās iedarbības, vienlaicīgi samazinot slimības reaktivācijas risku. Pirms siponimoda lietošanas uzsākšanas ieteicams noteikt perifēro limfocītu skaitu (PAA), lai nodrošinātu, ka iepriekšējās ārstēšanas imūnā iedarbība (t.i., citopēnija) ir izzudusi.

Alemtuzumaba imūnsupresīvās iedarbības īpašību un ilguma, kas aprakstīti zāļu aprakstā, dēļ nav ieteicama ārstēšana ar siponimodu pēc alemtuzumaba lietošanas.

Siponimodu parasti var sākt lietot tūlīt pēc bēta interferona vai glatiramēra acetāta lietošanas pārtraukšanas.

Ietekme uz asinsspiedienu

Pacienti ar hipertensiju, ko nevarēja kontrolēt ar zālēm, tika izslēgti no dalības klīniskajos pētījumos, tādēļ pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, kas saņem siponimodu, jāpievērš pastiprināta uzmanība.

III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar SPMS biežāk ziņots par hipertensiju pacientiem, kas saņēma siponimodu (12,6%), salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo (9,0%). Ārstēšana ar siponimodu izraisīja sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanos agrīni pēc ārstēšanas uzsākšanas, sasniedzot maksimālu efektu pēc aptuveni 6 mēnešu ārstēšanas (sistoliskais 3 mmHg, diastoliskais 1,2 mmHg) un pēc tam saglabājoties stabilā līmenī. Efekts saglabājās, turpinot ārstēšanu.

Ārstēšanas laikā ar siponimodu regulāri jākontrolē asinsspiediens.

CYP2C9 genotips

Pirms uzsākt ārstēšanu ar siponimodu, pacientiem ir jānosaka CYP2C9 genotips, lai noteiktu viņu CYP2C9 metabolizētāja tipu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientus, kuri ir CYP2C9*3 homozigoti (CYP2C9*3*3 genotips: aptuveni no 0,3 līdz 0,4% populācijas), nedrīkst ārstēt ar siponimodu. Lietojot siponimodu šiem pacientiem, siponimoda līmenis plazmā ir būtiski paaugstināts. Ieteicamā uzturošā deva ir 1 mg dienā pacientiem ar CYP2C9*2*3 genotipu (1,4-1,7% populācijas) un pacientiem ar *1*3 genotipu (9-12% populācijas), lai izvairītos no siponimoda paaugstinātas iedarbības (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Siponimods ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju, jo pastāv risks auglim. Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē par šo risku auglim, grūtniecības testam jābūt negatīvam un sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un vismaz 10 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.3 un 4.6. apakšpunktu).

Siponimoda terapijas pārtraukšana

Reti ziņots par smagu slimības paasinājumu, ieskaitot slimības aktivitātes atsitienu fenomenu, pēc cita S1P receptoru modulatora lietošanas pārtraukšanas. Jāapsver smaga paasinājuma iespējamība pēc siponimoda terapijas pārtraukšanas. Pacienti jāuzrauga, vai pēc siponimoda lietošanas pārtraukšanas neparādās pazīmes, kas liecina par iespējamu smagu paasinājumu vai augstas slimības aktivitātes atjaunošanos, un pēc vajadzības jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Pēc siponimoda terapijas pārtraukšanas siponimods saglabājas asinīs līdz 10 dienām. Uzsākot citu terapiju šajā laika posmā, vienlaicīgi turpināsies siponimoda iedarbība.

Lielākai daļai (90%) SPMS pacientu limfocītu skaits normalizējas 10 dienu laikā pēc terapijas pārtraukšanas. Tomēr reziduālie farmakodinamiskie efekti, kā pazeminošais efekts uz perifēro limfocītu skaitu, var saglabāties līdz 3-4 nedēļām pēc pēdējās devas. Imūnsupresantu lietošana šajā periodā var izraisīt papildu iedarbību uz imūnsistēmu, tādēļ 3 līdz 4 nedēļas pēc pēdējās devas jāievēro piesardzība.

Ietekme uz asins analīzēm

Tā kā siponimods samazina limfocītu skaitu asinīs, mainot to sadalījumu sekundārajos limfoidajos orgānos, perifērisko asins limfocītu skaitu nevar izmantot, lai novērtētu limfocītu subpopulācijas pacientam, kas saņem siponimoda terapiju. Laboratoriskiem testiem, kas ietver cirkulējošo mononukleāro šūnu noteikšanu, nepieciešams lielāks asins tilpums cirkulējošo limfocītu skaita samazināšanās dēļ.

Palīgvielas

Tabletes satur sojas lecitīnu. Pacienti ar paaugstinātu jutību pret zemesriekstiem vai soju nedrīkst lietot siponimodu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Antineoplastiskie, imūnmodulējošie vai imūnsistēmu nomācoši līdzekļi

Siponimods nav pētīts kombinācijā ar antineoplastiskiem, imūnmodulējošiem vai imūnsistēmu nomācošiem līdzekļiem. Vienlaicīgas lietošanas laikā jāievēro piesardzība, jo šādas terapijas laikā un nedēļās pēc jebkuras no šīm zālēm lietošanas pārtraukšanas pastāv aditīvas iedarbības risks uz imūno sistēmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alemtuzumaba imūnsupresīvās iedarbības īpašību un ilguma, kas aprakstīti zāļu aprakstā, dēļ nav ieteicama ārstēšana ar siponimodu pēc alemtuzumaba lietošanas, ja vien ārstēšanas ieguvumi nepārprotami neatsver risku pacientam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Anti-aritmiskie līdzekļi, QT intervālu pagarināšanas zāles un zāles, kas var samazināt sirdsdarbības ātrumu

Ārstēšanas uzsākšanas laikā siponimodu nedrīkst lietot vienlaicīgi pacientiem, kuri saņem Ia klases (piemēram, hinidīnu, prokainamīdu) vai III klases (piemēram, amiodaronu, sotalolu) antiaritmiskos līdzekļus, QT intervālu pagarināšanas zāles ar zināmām aritmogēnām īpašībām, sirdsdarbības ātrumu samazinošos kalcija kanālu blokatorus (piemēram, verapamilu vai diltiazēmu) vai citas vielas, kas var samazināt sirdsdarbības ātrumu (piemēram, ivabradīnu vai digoksīnu), jo ir iespējama aditīva ietekme uz sirdsdarbības ātrumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nav pieejami dati par šo zāļu vienlaicīgu lietošanu ar siponimodu. Vienlaicīga šo vielu lietošana ārstēšanas uzsākšanas laikā var būt saistīta ar smagu bradikardiju un sirds blokādi. Iespējamās aditīvās iedarbības uz sirdsdarbības ātrumu dēļ, ārstēšanu ar siponimodu parasti nedrīkst uzsākt pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar šīm vielām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja tiek apsvērta ārstēšana ar siponimodu, ir nepieciešama kardiologa konsultācija par pāriešanu uz sirdsdarbības ātrumu nesamazinošām zālēm vai atbilstošu uzraudzību ārstēšanas uzsākšanas laikā.

Bēta blokatori

Jāievēro piesardzība, uzsākot siponimodu pacientiem, kuri saņem bēta blokatorus sakarā ar aditīvu ietekmi uz sirdsdarbības ātruma samazināšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bēta-blokatoru terapiju var uzsākt pacientiem, kuri saņem stabilas siponimoda devas.

Siponimoda un propranolola vienlaicīgas lietošanas negatīvais hronotropiskais efekts tika novērtēts īpašā farmakodinamikas/drošuma pētījumā. Propranolola pievienošana papildus siponimodam farmakokinētiski/farmakodinamiski līdzsvara koncentrācijā izraisīja mazāk izteiktu negatīvu hronotropisku iedarbību (mazāk nekā aditīvu), salīdzinot ar siponimoda pievienošanu papildus propranololam farmakokinētiski/farmakodinamiski līdzsvara koncentrācijā (aditīva iedarbība uz sirdsdarbības ātrumu).

Vakcinācija

Dzīvu novājinātu vakcīnu lietošana ir saistīta ar infekcijas risku, tādēļ no tās jāizvairās ārstēšanas laikā ar siponimodu un līdz 4 nedēļām pēc ārstēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Siponimoda lietošanas laikā un līdz 4 nedēļām pēc ārstēšanas pārtraukšanas vakcinācija var būt mazāk efektīva. Vakcinācijas efektivitāti neuzskata par apdraudētu, ja siponimoda terapija tiek apturēta no 1 nedēļas pirms vakcinācijas līdz 4 nedēļām pēc vakcinācijas. Īpašā I fāzes pētījumā veseliem brīvprātīgajiem siponimoda terapija vienlaicīgi ar gripas vakcīnām vai īsā ārstēšanas pauze (no 10 dienām pirms līdz 14 dienām pēc vakcinācijas) uzrādīja sliktākus atbildes reakcijas rādītājus (aptuveni par 15% – 30% zemākus) salīdzinājumā ar placebo, bet PPV-23 vakcinācijas efektivitāti vienlaicīga ārstēšana ar siponimodu neietekmēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citu vielu iespējama ietekme uz siponimoda farmakokinētiku

Siponimodu metabolizē galvenokārt citohroms P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) un mazākā mērā citohroms P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%). CYP2C9 ir polimorfs enzīms, un ir paredzams, ka zāļu mijiedarbība (*drug-drug interaction*, DDI) CYP3A vai CYP2C9 inhibitoru vai induktoru klātbūtnē būs atkarīga no CYP2C9 genotipa.

CYP2C9 un CYP3A4 inhibitori

Siponimoda palielinātas iedarbības dēļ, nav ieteicams vienlaikus lietot siponimodu un zāles, kas izraisa vidēji spēcīgu CYP2C9 un vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP3A4 inhibīciju. Šādu vienlaicīgu zāļu lietošanu var veidot no vidēji spēcīga CYP2C9/CYP3A4 dubultā inhibitora (piemēram, flukonazola) vai vidēji spēcīga CYP2C9 inhibitora kombinācijā ar atsevišķu vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP3A4 inhibitoru.

Flukonazola (vidēji spēcīga CYP2C9/CYP3A4 dubultā inhibitora) 200 mg vienu reizi dienā vienlaicīga lietošana līdzsvara stāvoklī un vienreizēja 4 mg siponimoda deva veseliem brīvprātīgajiem ar CYP2C9*1*1 genotipu izraisīja divkārtu siponimoda laukuma zem līknes (*area under the curve*, AUC) palielināšanos. Saskaņā ar zāļu mijiedarbības potenciāla novērtējumu, izmantojot fizioloģiski pamatotu farmakokinētikas (PBPK - *physiologically based pharmacokinetic*) modelēšanu, sagaidāma maksimāla divkārtā siponimoda AUC palielināšanās dažādiem genotipiem ar jebkura tipa CYP3A4 un CYP2C9 inhibitoriem, izņemot pacientiem ar CYP2C9*2*2 genotipu. CYP2C9*2*2 pacientiem sagaidāma siponimoda AUC palielināšanās 2,7 reizes vidēji spēcīgu CYP2C9/CYP3A4 inhibitoru klātbūtnē.

CYP2C9 un CYP3A4 induktori

Siponimodu var kombinēt ar vairumu CYP2C9 un CYP3A4 tipa induktoriem. Tomēr, ņemot vērā siponimoda iedarbības paredzamo samazināšanos, jāņem vērā ārstēšanas piemērotība un iespējamais ieguvums, kombinējot siponimodu:

- ar spēcīgiem CYP3A4/vidēji spēcīgiem CYP2C9 dubultiem induktoriem (piemēram, karbamazepīnu) vai vidēji spēcīgiem CYP2C9 induktoriem kombinācijā ar atsevišķiem spēcīgiem CYP3A4 induktoriem visiem pacientiem neatkarīgi no genotipa;
- ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, modafinilu) vai spēcīgiem CYP3A4 induktoriem pacientiem ar CYP2C9*1*3 vai *2*3 genotipu.

Saskaņā ar zāļu mijiedarbības potenciāla novērtējumu, izmantojot PBPk modelēšanu, šajos apstākļos sagaidāms ievērojams siponimoda iedarbības samazinājums (attiecīgi līdz 76% un 51%). Siponimoda 2 mg dienā vienlaicīga lietošana ar 600 mg rifampīna (spēcīga CYP3A4 un vidēji spēcīga CYP2C9 induktora) dienas devu samazināja siponimoda $AUC_{\text{tau,ss}}$ un $C_{\text{max,ss}}$ attiecīgi par 57% un 45% CYP2C9*1*1 pacientiem.

Perorālā kontracepcija

Vienlaicīga lietošana ar siponimodu neliecināja par klīniski nozīmīgu ietekmi uz kombinēto etinilestradiola un levonorgestela perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku un farmakodinamiku. Tādēļ pētītā perorālā kontracepcijas līdzekļa efektivitāte saglabājās siponimoda terapijas laikā.

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, kas satur citus progesterāģenus, tomēr nav sagaidāma siponimoda iedarbība uz perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Siponimods ir kontrindicēts sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tādēļ pacientēm reproduktīvā vecumā pirms terapijas uzsākšanas jābūt pieejamam negatīvam grūtniecības testa rezultātam un jāsaņem konsultācija par nopietnu risku auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz desmit dienas pēc pēdējās siponimoda devas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izglītojošā paketē ārstiem iekļauti arī īpaši piesardzības pasākumi. Šie pasākumi jāveic pirms siponimoda izrakstīšanas sievietēm un ārstēšanas laikā.

Pārtraucot siponimoda terapiju uz laiku, kad tiek plānota grūtniecība, jāapsver iespējama slimības aktivitātes atjaunošanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par siponimoda lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem parādīja siponimoda izraisītu embriotoksicitāti un fetotoksicitāti žurkām un trušiem un teratogenitāti žurkām, ieskaitot embriju un augļu nāves gadījumus un skeleta vai viscerālas malformācijas pie iedarbības līmeņiem, kas salīdzināmi ar iedarbību cilvēkiem, lietojot dienas devu 2 mg (skatīt 5.3. apakšpunktu). Papildus tam, klīniskā pieredze ar citu sfingozīna 1-fosfāta receptoru modulatoru liecināja par divreiz lielāku nopietnu iedzimtu malformāciju risku, ja to lieto grūtniecības laikā, salīdzinot ar biežumu, kāds novērots vispārējā populācijā.

Tādējādi siponimods ir kontraindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Siponimoda lietošana jāpārtrauc vismaz 10 dienas pirms tiek plānota grūtniecība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja sievietei iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā, siponimoda lietošana jāpārtrauc. Jāsniedz medicīniska konsultācija par kaitīgās iedarbības risku auglim, kas saistīts ar ārstēšanu, un jāveic ultrasonogrāfijas izmeklējumi.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai siponimods vai tā galvenie metabolīti izdalās mātes pienā. Siponimods un tā metabolīti izdalās žurku pienā. Siponimodu nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Nav vērtēta siponimoda ietekme uz cilvēka fertilitāti. Siponimods neietekmē reproduktīvos orgānus vīriešu kārtas žurkām un pērtiķiem vai fertilitātes rādītājus žurkām.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Siponimods neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, uzsākot terapiju ar siponimodu, dažkārt var rasties reibonis. Tādēļ pacientiem pirmajā ārstēšanas ar siponimodu uzsākšanas dienā nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības ir galvassāpes (15%) un hipertensija (12,6%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Katrā orgānu sistēmas klasē blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, sākumā norādot visbiežāk novērotās reakcijas. Papildus tam, atbilstoša biežuma kategorija katrai zāļu blakusparādībai noteikta, ievērojot šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	
Bieži	<i>Herpes zoster</i>
Reti	Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija
Nav zināms	Kriptokoku meningīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Bieži	Melanocītisks <i>naevus</i> Bazālo šūnu karcinoma
Retāk	Plakanšūnu karcinoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži	Limfopēnija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Bieži	Reibonis Krampji Trīce
Acu bojājumi	
Bieži	Makulas tūska
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Bradikardija Atrioventrikulāra blokāde (pirmās un otrās pakāpes)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Hipertensija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Slikta dūša Caureja
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Sāpes ekstremitātē
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Bieži	Perifēra tūska Astēnija
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Palielināti aknu funkcijas rādītāji
Bieži	Plaušu funkcijas samazināšanās izmeklējumos

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Infekcijas

III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar SPMS kopējais infekciju biežums bija salīdzināms starp pacientiem, kuri saņēma siponimodu un pacientiem, kuri saņēma placebo (attiecīgi 49,0% un 49,1%). Tomēr tika ziņots par *herpes zoster* infekcijas biežuma palielināšanos, lietojot siponimodu (2,5%) salīdzinājumā ar placebo (0,7%).

Lietojot siponimodu, jebkurā ārstēšanas laikā radušies *varicella zoster* vīrusu izraisīta meningīta vai meningoencefalīta gadījumi. Ziņots arī par kriptokoku meningīta (CM) gadījumiem, lietojot siponimodu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Makulas tūska

Par makulas tūska biežāk ziņots pacientiem, kas saņēma siponimodu (1,8%) salīdzinājumā ar placebo (0,2%). Lai gan vairums gadījumu notika 3 līdz 4 mēnešu laikā pēc siponimoda lietošanas uzsākšanas, par gadījumiem ziņots arī pacientiem, kas ārstēti ar siponimodu ilgāk par 6 mēnešiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažiem pacientiem bija neskaidra redze vai redzes asuma samazināšanās, bet citi bija asimptomātiski un diagnoze noteikta rutīnas oftalmoloģiskā izmeklēšanā. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas makulas tūska parasti mazinājās vai spontāni izzuda. Atkārtotas attīstības risks pēc atkārtotas iedarbības nav novērtēts.

Bradiaritmijas

Siponimoda terapijas uzsākšana izraisa pārejošu sirdsdarbības ātruma samazināšanos un var būt saistīta arī ar atrioventrikulāras vadīšanas palēnināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par bradikardiju ziņots 6,2% pacientu, kas ārstēti ar siponimodu, salīdzinot ar 3,1% ar placebo, un AV blokādi 1,7% pacientu, kas ārstēti ar siponimodu, salīdzinot ar 0,7% ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Maksimālais sirdsdarbības ātruma samazinājums novērots pirmajās 6 stundās pēc devas lietošanas.

Sākotnējās dozēšanas fāzē tika novērota pārejoša, no devas atkarīga sirdsdarbības ātruma samazināšanās, kas sasniedza plato pie devas ≥ 5 mg. Bradiaritmiski notikumi (AV blokādes un sinusa pauzes) ar lielāku biežumu novēroti ar siponimodu salīdzinājumā ar placebo.

Lielākā daļa AV blokāžu un sinusa paužu notika pie devas, kas bija lielāka par 2 mg terapeitisko devu, un ievērojami biežāk bez titrēšanas, salīdzinot ar devas titrēšanas shēmu.

Siponimoda izraisīto sirdsdarbības ātruma samazināšanos var novērst ar atropīnu vai izoprenalīnu.

Aknu funkcionālie testi

Ir ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu līmeni (galvenokārt ALAT līmeņa paaugstināšanos) MS pacientiem, kas ārstēti ar siponimodu. III fāzes pētījumā pacientiem ar SPMS aknu funkcionālo testu rādītāju paaugstināšanās tika novērota biežāk pacientiem, kas saņēma siponimodu (11,3%) salīdzinājumā ar placebo (3,1%), galvenokārt uz aknu transamināžu (ALT/AST) un GGT paaugstināšanās rēķina. Lielākā daļa paaugstināšanās gadījumu notika 6 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. ALAT līmenis normalizējās aptuveni 1 mēneša laikā pēc siponimoda lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asinsspiediens

III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar SPMS biežāk ziņots par hipertensiju pacientiem, kas saņēma siponimodu (12,6%), salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo (9,0%). Ārstēšana ar siponimodu izraisīja sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanos agrīni pēc ārstēšanas uzsākšanas, sasniedzot maksimālu efektu pēc aptuveni 6 mēnešu ārstēšanas (sistoliskais 3 mmHg, diastoliskais 1,2 mmHg) un pēc tam saglabājoties stabilā līmenī. Efekts saglabājās, turpinot ārstēšanu.

Krampji

III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar SPMS tika ziņots par krampjiem 1,7% pacientu, kas ārstēti ar siponimodu, salīdzinot ar 0,4% pacientiem, kas saņēma placebo.

Ietekme uz elpošanu

Siponimoda terapijas laikā tika novērota neliela piespiedu izelpas tilpuma 1 sekundē (FEV₁) un plaušu oglekļa monoksīda plaušu difūzijas kapacitātes (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DLCO) rādītāju samazināšanās. Ārstēšanas 3. un 6. mēnesī III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar SPMS, siponimoda grupā FEV₁ vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa bija -0,1 l katrā laika punktā, bez izmaiņām placebo grupā. Šie novērojumi bija nedaudz lielāki (aptuveni 0,15 l FEV₁ vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa) pacientiem ar elpošanas traucējumiem, piemēram, hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) vai astmu, kas tika ārstēti ar siponimodu. Ilgstošas ārstēšanas laikā šis samazinājums neizraisīja klīniski nozīmīgas blakusparādības un nebija saistīts ar biežākiem ziņojumiem par klepu vai aizdusu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Noteikts, ka veselīgiem cilvēkiem vienreizējā maksimālā panesamā deva ir 25 mg, pamatojoties uz simptomātisku bradikardiju pēc vienreizējas 75 mg devas lietošanas. Daži pacienti saņēma nejaušas devas līdz 200 mg dienā 3 līdz 4 dienas un viņiem bija asimptomātiska pārejoša viegla vai mērena aknu funkcionālo testu paaugstināšanās.

Vienam pacientam (ar depresiju anamnēzē), kas lietoja 84 mg siponimoda, nedaudz palielinājās aknu transamināžu līmenis.

Ja pārdozēšana notiek pēc pirmreizējas siponimoda lietošanas vai siponimoda devas titrēšanas fāzē, ir svarīgi novērot bradikardijas pazīmes un simptomus, kas varētu ietvert arī uzraudzību nakts laikā. Nepieciešama regulāra pulsa un asinsspiediena mērīšana, jāpieraksta elektrokardiogrammas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Siponimodam nav pieejams specifisks antidots. Ne dialīze, ne plazmas apmaiņa neizraisa nozīmīgu siponimoda izvadi no organisma.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, sfingozīna-1-fosfāta (S1P) receptoru modulatori, ATĶ kods: L04AE03

Darbības mehānisms

Siponimods ir sfingozīna 1-fosfāta receptoru modulators. Siponimods selektīvi saistās ar diviem no pieciem S1P ar G-olbaltumvielu saistītiem receptoriem (*G-protein-coupled receptors*, GPCR), proti, S1P1 un S1P5. Darbojoties kā limfocītu S1P1 receptoru funkcionālais antagonists, siponimods bloķē limfocītu spēju pamest limfmezglus. Tas samazina T šūnu recirkulāciju centrālajā nervu sistēmā (CNS) un ierobežo centrālo iekaisumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Limfocītu skaita samazināšana perifērajās asinīs

Siponimods izraisa no devas atkarīgu perifēro limfocītu skaita samazināšanos asinīs 6 stundu laikā pēc pirmās devas, uz limfocītu atgriezeniskas sekvestrācija rēķina limfoīdajos audos.

Turpinot zāles lietot vienu reizi dienā, limfocītu skaits turpina samazināties un sasniedz mediāno minimālo limfocītu skaitu (90% TI) - aptuveni 0,560 (0,271-1,08) šūnas/nl tipiskam CYP2C9*1*1 vai *1*2 ne-japāņu izcelsmes SPMS pacientam, jeb 20-30% no to sākotnējā skaita. Zems limfocītu skaits tiek uzturēts, lietojot zāles katru dienu.

Lielākai daļai (90%) SPMS pacientu limfocītu skaits normalizējas 10 dienu laikā pēc terapijas pārtraukšanas. Pēc siponimoda terapijas pārtraukšanas reziduālais pazeminošais efekts uz perifēro limfocītu skaitu var saglabāties līdz 3-4 nedēļām pēc pēdējās devas.

Sirds darbības ātrums un ritms

Siponimods izraisa pārejošu sirds darbības ātruma un atrioventrikulārās vadīšanas samazināšanos pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu), kas ir mehāniski saistīts ar G-olbaltumvielu saistītu iekšēji koriģējošu kālija (*G-protein-coupled inwardly rectifying potassium*, GIRK) kanālu aktivāciju caur S1P1 receptoru stimulāciju, kas izraisa šūnu hiperpolarizāciju un to samazinātu uzbudināmību. Funkcionāla antagonisma ar S1P1 receptoriem dēļ, siponimoda sākotnējā titrēšana secīgi desensitizē GIRK kanālus, līdz tiek sasniegta uzturošā deva.

QT intervāla pagarināšanas iespējamība

Rūpīgā QT pētījumā pētīta siponimoda terapeitiskas (2 mg) un supraterapeitiskas (10 mg) devas ietekme uz sirds repolarizāciju. Rezultāti neparādīja aritmogēnu potenciālu, kas saistīts ar QT pagarināšanos, lietojot siponimodu. Siponimods palielināja placebo koriģēto, sākotnējā stāvokļa koriģēto vidējo QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) par vairāk nekā 5 ms, maksimālais vidējais efekts bija 7,8 ms (2 mg) un 7,2 ms (10 mg). 3 stundas pēc devas ievadīšanas. $\Delta\Delta\text{QTcF}$ vienas pusējas 95% TI augšējā robeža visos laika punktos bija zem 10 ms. Kategoriju analīzē ārstēšanas izraisītas QTc vērtības nepārsniedza 480 ms, QTc pieaugums salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni nebija lielāks par 60 ms, un koriģēta vai nekoriģēta QT/QTc vērtība nepārsniedza 500 ms.

Plaušu funkcija

Siponimoda terapija ar vienu vai vairākām devām 28 dienu laikā nav saistīta ar klīniski nozīmīgu elpceļu pretestības palielināšanos, ko mēra ar piespiedu izelpas tilpumu 1 sekundē (*forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) un piespiedu izelpas plūsmu (*forced expiratory flow*, FEF) 25% līdz 75% no piespiedu vitālās kapacitātes izelpošanas laikā (FEF_{25-75%}). Neliela FEV₁ samazināšanās tendence tika konstatēta ar ne-terapeitiskām vienreizējām devām (>10 mg). Vairākas siponimoda devas bija saistītas ar vieglām vai vidējām FEV₁ un FEF_{25-75%} izmaiņām, kas nebija atkarīgas no devas un dienas laika un nebija saistītas ar paaugstinātas elpceļu pretestības klīniskām pazīmēm.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Siponimoda efektivitāte tika pētīta III fāzes pētījumā, vērtējot 2 mg devu reizi dienā pacientiem ar SPMS.

A2304 pētījums (EXPAND) SPMS pacientiem

A2304 pētījums bija randomizēts, dubultakls, ar placebo kontrolēts, notikumu un novērošanas ilguma atkarīgs, III fāzes pētījums pacientiem ar SPMS, kuriem bija dokumentēti pierādījumi par progresēšanu iepriekšējos 2 gados, ja nebija recidīvu vai neatkarīgi no tiem, nebija datu par recidīvu 3 mēnešu laikā pirms pētījuma uzsākšanas un ar paplašinātas invaliditātes stāvokļa skalas (*Expanded Disability Status Score*, EDSS) rādītāja mediānu no 3,0 līdz 6,5 punktiem pētījuma uzsākšanas laikā. EDSS mediāna sākuma stāvoklī bija 6,0. Pacienti, kas vecāki par 61 gadu, netika iekļauti. Runājot par slimības aktivitāti, SPMS iekaisuma aktivitātei raksturīgās pazīmes var būt saistītas ar recidīvu vai attēlveidojumu (t.i., ar Gd-pastiprinošiem T1 bojājumiem vai aktīviem [jauniem vai pieaugošiem] T2 bojājumiem).

Pacienti tika randomizēti 2:1 saņemt vai nu 2 mg siponimodu vienu reizi dienā, vai placebo. Klīniskie novērtējumi tika veikti skrīningā un ik pēc 3 mēnešiem un, notiekot recidīvam. MRI novērtējumi tika veikti skrīningā un ik pēc 12 mēnešiem.

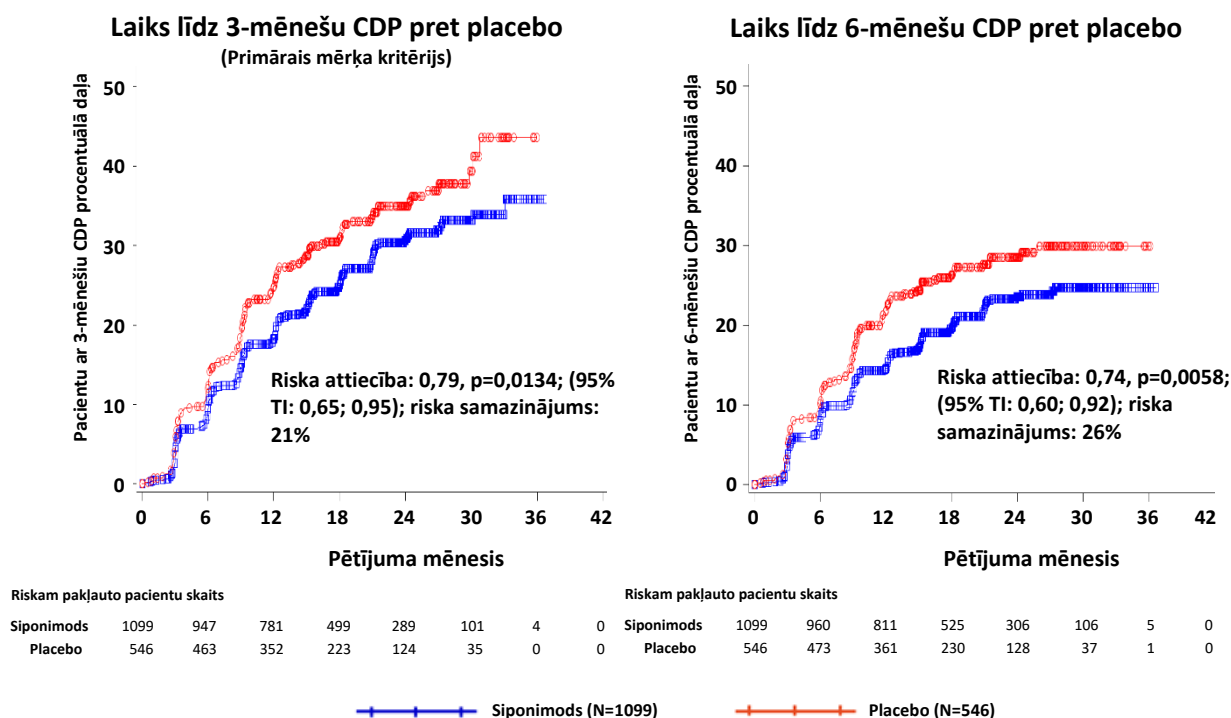
Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz 3-mēnešu apstiprinātai invaliditātes progresēšanai (*confirmed disability progression*, CDP), kas noteikta kā pieaugums EDSS par vismaz 1 punktu salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni (0,5 punktu pieaugums pacientiem ar sākotnējo EDSS 5,5 punkti vai vairāk), kas saglabājās 3 mēnešus. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz 3-mēnešu apstiprinātam pasliktinājumam par vismaz par 20% 25 pēdu noieta attāluma laika testā (*timed 25-foot walk test*, T25W), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, un izmaiņas T2 bojājumu apjomā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Papildu sekundārie mērķa kritēriji ietvēra laiku līdz 6-mēnešu CDP, smadzeņu tilpuma izmaiņas procentos un slimības iekaisuma aktivitātes rādītājus (ikgadējo recidīvu biežums, MRI bojājumi). Izmaiņas kognitīvajā apstrādes ātrumā simbolu ciparu modalitātes testa rezultātā bija izpētes mērķa kritērijs

Pētījuma ilgums atsevišķiem pacientiem bija mainīgs (mediānais pētījuma ilgums bija 21 mēnesis, diapazons no 1 dienas līdz 37 mēnešiem).

Pētījums ietvēra 1 651 pacienta randomizāciju saņemt vai nu 2 mg siponimodu (N=1 105), vai placebo (N=546); pētījumu pabeidza 82% pacientu, kas ārstēti ar siponimodu, un 78% ar placebo ārstēto pacientu. Mediānais vecums bija 49 gadi, mediānais slimības ilgums bija 16 gadi un mediānais sākotnējais EDSS rādītājs bija 6,0 punkti. 64% pacientu nebija recidīvu 2 gadu laikā pirms dalības uzsākšanas pētījumā un 76% pacientu nebija gadolīniju (Gd) uzkrājošu bojājumu sākotnējā stāvokļa MRI. 78% pacientu iepriekš saņēmuši ārstēšanu MS.

Laiks līdz 3-mēnešu un 6-mēnešu CDP sākumam bija ievērojami vēlāks siponimoda gadījumā, ar 3-mēnešu CDP riska samazināšanos par 21%, salīdzinot ar placebo (riska attiecība [hazard ratio, HR] 0,79, p=0,0134) un 6-mēnešu CDP riska samazināšanos par 26%, salīdzinot ar placebo (HR 0,74, p=0,0058).

1 attēls. Pacienti ar 3- un 6-mēnešu CDP, pamatojoties uz EDSS Kaplana-Meijera līknēm (pilnas analīzes kopa, pētījums A2304)



3. tabula. Pētījuma A2304 klīniskie un MRI rezultāti

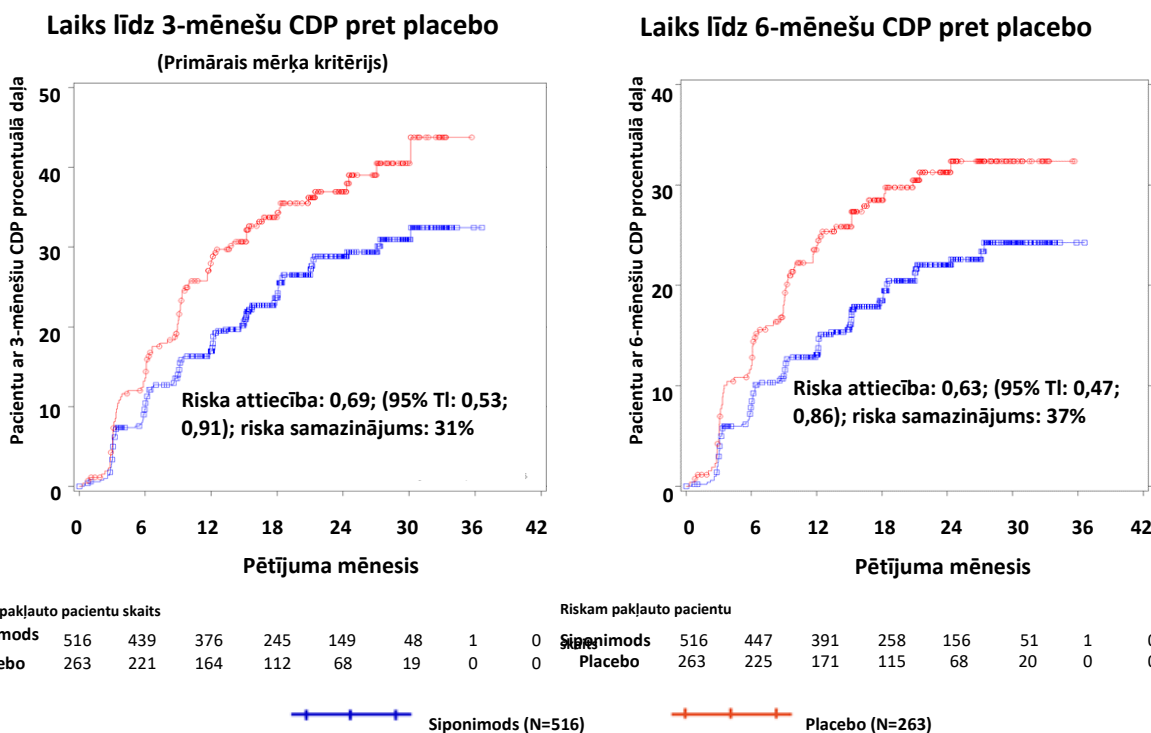
Mērķa kritēriji	A2304 (EXPAND)	
	Siponimods 2 mg (n=1 099)	Placebo (n=546)
Klīniskie mērķa kritēriji		
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs: Pacientu daļa ar 3 mēnešu pierādītu invaliditātes progresēšanu (primārais mērķa kritērijs)	26,3%	31,7%
Riska samazinājums ¹	21% (p=0,0134)	
Pacientu daļa ar 3 mēnešu pierādītu 20% pieaugumu 25 pēdu noieta attāluma laikā	39,7%	41,4%
Riska samazinājums ¹	6% (p=0,4398)	
Pacientu daļa ar 6 mēnešu pierādītu invaliditātes progresēšanu	19,9%	25,5%
Riska samazinājums ¹	26% [(p=0,0058)] ⁶	
Ikgadējo recidīvu biežums (<i>Annualised relapse rate, ARR</i>)	0,071	0,152
Biežuma samazinājums ²	55% [(p=0,0001)] ⁶	
MRI mērķa kritēriji		
T2 bojājuma tilpuma (mm ³) izmaiņas no sākotnējā stāvokļa ³	+184 mm ³	+879 mm ³
T2 bojājuma tilpuma atšķirība	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
Procentuālās smadzeņu tilpuma izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni (95% TI) ³	-0,497%	-0,649%
Procentuālu smadzeņu tilpuma izmaiņu starpība	0,152% [(p=0,0002)] ⁶	
Gd uzkrājošu T1 bojājumu vidējais kumulatīvais skaits (95% TI) ⁴	0,081	0,596
Biežuma samazinājums	86% [(p=0,0001)] ⁶	
Pacientu daļa ar 4 punktu pasliktināšanos simbolu ciparu modalitātes testā ⁵	16,0%	20,9%
Riska samazinājums ¹	25% [(p=0,0163)] ⁶	
¹ No Koxa modeļa laikam līdz progresēšanai. ² No modeļa atkārtotiem notikumiem. ³ Vidējais 12. mēnesī un 24. mēnesī. ⁴ Līdz 24. mēnesim. ⁵ Apstiprināts pēc 6 mēnešiem. ⁶ [Nominālā p-vērtība mērķa kritērijiem, kas nav iekļauti hierarhiskajā pārbaudē un nav pielāgoti daudzveidībai.] ⁷ Neapstiprinoša p vērtība; hierarhiskā testēšanas procedūra tika izbeigta pirms mērķa kritērija sasniegšanas.		

Pētījuma rezultāti parādīja mainīgu, bet pastāvīgu riska samazināšanos laika periodā līdz 3- un 6-mēnešu CDP ar siponimodu, salīdzinot ar placebo, apakšgrupās, kas noteiktas, pamatojoties uz dzimumu, vecumu, pirms-pētījuma recidīvu aktivitāti, sākotnējā stāvokļa MRI slimības aktivitāti, slimības ilgumu un invaliditātes līmeni sākotnējā stāvoklī.

Pacientu apakšgrupā (n = 779) ar aktīvu slimību (definēti kā pacienti ar recidīvu 2 gadus pirms pētījuma un/vai Gd-pastiprinošu T1 bojājumu sākumā) sākotnējie raksturlielumi bija līdzīgi kopējai populācijai. Vecuma mediāna bija 47 gadi, slimības ilguma mediāna bija 15 gadi, un EDSS rādītājs mediāna sākuma stāvoklī bija 6,0.

Ar siponimodu ārstētiem pacientiem ar aktīvu slimību laiks līdz 3 un 6 mēnešu CDP sākumam bija ievērojami aizkavēts - par 31%, salīdzinot ar placebo (risika attiecība [HR] 0,69; 95% TI: 0,53; 0,91) un par 37%, salīdzinot ar placebo (HR 0,63; 95% TI: 0,47; 0,86). ARR (apstiprināti recidīvi) samazinājās par 46% (ARR attiecība 0,54; 95% TI: 0,39; 0,77), salīdzinot ar placebo. Gd-pastiprinošo T1 svērto bojājumu kumulatīvā skaita relatīvā samazināšanās 24 mēnešu laikā bija 85% (rādītāja attiecība 0,155; 95% TI: 0,104; 0,231), salīdzinot ar placebo. Atšķirības T2 bojājuma apjoma izmaiņās un smadzeņu tilpuma izmaiņas procentos (vidēji 12. un 24. mēnesī), salīdzinot ar placebo, bija attiecīgi -1 163 mm³ (95% TI: -1 484; -843 mm³) un 0,141% (95% TI: 0,020; 0,261%).

2. attēls. Pacienti ar 3- un 6-mēnešu CDP, pamatojoties uz EDSS Kaplana-Meijera līknēm – apakšgrupa ar aktīvu SPMS (pilnas analīzes kopa, pētījums A2304)



Pacientu apakšgrupā (n = 827) bez slimības aktivitātes pazīmēm un simptomiem (definēti kā pacienti bez recidīva 2 gadus pirms pētījuma un bez Gd-pastiprinošiem T1 bojājumiem sākotnējā stāvoklī) ietekme uz 3 mēnešu un 6 mēnešu CDP bija mazs (risika samazinājums bija attiecīgi par 7% un 13%).

Pētījuma A2304 (EXPAND) *post-hoc* analīze liecināja, ka siponimods aizkavēja progresēšanu līdz EDSS ≥7,0 (saglabājās līdz pētījuma beigām, t.i., laiks līdz ratiņkrēslam), kā rezultātā risks pazeminājās par 38% (Koksa modeļa HR 0,62; 95% TI: 0,41; 0,92). Kaplana-Meijera aprēķinātais pacientu procentuālais īpatsvars, kuri 24. mēnesī progresēja līdz EDSS ≥7,0, bija 6,97% siponimoda grupā un 8,72% placebo grupā. Pacientu apakšgrupā ar aktīvu SPMS riska pazemināšanās bija 51% (HR 0,49; 95% TI: 0,27; 0,90), un Kaplana-Meijera aprēķinātie rezultāti 24. mēnesī bija 6,51% siponimoda grupā un 8,69% placebo grupā. Tā kā šiem rezultātiem bija pētniecisks raksturs, tie jāinterpretē piesardzīgi.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt siponimoda pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās multiplās sklerozes ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Laiks (T_{max}), lai sasniegtu maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}) pēc vairākkārtējas iekšķīgas siponimoda lietošanas, ir aptuveni 4 stundas (diapazons: no 2 līdz 12 stundām). Siponimoda uzsūkšanās ir plaša ($\geq 70\%$, pamatojoties uz urīnā izdalīto radioaktivitātes daudzumu un metabolītu daudzumu izkārņījumos, kas ekstrapolēti līdz bezgalībai). Siponimoda absolūtā orālā biopieejamība ir aptuveni 84%. Lietojot siponimodu 2 mg vienu reizi dienā 10 dienu laikā, 10. dienā novērota vidējā C_{max} 30,4 ng/ml un vidējā AUC_{tau} 558 st*ng/ml. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc aptuveni 6 dienām, vairākkārtēji lietojot siponimodu vienu reizi dienā.

Neskatoties uz T_{max} kavēšanos līdz 8 stundām pēc vienas devas, pārtikas uzņemšana neietekmēja siponimoda sistēmisko iedarbību (C_{max} un AUC), tādēļ siponimodu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Siponimods tiek izplatīts ķermeņa audos ar mērenu vidējo izklijes tilpumu 124 litri. Cilvēku plazmā konstatētā siponimoda daļa ir 68%. Siponimods viegli šķērso asins-smadzeņu barjeru. Veseliem cilvēkiem un pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem siponimoda saistīšanās ar olbaltumvielām ir $>99,9\%$.

Biotransformācija

Siponimodu plaši metabolizē galvenokārt citohroms P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) un mazākā mērā citohroms P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%).

Nav paredzams, ka galveno metabolītu M3 un M17 farmakoloģiskā aktivitāte ietekmēs klīnisko iedarbību un siponimoda drošumu cilvēkiem.

In vitro pētījumi parādīja, ka siponimodam un tā galvenajiem sistēmiskajiem metabolītiem M3 un M17 nav klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbības potenciāla, lietojot terapeitisko devu 2 mg vienu reizi dienā visiem pētītajiem CYP enzīmiem un transportētājiem, un tiem nav nepieciešama klīniska izpēte.

CYP2C9 ir polimorfs, un genotips ietekmē abu oksidatīvo metabolisma ceļu fracionēto ieguldījumu vispārējā eliminācijā. PBPK modelēšana norāda uz atšķirīgu CYP2C9 genotipa atkarīgu CYP3A4 ceļu inhibīciju un indukciju. Samazinoties CYP2C9 metabolisma aktivitātei attiecīgajos genotipos, ir sagaidāma lielāka CYP3A4 ietekme uz siponimoda iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

MS pacientiem šķietamais sistēmiskais klīrens (CL/F) ir 3,11 l/st. Siponimoda šķietamais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30 stundas.

Siponimods tiek izvadīts no sistēmiskās asinsrites galvenokārt metabolisma un sekojošas biliāras/fekālās ekskrecijas ceļā. Neizmainīts siponimods nav konstatēts urīnā.

Linearitāte

Siponimoda koncentrācija palielinās šķietami proporcionāli devai pēc vairākkārtējas siponimoda devu no 0,3 mg līdz 20 mg vienu reizi dienā lietošanas.

Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc aptuveni 6 dienām, lietojot vienu reizi dienā, un līdzsvara koncentrācija ir aptuveni 2 līdz 3 reizes lielāka nekā pēc sākotnējās devas. Deva tiek tīrēta uz augšu, lai sasniegtu klīniski terapeitisku 2 mg siponimoda devu pēc 6 dienām, un, lai sasniegtu līdzsvara koncentrāciju plazmā, ir nepieciešamas 4 papildu dienas.

Raksturlielumi specifiskās pacientu grupās vai īpašās populācijās

CYP2C9 genotips

CYP2C9 genotips ietekmē siponimoda CL/F. Divas populācijas farmakokinētiskās analīzes liecināja, ka indivīdi ar CYP2C9 *1*1 un *1*2 ir plaši metabolizētāji, pacienti ar *2*2 un *1*3 ir vidēji metabolizētāji un indivīdi ar *2*3 un *3*3 ir vāji metabolizētāji. Salīdzinot ar CYP2C9*1*1 pacientiem, indivīdiem ar CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 un *3*3 genotipiem ir attiecīgi par 20%, 35-38%, 45-48% un 74% mazākas CL/F vērtības. Tādēļ CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 un *3*3 pacientiem siponimoda iedarbība ir attiecīgi par aptuveni 25%, 61%, 91% un 284% lielāka, salīdzinot ar *1*1 pacientiem (skatīt 4. tabulu) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ir arī citi retāk sastopami CYP2C9 polimorfismi. Šādiem cilvēkiem siponimoda farmakokinētika nav vērtēta. Daži polimorfismi, piemēram, * 5, * 6, * 8 un * 11, ir saistīti ar enzīmu funkcijas samazināšanos vai zudumu. Tiek lēsts, ka CYP2C9 * 5, * 6, * 8 un * 11 alēļu kopējais biežums ir aptuveni 10% afrikāņu izcelsmes populācijās, 2% latīņamerikāņu/spāņu un <0,4% eiropēdās un aziātu rases pārstāvjiem.

4. tabula. CYP2C9 genotipa ietekme uz siponimoda CL/F un sistēmisko iedarbību

CYP2C9 genotips	Biežums eiropēdās rases pārstāvjiem	Aprēķinātais CL/F (l/st)	CYP2C9*1*1 CL/F %	Iedarbības palielināšanās % pret CYP2C9*1*1
Plaši metabolizētāji				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Vidēji metabolizētāji				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Vāji metabolizētāji				
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

Gados vecāki pacienti

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti liecina, ka gados vecākiem pacientiem (vecumā no 65 gadiem) devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskos pētījumos nepiedalījās pacienti, kas vecāki par 61 gadu. Siponimodu jālieto ar piesardzību gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas rezultāti liecina, ka deva nav jāpielāgo atkarībā no dzimuma.

Rase/etniskā piederība

Vienreizējas devas farmakokinētiskie parametri neatšķīrās japāņu izcelsmes un eiropēdās rases veselīgiem indivīdiem, norādot uz etniskās piederības ietekmes trūkumu uz siponimoda farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem siponimoda devas pielāgošana nav nepieciešama. Vidējais siponimoda eliminācijas pusperiods un C_{max} (kopējā un nesaistītā) bija salīdzināmi pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un veselīgiem cilvēkiem. Kopējā un nesaistītā AUC bija tikai nedaudz palielināta (par 23% līdz 33%), salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem. Nieru slimības beigu stadijas vai hemodialīzes ietekme uz siponimoda farmakokinētiku nav pētīta. Sakarā ar augsto siponimoda saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām (>99,9%) nav sagaidāms, ka hemodialīze mainīs kopējo un nesaistīto siponimoda koncentrāciju, un, pamatojoties uz šiem apsvērumiem, devas pielāgošana nav paredzama.

Aknu darbības traucējumi

Siponimodu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem siponimoda devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nesaistītā siponimoda farmakokinētikas AUC ir par 15% un 50% augstāka, salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem 0,25 mg vienas devas pētījumā. Aknu darbības traucējumu gadījumā siponimoda vidējais eliminācijas pusperiods nemainās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pelēm, žurkām un pērtiķiem siponimods ievērojami ietekmēja limfoido sistēmu (limfopēnija, limfoido audu atrofija un samazināta antivielu reakcija), kas atbilst tā primārajai farmakoloģiskajai aktivitātei uz S1P1 receptoriem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas ierobežojoša toksicitāte dzīvnieku sugām bija nefrotoksicitāte pelēm, ķermeņa masas attīstība žurkām un nelabvēlīga iedarbība uz CNS un kuņģa-zarnu traktu pērtiķiem. Galvenie toksicitātes mērķa orgāni grauzējiem bija plaušas, aknas, vairogdziedzeris, nieres un dzemde/maksts. Pērtiķiem tika papildus novērota ietekme uz muskuļiem un ādu. Šīs toksiskās izpausmes attīstījās pie vairāk nekā 30 reizes lielāka siponimoda sistēmiskā līmeņa nekā uz AUC balstītā iedarbība cilvēkiem, lietojot uzturošo devu 2 mg/dienā.

Siponimods neuzrādīja fototoksisku vai atkarības potenciālu un nebija genotoksisks *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumos siponimods izraisīja limfomu, hemangiomu un hemangiosarkomu pelēm, savukārt žurku tēviņiem tika noteikta folikulāra adenoma un vairogdziedzera karcinoma. Šīs onkoloģiskās atrades tika uzskatītas par specifiskām pelēm vai saistītas ar metabolisku aknu pielāgošanos īpaši jutīgām žurku sugām, ar apšaubāmu nozīmi cilvēkiem.

Fertilitāte un reproduktīvā toksicitāte

Siponimodam nebija ietekmes uz vīriešu un sieviešu auglību žurkām līdz visaugstākajai pārbaudītajai devai, kas ir aptuveni 19 reizes lielāka par drošuma rezervi, pamatojoties uz sistēmisko iedarbību cilvēkam (AUC), lietojot dienas devu 2 mg.

Ir zināms, ka siponimoda iedarbības receptors (sfinosīna-1-fosfāta receptors) ir iesaistīts asinsvadu veidošanās embriogēzes laikā.

Embrija un augļa attīstības pētījumos, kas veikti ar žurkām un trušiem, siponimods izraisīja embriotoksisku iedarbību bez toksiskas iedarbības uz māti. Abām sugām pieauga prenatāla mirstība. Kamēr žurkām tika novērots lielāks augļu skaits ar ārējām, skeleta un viscerālām malformācijām (piemēram, aukslēju šķeltne, atslēgas kaula formas izmaiņas, kardiomegālija un tūska), trušu augļiem galvenokārt novērotas viscerālas un skeleta variācijas.

Prenatālās un pēcdzemdību attīstības pētījumā žurkām bija novērots palielināts mirušo (nedzīvi dzimušo vai atrastu mirušo pirms 4 pēcdzemdību dienas) un mazuļu malformācijām (vīriešu kārtas mazuļi ar uroģenitālām malformācijām un/vai samazinātu anogēnītālu attālumu; abu dzimumu mazuļu skaits ar tūsku, pietūkušu mīkstu galvaskausu vai saliektām pakalķājām) skaits.

Iedarbības līmeņi (AUC) pie attiecīgiem NOAEL (*no observed adverse effects level*- līmenis, pie kura nav novērotas nevēlamās blakusparādības) embrija un augļa (žurkām un trušiem) un prenatālai/pēcdzemdību (žurkām) attīstībai bija zemāki par cilvēka sistēmisko iedarbību (AUC), lietojot dienas devu 2 mg, līdz ar to drošuma rezerve nepastāv.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Glicerīna dibehenāts
Bezūdens koloidāls silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Talks
Sojas lecitīns
Ksantāna sveķi

Mayzent 1 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Glicerīna dibehenāts
Bezūdens koloidāls silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Talks
Sojas lecitīns
Ksantāna sveķi

Mayzent 2 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons
Glicerīna dibehenāts
Bezūdens koloidāls silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Talks
Sojas lecitīns
Ksantāna sveķi

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes

Titrēšanas iepakojumi ar 12 apvalkotām tabletēm PA/al/PVH/al blisterī aploksnē.
Iepakojumi ar 84 vai 120 apvalkotām tabletēm PA/al/PVH/al blisteros.

Mayzent 1 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi ar 28 vai 98 apvalkotām tabletēm PA/al/PVH/al blisteros.

Mayzent 2 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi ar 14, 28 vai 98 apvalkotām tabletēm PA/al/PVH/al blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes

EU/1/19/1414/001

EU/1/19/1414/002

EU/1/19/1414/004

Mayzent 1 mg apvalkotās tabletes

EU/1/19/1414/007

EU/1/19/1414/008

Mayzent 2 mg apvalkotās tabletes

EU/1/19/1414/003

EU/1/19/1414/005

EU/1/19/1414/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2020. gada 13. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Mayzent palaišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi (VKI) par izglītības programmas saturu un formātu, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas kārtību un citus programmas aspektus.

RAĪ nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgots Mayzent, visiem ārstiem, kuri plāno izrakstīt Mayzent, tiek nodrošināts atjaunināts Ārstu izglītības komplekts, kurā ietilpst:

- zāļu apraksts,
- ārsta kontrolsaraksts, kas jāņem vērā pirms Mayzent izrakstīšanas,
- pacienta/aprūpētāja vadlīnijas, kas jāizsniedz visiem pacientiem;
- grūtniecības atgādinājuma kartīte sievietēm reproduktīvā vecumā.

Ārsta kontrolsaraksts:

Ārsta kontrolsarakstā jāiekļauj šādi galvenie punkti:

- Iespējama ilgtermiņa ietekme uz drošumu vājiem CYP2C9 metabolizētājiem:
 - Pirms ārstēšanas uzsākšanas veiciet CYP2C9 genotipēšanu, lai noteiktu siponimoda uzturošo devu. Analīzes veikšanai nepieciešams DNS paraugs, ko iegūst no asinīm vai siekalām (vaigu iztriepes). Analīze nosaka divas CYP2C9 varianta alēles: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) un CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Abi ir viena nukleotīda polimorfismi. Šo genotipēšanu var veikt, izmantojot Sangera sekvenēšanas metodi vai uz PQR balstītu metodes. Lūgums sīkāku informāciju meklēt vietējā laboratorijā.
 - Nenožīmējiet siponimodu pacientiem, kuri ir homozigoti pēc CYP2C9*3*3 genotipa.
 - Piemērojiet 1 mg uzturošo devu pacientiem ar CYP2C9*2*3 vai *1*3 genotipiem.
- Bradikārijas (ieskaitot vadīšanas traucējumus) ārstēšanas uzsākšanas laikā:
 - Uzsāciet ārstēšanu ar titrēšanas iepakojumu, kas paredzēts 5 dienām. Uzsāciet ārstēšanu ar 0,25 mg 1. dienā, un to palielina līdz uzturošajai devai 2 mg vai 1 mg 6. dienā, atkarībā no CYP2C9 metabolizētāja tipa.
 - Ja titrēšanas deva ir izlaista vienu dienu pirmo 6 ārstēšanas dienu laikā, ārstēšanas jāatsāk ar jaunu titrēšanas iepakojumu.
 - Ja uzturošo devu pārtrauc uz 4 vai vairāk dienas devām, ārstēšana jāatsāk ar jaunu titrēšanas iepakojumu.
 - Uzraudzības prasības ārstēšanas uzsākšanas laikā:
Pirms ārstēšanas uzsākšanas:
 - Pirms pirmās siponimoda devas novērtējiet vitālos rādītājus un veiciet EKG pacientiem ar sinusa bradikāriju (sirdsdarbības frekvenci [SF] <55 sitieniem minūtē), pirmās vai otrās pakāpes [Mobitz I tips] AV blokādi anamnēzē vai miokarda infarktu vai sirds mazspēju (pacienti ar NYHA I un II klasi) anamnēzē.*Līdz 6 stundām pēc pirmās devas:*
 - Novērojiet pacientus ar sinusa bradikāriju (sirdsdarbības frekvenci <55 sitieniem minūtē), pirmās vai otrās pakāpes [Mobitz I tips] AV blokādi anamnēzē vai miokarda infarktu vai sirds mazspēju (pacienti ar NYHA I un II klasi) anamnēzē 6 stundas pēc pirmās siponimoda devas uz bradikārijas pazīmēm un simptomiem, un 6 stundu novērošanas perioda beigās veiciet EKG.
 - Ja nepieciešams, siponimoda izraisīto sirdsdarbības ātruma samazināšanos var mainīt ar parenterālām atropīna vai izoprenalīna devām.

Pagarināta novērošana (>6 stundas pēc pirmās devas):

- Ja pēc 6 stundu novērošanas pēc pirmās devas sirdsdarbības ātrums ir zemākais, pagariniet sirdsdarbības frekvences kontroli vismaz vēl par 2 stundām un līdz brīdim, kad sirdsdarbība atkal paātrinās.
- Pagariniet sirdsdarbības frekvences novērošanu vismaz uz nakti medicīnas iestādē un līdz brīdim, kad izzūd atrade pacientiem, kuriem nepieciešama farmakoloģiska iejaukšanās ārstēšanas uzsākšanas/atsākšanas laikā. Pēc otrās siponimoda devas atkārtojiet novērošanu kā pēc pirmās devas.
- Jāuzsāk atbilstoša terapija un novērošana jāturpina, līdz simptomi/atrade ir izzudusi, ja tiek novēroti šādi notikumi:
 - a. Jebkurā laikā attīstījusies jauna trešās pakāpes AV blokāde.
 - b. Ja pēc 6 stundām EKG vēro: Jaunu otrās vai augstākas pakāpes AV blokādi, vai QTc intervāls ≥ 500 ms.

Ja nepieciešama farmakoloģiska ārstēšana, jāturpina novērošana visu nakti un jāatkārto 6 stundu novērošana pēc otrās devas.

• Mayzent ir kontraindicēts:

- Pacientiem, kuriem iepriekšējo 6 mēnešu laikā bija miokarda infarkts, nestabila stenokardija, insults/tranzitora išēmiska lēkme (TIL), dekompensēta sirds mazspēja (kurai nepieciešama ārstēšana stacionārā) vai Ņujorkas Sirds asociācija (NYHA) III/IV klases sirds mazspēja.
- Pacientiem ar otrās pakāpes Mobitz II tipa atrioventrikulāro (AV) blokādi anamnēzē, trešās pakāpes AV blokādi, sinoatriālo sirds blokādi vai sinusa vājuma sindromu, ja viņiem nav implantēts elektrokardiostimulators.

• Mayzent neiesaka lietot:

- Pacientiem ar zemāk minētajiem stāvokļiem. Šiem pacientiem siponimoda terapiju var apsvērt vienīgi, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku, un jābūt kardiologa konsultācijai, lai lemtu par atbilstošu novērošanu. Ir ieteicama novērošanas pagarināšana vismaz uz vienu nakti.
 - QTc pagarināšanās >500 ms,
 - smaga neārstēta miega apnoja,
 - simptomātiska bradikardija anamnēzē,
 - atkārtotas sinkopes anamnēzē,
 - nekontrolēta hipertensija.
 - Vienlaikus ārstēšana ar Ia klases (piemēram, hinidīns, prokaīnamīds) vai III klases antiaritmiskām zālēm, kalcija kanāla blokatoriem (piemēram, verapamils, diltiazēms) un citām zālēm (piemēram, ivabradīns vai digoksīns), kas samazina sirdsdarbības ātrumu.

- Infekciju, ieskaitot *varicella zoster*, reaktivācija, citu vīrusinfekciju, PML un citu retu oportūnistisku infekciju reaktivācija:
 - Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar siponimodu, ir paaugstināts infekciju, tai skaitā nopietnu infekciju, risks.
 - Pirms ārstēšanas uzsākšanas jābūt pieejamai nesen veiktai pilnai asins ainai (PAA) (t.i., veikta pēdējo 6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējas terapijas pārtraukšanas). PAA novērtējumi ieteicami 3 līdz 4 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk vismaz reizi gadā, kā arī infekciju pazīmju gadījumā. Ja absolūtais limfocītu skaits ir $<0,2 \times 10^9/l$, tad deva jāsamazina līdz 1 mg, jo klīniskajos pētījumos siponimoda deva tika samazināta pacientiem ar absolūto limfocītu skaitu $<0,2 \times 10^9/l$. Ja pacientam, kurš jau saņem 1 mg siponimoda, ir apstiprināts absolūtais limfocītu skaits $<0,2 \times 10^9/l$, siponimoda terapija jāpārtrauc, līdz līmenis sasniedz $0,6 \times 10^9/l$, kad var apsvērt siponimoda lietošanas atsākšanu.
 - Pacientiem, kuriem anamnēzē nav ārsta apstiprināta vējbaku saslimšanas gadījuma, vai nav dokumentēts pilns vakcinācijas kurss pret *varicella zoster* vīrusu (VZV), jānosaka antivielas pret VZV pirms siponimoda uzsākšanas. Ja testa rezultāts ir negatīvs, vakcinācija ir ieteicama, un ārstēšana ar siponimodu jāatliek uz 1 mēnesi, lai vakcinācija panāktu pilnīgu efektu.
 - Siponimods ir kontrindicēts pacientiem ar imūndeficīta sindromu.
 - Siponimods ir kontrindicēts pacientiem ar progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju anamnēzē vai kriptokoku meningītu.
 - Neuzsāciet siponimoda lietošanu pacientiem ar smagu aktīvu infekciju, kamēr infekcija nav izārstēta.
 - Jāievēro piesardzība, ja nozīmējat vienlaikus saņemt pretvēža, imūnmodulējošu vai imūnsupresīvu terapiju (ieskaitot kortikosteroīdus), jo pastāv aditīvas iedarbības uz imūnsistēmu risks.
 - Pacientiem jānorāda, ka pēc ārstēšanas uzsākšanas ar siponimodu un tās laikā, nekavējoties jāziņo par infekcijas pazīmēm un simptomiem ārstējošam ārstam.
 - Rūpīgi uzraugiet pacientus, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi ārstēšanās ar siponimodu laikā un pēc tās:
 - Pacientiem ar simptomiem un pazīmēm, kas atbilst encefalītam, meningītam vai meningoencefalītam, jāveic tūlītēja diagnostiskā novērtēšana; ārstēšana ar siponimodu jāpārtrauc līdz diagnozes izslēgšanai; diagnozes gadījumā jāuzsāk atbilstoša infekcijas ārstēšana.
 - Lietojot siponimodu, jebkurā ārstēšanas laikā ir radušies herpes vīrusa infekcijas gadījumi (tostarp meningīta vai meningoencefalīta gadījumi, ko izraisa *varicella zoster* vīrusi).
 - Ziņots par kriptokoku meningīta (KM) gadījumiem, lietojot siponimodu.
 - Par progresējošas multifokālas encefalopātijas gadījumiem (PML) ziņots, lietojot S1P receptoru modulatorus, tajā skaitā siponimodu un citas multiplās sklerozes zāles. Ārstiem jābūt modriem attiecībā uz klīniskajiem simptomiem vai MRI atradēm, kas norāda uz PML. Ja pastāv aizdomas par PML, ārstēšana ar siponimodu jāpārtrauc, līdz PML ir izslēgts. Ja ir apstiprināta PML, ārstēšana ar siponimodu ir jāpārtrauc.
- Makulas tūska:
 - Pirms terapijas uzsākšanas jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana, kā arī jāturpina atkārtotas izmeklēšanas ārstēšanas laikā pacientiem ar cukura diabētu, uveītu anamnēzē vai zināmu/esošu tīklenes slimību.
 - Ieteicams veikt oftalmoloģisko izmeklēšanu 3-4 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas ar siponimodu.
 - Informējiet pacientu, ka nepieciešams ziņot par redzes traucējumiem jebkurā brīdī ārstēšanas laikā ar siponimodu.
 - Nesāciet siponimoda terapiju pacientiem ar makulas tūsku līdz tās izzušanai.

- Reproduktīvā toksicitāte:
 - Siponimods ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju. Informējiet sievietes par iespējamu nopietnu risku auglim, ja siponimodu lieto grūtniecības laikā vai ja grūtniecība iestājas tā lietošanas laikā.
 - Pirms terapijas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā ir jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam.
 - Sievietes reproduktīvā vecumā pirms terapijas uzsākšanas un regulāri pēc tam jākonsultē par siponimoda izraisītiem nopietniem riskiem auglim, ko veic izmantojot pacienta grūtniecības atgādinājuma kartīti.
 - Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar siponimodu laikā un vismaz 10 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.
 - Siponimoda lietošana jāpārtrauc vismaz 10 dienas pirms tiek plānota grūtniecība. Pārtraucot siponimoda lietošanu grūtniecības plānošanai, jāapsver iespējamā slimības aktivitātes atjaunošanās.
 - Konsultējiet pacientu neparedzētas grūtniecības gadījumā.
 - Ja sievietei ārstēšanas laikā ar siponimodu iestājas grūtniecība, ārstēšana jāpārtrauc. Grūtnieces jāinformē par iespējamu nopietnu risku auglim un jāveic ultrasonogrāfijas izmeklējumi.
 - Ja ārstēšanas laikā vai 10 dienu laikā pēc ārstēšanas ar siponimodu pārtraukšanas iestājas grūtniecība, lūdzu, ziņojiet par to Novartis, zvanot uz [ievietot vietējo numuru] vai apmeklējot [ievietot URL], neatkarīgi no novērotajiem nelabvēlīgajiem iznākumiem.
 - Novartis ir izveidojis grūtniecības intensīvas uzraudzības (PRIM) programmu, kas ir reģistrs, kura pamatā ir pastiprināti novērošanas pasākumi, lai ievāktu informāciju par grūtniecību pacientēm, kuras saņēma siponimodu tieši pirms grūtniecības vai tās laikā, un rezultātiem zīdaiņiem 12 mēnešus pēc dzemdībām.
- Citi atgādinājumi:
 - Pirms sākat ārstēšanu ar siponimodu, veiciet aknu funkcijas testus. Ja ārstēšanas laikā ar siponimodu rodas simptomi, kas norāda uz aknu disfunkciju, lūdziet pārbaudīt aknu enzīmu līmeni. Pārtrauciet ārstēšanu, ja tiek apstiprināts būtisks aknu bojājums. Siponimods ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C* klase).
 - Ārstējot ar siponimodu, esiet vērīgs attiecībā uz ļaundabīgiem ādas audzējiem. Veiciet ādas pārbaudi ārstēšanas sākumā un pēc tam ik pēc 6 līdz 12 mēnešiem, ņemot vērā klīnisko novērtējumu. Jāveic rūpīgas ādas pārbaudes, ārstējot ilgāku laiku. Pacienti jābrīdina par jānosūta pie dermatologa, ja konstatē aizdomīgus ādas bojājumus. Pacienti jābrīdina par izvairīšanos no saules staru iedarbības bez aizsarglīdzekļu lietošanas. Šiem pacientiem nevajadzētu vienlaikus lietot fototerapiju ar UV-B starojumu vai PUVA fotoķīmijterapiju. Siponimods ir kontrindicēts pacientiem ar aktīviem ļaundabīgiem audzējiem.
 - Ja pacientam rodas kādi negaidīti neiroloģiski vai psihiski simptomi/pazīmes vai strauji pasliktinās neiroloģiskais stāvoklis, nekavējoties jāplāno pilnīga fiziskā un neiroloģiskā izmeklēšana un jāapsver MRA.
 - Jāievēro piesardzība gados vecākiem pacientiem ar vairākām blakusslimībām vai progresējošu slimību/invaliditāti (sakarā ar iespējamu paaugstinātu risku, piemēram, infekcijām, bradīaritmijas gadījumiem ārstēšanas uzsākšanas laikā).
 - Ja siponimoda lietošana tiek pārtraukta, jāapsver augsta slimības aktivitātes atkārtšanās iespēja.
 - Pacientus jānodrošina ar Pacienta/aprūpētāja vadlīnijām un sievietes reproduktīvā vecumā ar Grūtniecības atgādinājuma kartīti.
 - Iepazīstieties ar Mayzent zāļu aprakstu.

Pacienta/aprūpētāja vadlīnijas:

Pacienta/aprūpētāja vadlīnijās jāiekļauj šādi galvenie punkti:

- Kas ir Mayzent un kā tas darbojas.
- Kas ir multiplā skleroze.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem rūpīgi jāizlasa lietošanas instrukcija un jā saglabā lietošanas instrukcija gadījumā, ja nepieciešams to pārlasīt terapijas laikā.
- Nevēlamu blakusparādību ziņošanas nozīmīgums.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas tiks ņemts DNS paraugs, ko iegūs no asinīm vai siekalām (vaigu iztriepe), lai noteiktu CYP2C9 genotipu, lai palīdzētu noteikt atbilstošu siponimoda devu. Dažos gadījumos pacients nedrīkstēs saņemt ārstēšanu ar siponimodu specifiska CYP2C9 genotipa dēļ.
- Pacientam jāveic vakcinācija pret vējbakām 4 nedēļas pirms siponimoda terapijas uzsākšanas, ja pacients nav aizsargāts no vīrusa.
- Siponimodu neiesaka lietot pacientiem ar sirds slimībām vai tiem, kuri vienlaikus lieto zāles, par kurām ir zināms, ka tās samazina sirdsdarbības ātrumu. Pacientiem jāinformē visi ārsti, kas viņus konsultē, ka viņi saņem ārstēšanu ar siponimodu.
- Pacientiem ar noteiktiem sirdsdarbības traucējumiem pirms ārstēšanas ar siponimodu būs nepieciešama EKG. Nepieciešamība novēroties (ieskaitot EKG uzraudzību) klīnikā 6 stundas pēc pirmās siponimoda devas 1. dienā, ja pacientam ir sirds slimība. Informācija, ka novērošanu var būt nepieciešams pagarināt pa nakti, ja pacientam pirmo 6 stundu laikā parādās simptomi.
- Pacientiem nekavējoties jāziņo par simptomiem, kas norāda uz zemu sirdsdarbības ātrumu (piemēram, reiboni, vertigo, sliktu dūšu vai sirdsklauvēm) pēc pirmās siponimoda devas un titrēšanas laikā.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientam jānodrošina nesena pilnīga asins analīze. 3 līdz 4 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk vismaz reizi gadā, kā arī infekciju pazīmju gadījumā ieteicams izvērtēt PAA.
- Ārstēšanas laikā un līdz vienam mēnesim pēc ārstēšanas ar siponimodu nekavējoties jāziņo ārstam par infekcijas pazīmēm un simptomiem, tostarp šādiem:
 - galvassāpes apvienojumā ar kakla stīvumu, jutība pret gaismu, drudzis, gripai līdzīgi simptomi, slikta dūša, izsitumi, jostas roze un/vai apjukums vai krampji (lēkmes) (var būt vīrusu un/vai sēnīšu infekcijas izraisīta meningīta un/vai encefalīta simptomi).
 - tādiem simptomiem kā vājums, redzes izmaiņas vai jauni MS simptomi/MS simptomu pasliktināšanās (var būt progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas [PML] simptomi)
- Pacientiem nekavējoties jāziņo ārstam par visiem redzes traucējumiem ārstēšanas laikā un līdz vienam mēnesim pēc siponimoda terapijas pārtraukšanas.
- Nepieciešamība piezvanīt ārstam, ja deva tiek izlaista pirmajās 6 ārstēšanas dienās vai 4 vai vairāk dienas pēc kārtas pēc ārstēšanas uzsākšanas ar siponimodu. Ārstēšana jāatsāk ar jaunu titrēšanas iepakojumu.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic aknu funkcijas testi un jāatkārto, ja ir simptomi, kas norāda uz aknu disfunkciju.
- Pacientiem jāziņo ārstiem par visiem neparedzētiem neiroloģiskiem vai psihiskiem simptomiem/pazīmēm (piemēram, pēkšņu smagu galvassāpju sākumu, apjukumu, krampjiem un redzes izmaiņām) vai strauju neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanos.
- Sievietes reproduktīvā vecumā siponimoda iespējamā teratogēnā riska dēļ:
 - Pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri pēc tam ārsts informēs par nopietnu siponimoda radītu risku auglim un par kontrindikācijām grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepcijas līdzekli, izmantojot grūtniecības atgādinājuma kartīti.
 - Pirms siponimoda lietošanas jābūt negatīvam grūtniecības testam, kas jāatkārto ar piemērotiem intervāliem.
 - Lieto efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā un vismaz 10 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, lai izvairītos no grūtniecības iespējamā kaitējuma vēl nedzimušam bērnam riska dēļ.
 - Ārstēšanas laikā un 10 dienu laikā pēc ārstēšanas ar siponimodu pārtraukšanas nekavējoties ziņo ārstam, kurš izraksta zāles.

- Pacienti jāinformē par ādas ļaundabīgu audzēju risku un nepieciešamību pārbaudīt ādu ārstēšanās sākumā un turpmāk ārstēšanas laikā ar siponimodu. Pacienti jābrīdina par izvairīšanos no saules staru iedarbību bez aizsarglīdzekļu lietošanas. Pacientiem arī nevajadzētu vienlaikus lietot fototerapiju ar UV-B starojumu vai PUVA fotoķīmijterapiju. Pacientiem nekavējoties jāinformē ārsts, ja viņi pamana ādas mezgliņus (piemēram, spīdīgus, perlamutra mezgliņus), plankumus vai vaļējas brūces, kas nav sadzijušas dažu nedēļu laikā. Ādas vēža simptomi var būt patoloģiska ādas audu (piemēram, neparastu dzimumzīmju) augšana vai izmaiņas, laika gaitā mainoties krāsai, formai vai izmēram.
- Pēc ārstēšanas ar Mayzent pārtraukšanas pacientiem nekavējoties jāziņo ārstam, ja slimības simptomi pasliktinās (piemēram, vājums vai redzes izmaiņas) vai, ja viņi ievēro jebkādas jaunus simptomus.
- Ārsta, kas izrakstījis siponimodu, kontaktinformācija.

Grūtniecības atgādinājuma kartīte sievietēm reproduktīvā vecumā:

Īpašajā grūtniecības atgādinājuma kartītē jāiekļauj šādi galvenie punkti:

- Siponimods ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju.
- Pirms terapijas uzsākšanas un regulāri pēc tam ārsts nodrošinās konsultāciju par siponimoda izraisītu iespējamu teratogēnu risku auglim un nepieciešamām darbībām šī riska mazināšanai.
- Ārsts pacientus informēs par efektīvas kontracepcijas nepieciešamību ārstēšanas laikā un 10 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārstam jāveic grūtniecības tests un jāpārbauda testa negatīvi rezultāti. Tas ir jāatkārto ar piemērotiem intervāliem.
- Pacientiem ārstēšanās laikā ar siponimodu jālieto efektīva kontracepcijas metode.
- Sievietēm ārstēšanās laikā nedrīkst iestāties grūtniecība. Ja sievietei iestājas grūtniecība vai viņa vēlas, lai iestātos grūtniecība, siponimoda lietošana jāpārtrauc. Efektīva kontracepcija jāturpina vismaz 10 dienas pēc ārstēšanās ar siponimodu pārtraukšanas.
- Ārsti sniegs konsultācijas grūtniecības gadījumā un veiks jebkuras grūtniecības iznākuma novērtēšanu.
- Pacientiem nekavējoties jāinformē ārsts, ja pēc ārstēšanās pārtraukšanas ar siponimodu, pastiprinās multiplā skleroze.
- Sievietes, kuras grūtniecības laikā pakļautas siponimoda iedarbībai, tiek mudinātas pievienoties programmai par iedarbību grūtniecības laikā (*Pregnancy outcomes Intensive Monitoring - PRIM*), kas uzrauga grūtniecības iznākumu.
- Ja ārstēšanas laikā vai 10 dienu laikā pēc ārstēšanas ar siponimodu pārtraukšanas iestājas grūtniecība, par to nekavējoties jāziņo ārstam vai Novartis, zvanot uz [ievietot vietējo numuru] vai apmeklējot [ievietot URL], neatkarīgi no novērotajiem nevēlamajiem iznākumiem.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes
siponimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 0,25 mg siponimoda (fumārskābes veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un sojas leciīnu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Titrēšanas iepakojums
12 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

Titrēšanas iepakojums pa 12 apvalkotajām tabletēm
120 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Mayzent 0,25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ IEKŠĒJĀ IEPAKOJUMA

APLOKSNE, KAS SATUR BLISTERI (titrēšanas iepakojums ar 12 apvalkotajām tabletēm pa 0,25 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes
siponimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 0,25 mg siponimoda (fumārskābes veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un sojas lecitīnu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Titrēšanas iepakojums
12 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lietojiet tableti(-es) katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Uzsākšana

Diena 1

Diena 2

Diena 3

Diena 4

Diena 5

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novartis Europharm Limited

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1414/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI (iepakojumi ar 84 un 120 apvalkotajām tabletēm pa 0,25 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes
siponimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mayzent 1 mg apvalkotās tabletes
siponimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 1 mg siponimoda (fumārskābes veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un sojas leciīnu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

28 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Mayzent 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mayzent 1 mg apvalkotās tabletes
siponimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmd.
Otrd.
Trešd.
Ceturtd.
Piektd.
Sestd.
Svētd.
Pirmd.
Otrd.
Trešd.
Ceturtd.
Piektd.
Sestd.
Svētd.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mayzent 2 mg apvalkotās tabletes
siponimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 2 mg siponimoda (fumārskābes veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un sojas leciīnu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

28 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Mayzent 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mayzent 2 mg apvalkotās tabletes
siponimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmd.
Otrd.
Trešd.
Ceturtd.
Piektd.
Sestd.
Svētd.
Pirmd.
Otrd.
Trešd.
Ceturtd.
Piektd.
Sestd.
Svētd.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes Mayzent 1 mg apvalkotās tabletes Mayzent 2 mg apvalkotās tabletes *siponimodum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Mayzent un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Mayzent lietošanas
3. Kā lietot Mayzent
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Mayzent
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Mayzent un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Mayzent

Mayzent satur aktīvo vielu siponimodu. Siponimods pieder zāļu grupai, ko sauc par sfingozīna-1 fosfāta (S1P) receptoru modulatoriem.

Kādam nolūkam Mayzent lieto

Mayzent lieto sekundāri progresējošas multiplās sklerozes (SPMS) ar aktīvu slimību ārstēšanai pieaugušajiem. SPMS aktīva slimība ir, ja joprojām ir recidīvi vai MRA (magnētiskās rezonanses attēlveide) rezultātos redzamas iekaisuma pazīmes.

Kā Mayzent darbojas

Mayzent palīdz aizsargāt centrālo nervu sistēmu (CNS) no organisma imūnsistēmas uzbrukumiem. Šī iedarbība rodas:

- samazinot dažu veidu leikocītu (limfocītu) spēju brīvi pārvietoties organismā, un
- neļaujot šīm šūnām nonākt galvas un muguras smadzenēs.

Tas mazina SPMS izraisīto nervu bojājumu, un Mayzent palīdz palēnināt slimības aktivitātes sekas (kā invaliditātes palielināšanos, smadzeņu bojājumus un recidīvus).

2. Kas Jums jāzina pirms Mayzent lietošanas

Nelietojiet Mayzent šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret siponimodu, zemesriekstiem, soju vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir imūndeficīta sindroms;
- ja Jums iepriekš ir bijusi progresējoša multifokāla leikoencefalopātija vai kriptokoku meningīts;
- ja Jums ir aktīvs vēzis;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja pēdējo 6 mēnešu laikā Jums ir bijusi sirdslēkme, nestabila stenokardija, insults vai noteiktu veidu sirds mazspēja;
- ja Jums ir noteikta veida neregulāras vai patoloģiska sirdsdarbība (aritmija) un Jums nav ievietots elektrokardiostimulators;
- ja asins analīzes parāda, ka Jūsu organisms nevar pietiekami labi pārstrādāt šīs zāles, Jums nevajadzētu tās lietot (skatīt „Asins analīzes pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā” zemāk);
- ja esat grūtniece vai Jums varētu iestāties grūtniecība un Jūs nelietojat efektīvu kontracepciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Mayzent lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir infekcija vai Jūsu imūnsistēma nedarbojas pareizi (piemēram, slimības vai imūnsistēmu nomācošu zāļu dēļ; skatīt arī „Citas zāles un Mayzent”);
- ja Jums nekad nav bijušas vējbakas un Jūs neesat vakcinēts pret tām. Jums var būt lielāks komplikāciju risks, ja ārstēšanas laikā ar Mayzent saslimsiet ar vējbakām. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts var vēlēties Jūs vakcinēt pret vējbakām.
- ja Jūs plānojat vakcinēties. Ārsts sniegs Jums padomu (skatīt „Citas zāles un Mayzent”);
- ja Jums ir bijuši vai pašlaik ir redzes traucējumi (īpaši stāvoklis, ko sauc par makulas tūsku), acs iekaisums vai infekcija (uveīts); Jūsu ārsts var vēlēties nosūtīt Jūs uz acu izmeklēšanu pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā. Mayzent var izraisīt makulas (acs laukuma, kas ļauj izšķirt formas, krāsas un detaļas) pietūkumu, ko sauc par makulas tūsku. Jūsu risks saslimt ar makulas tūsku ir lielāks, ja Jums agrāk ir bijusi makulas tūska vai ja Jums kādreiz ir bijis uveīts (acs iekaisums).
- ja Jums ir cukura diabēts. Lielāks makulas tūskas attīstības risks ir pacientiem ar diabētu (skatīt iepriekš).
- ja Jums kādreiz ir bijis kāds no šiem stāvokļiem (pat ja tie Jums tiek ārstēti): smaga sirds slimība, neregulāra vai patoloģiska sirdsdarbība (aritmija), insults vai cita slimība, kas saistīta ar smadzeņu asinsvadiem, lēna sirdsdarbība, ģībonis, sirds ritma traucējumi (uz kuriem norāda patoloģiska EKG);
- ja Jums ir smagi elpošanas traucējumi miega laikā (miega apnoja);
- ja Jums ir augsts asinsspiediens, kas nav kontrolēts ar zālēm. Ārstēšanas laikā Jums būs regulāri jāmēra asinsspiediens;
- ja Jums kādreiz ir bijuši aknu darbības traucējumi. Pirms Mayzent nozīmēšanas ārsts var vēlēties veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu funkciju;
- ja Jums varētu iestāties grūtniecība, jo siponimods var kaitēt nedzimušam bērnam, ja to lieto grūtniecības laikā. Pirms sākat ārstēšanu, Jūsu ārsts izskaidros risku un lūgs Jums veikt grūtniecības testu, lai pārliecinātos, ka neesat stāvoklī. Ārstēšanas laikā un līdz 10 dienām pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcija (skatīt „Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”).

Ja kāds no šiem gadījumiem attiecas uz Jums, pastāstiet par to savam ārstam **pirms** Mayzent lietošanas.

Mayzent lietošanas laikā pievērsiet uzmanību

Ja Jums parādās kāds no turpmāk minētajiem stāvokļiem Mayzent lietošanas laikā, **nekavējoties pastāstiet ārstam**, jo tas var būt nopietns:

- ja Jums ir infekcija. Mayzent pazemina leikocītu skaitu Jūsu asinīs. Leikocīti cīnās pret infekcijām, tāpēc Mayzent lietošanas laikā (un 3 līdz 4 nedēļas pēc lietošanas pārtraukšanas) Jums vieglāk var rasties infekcija. Infekcijas var būt nopietnas un, iespējams, pat dzīvību apdraudošas.
- ja Jūs domājat, ka multiplā skleroze (MS) pasliktinās vai novērojat jaunus vai neparastus simptomus. Reta smadzeņu infekcija, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML), var izraisīt SPMS līdzīgus simptomus. Tie var rasties pacientiem, kas lieto tādas zāles kā Mayzent un citas zāles, ko lieto MS ārstēšanai.
- ja Jums ir drudzis, ir sajūta, ka esat saslimis ar gripu, vai ir galvassāpes kopā ar stīvu kaklu, paaugstinātu jutību pret gaismu, sliktu dūšu vai apjukumu. Tie var būt sēnīšu infekcijas izraisīta meningīta un/vai encefalīta (piemēram, kriptokoku meningīta) simptomi.
- ja Jums ir redzes izmaiņas, piemēram, ja redzes centrs kļūst miglains vai tajā parādās ēnas, redzes centrā ir akls plankums, vai ja Jums ir grūtības atšķirt krāsas vai sīkas detaļas. Tie var būt makulas tūskas simptomi. Makulas tūskas agrīnā stadijā Jums var nebūt simptomu, un tā var izraisīt tādas pašas redzes simptomus kā MS paasinājums (optisks neirīts). Jūsu ārsts var vēlēties, lai Jūs veiktu oftalmoloģisku pārbaudi acīm 3 vai 4 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas un, iespējams, atkārtotu to arī vēlāk. Ja ir apstiprināta makulas tūska, Jūsu ārsts var ieteikt Jums pārtraukt ārstēšanu ar Mayzent.
- ja Jums ir tādi simptomi kā pēkšņas stipras galvassāpes, apjukums, krampji un redzes izmaiņas. Tie var būt stāvokļa, ko sauc par atgriezenisku mugurējās encefalopātijas sindromu (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), simptomi.
- ja Jums ir tādi simptomi kā neizskaidrojama sliktā dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, ādas vai acu baltumu dzeltena krāsa vai neparasti tumšs urīns. Tie var būt aknu darbības traucējumu simptomi.
- ja pamanāt ādas mezgliņus (piemēram, spīdīgus perlamutra mezgliņus), plankumus vai vaļējas brūces, kas nesadzīst nedēļu laikā.

Lēna sirdsdarbība (bradikardija) un neregulāra sirdsdarbība

Pirmajās ārstēšanas dienās Mayzent var izraisīt sirdsdarbības palēnināšanos (bradikardiju). Jums var nebūt simptomu vai arī Jums var būt reibonis vai nogurums. Mayzent var izraisīt arī neregulāru sirdsdarbību ārstēšanas sākumā. Ja kaut kas norāda, ka Jums var būt lielāks šo blakusparādību attīstības risks, ārsts var nolemt rūpīgāk uzraudzīt Jūs ārstēšanas sākumā, nosūtīt Jūs pie sirds speciālista (kardiologa) vai izvēlēties nenozīmēt Jums Mayzent.

Analīzes pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā

Ātrums, kādā šīs zāles sadalās (metabolizējas) organismā, atšķiras katram pacientam, tāpēc dažādiem cilvēkiem nepieciešamas atšķirīgas devas. Pirms sākat ārstēšanu, ārsts veiks asins vai siekalu analīzes, lai noteiktu, kura deva nepieciešama Jums. Retos gadījumos analīžu rezultāts var norādīt, ka Jums nevajadzētu lietot Mayzent.

• Asins aina

Mayzent terapijas vēlamais efekts ir leikocītu skaita samazināšanās asinīs. Tas parasti normalizējas 3–4 nedēļu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ja Jums jāveic asins analīzes, pastāstiet ārstam, ka lietojat Mayzent. Pretējā gadījumā ārsts var nesaprast analīžu rezultātus, un noteiktu veidu asins analīzēm ārstam var būt nepieciešams ņemt vairāk asiņu nekā parasti.

Pirms sākat lietot Mayzent, ārsts pārlicināsies, vai Jūsu asinīs ir pietiekami daudz leikocītu, un, iespējams, vēlēšies regulāri atkārtot pārbaudi. Ja Jums nav pietiekami daudz leikocītu, ārsts var pārtraukt Mayzent lietošanu vai samazināt devu.

Pirms ārstēšanas uzsākšana Jūsu asinis pārbaudīs, lai noteiktu, cik laba ir Jūsu aknu darbība.

Ādas audzējs

Ir ziņots par ļaundabīgiem ādas audzējiem MS pacientiem, kuri ārstēti ar Mayzent. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja pamanāt ādas mezgliņus (piemēram, spīdīgus perlamutra mezgliņus), plankumus vai vaļējas brūces, kas nesadzīst nedēļu laikā. Ādas audzēja simptomi var būt patoloģiska ādas audu (piemēram, neparastu dzimumzīmju) augšana vai izmaiņas, laika gaitā mainoties krāsai, formai vai izmēram. Pirms sākat lietot Mayzent, jāveic ādas pārbaude, lai pārbaudītu, vai Jums nav ādas mezgliņu. Ārstēšanas laikā ar Mayzent ārsts veiks arī regulāras ādas pārbaudes. Ja radīsies problēmas ar ādu, ārsts var nosūtīt Jūs pie dermatologa, kurš pēc konsultācijas var nolemt, ka ir svarīgi Jūs pārbaudīt regulāri.

Saules iedarbība un aizsardzība pret sauli

Mayzent vājina Jūsu imūnsistēmu. Tas var palielināt ādas vēža attīstības risku. Jums jāierobežo saules un UV iedarbība:

- valkājot piemērotu nosedzošu apģērbu;
- regulāri lietojot saules aizsargkrēmu ar augstas pakāpes UV filtru.

MS pasliktināšanās pēc ārstēšanas ar Mayzent pārtraukšanas

Nepārtrauciet lietot Mayzent un nemainiet devu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja domājat, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Mayzent Jūsu MS pasliktinās (skatīt „Ja pārtraucat lietot Mayzent” 3. punktā).

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Par Mayzent lietošanu gados vecākiem pacientiem pieredzes nav. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, jo tās nav pētītas šajā vecumā grupā.

Citas zāles un Mayzent

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Obligāti pastāstiet savam ārstam, ja lietojat vai saņemat kādas no nosauktajām zālēm vai ārstēšanas veidiem:

- zāles neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai, piemēram, amiodaronu, prokainamīdu, hinidīnu vai sotalolu. Ārsts var izlemt nenozīmēt Jums Mayzent, jo tas var pastiprināt ietekmi uz neregulāru sirdsdarbību.
- zāles, kas palēnina sirdsdarbības ātrumu, piemēram, diltiazēmu vai verapamilu (tie pieder zāļu grupai, ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem), digoksīnu vai ivabradīnu. Jūsu ārsts var nosūtīt Jūs pie sirds speciālista, jo, iespējams, būs nepieciešams mainīt Jūsu zāles, jo Mayzent arī var palēnināt Jūsu sirdsdarbību pirmajās lietošanas dienās. Ja lietojat bēta blokatoru, piemēram, atenololu vai propranololu, Jūsu ārsts var lūgt Jūs uz laiku pārtraukt bēta blokatoru lietošanu, līdz esat sasniedzis pilnu Mayzent dienas devu.
- zāles, kas ietekmē imūnsistēmu, piemēram, ķīmijterapiju, imūnsupresantus vai citas zāles MS ārstēšanai. Jūsu ārsts var lūgt pārtraukt šo zāļu lietošanu, lai izvairītos no pastiprinātas ietekmes uz imūnsistēmu.
- vakcīnas. Ja Jums ir nepieciešams vakcinēties, konsultējieties ar savu ārstu pirms tam. Mayzent lietošanas laikā un līdz 4 mēnešiem pēc tā lietošanas pārtraukšanas Jūs nedrīkstat saņemt noteiktu veidu vakcīnas (tādas, ko sauc par dzīvām novājinātām vakcīnām), jo tās var ierosināt to pašu infekciju rašanos, kuras novēršanai tiek lietotas (skatīt 2. punktu).
- flukonazols un dažas citas zāles var palielināt Mayzent līmeni noteiktu pacientu asinīs, un tās nav ieteicams lietot kombinācijā ar Mayzent. Jūsu ārsts Jums to ieteiks.
- karbamazepīns un dažas citas zāles var pazemināt Mayzent līmeni asinīs un tādēļ var traucēt tā pareizu darbību. Jūsu ārsts Jūs par to informēs.
- modafinils un dažas citas zāles var pazemināt Mayzent līmeni asinīs noteiktiem pacientiem un tādēļ var traucēt tā pareizu darbību. Jūsu ārsts pateiks, vai tas attiecas uz Jums.
- fototerapiju ar UV starojumu vai PUVA fotokīmijterapiju. UV terapija Mayzent lietošanas laikā var palielināt ādas vēža attīstības risku.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet Mayzent grūtniecības laikā, ja plānojat grūtniecību vai esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, un Jūs nelietojat efektīvu kontracepciju. Ja Mayzent lieto grūtniecības laikā, pastāv kaitējuma risks nedzimušam bērnam. Ja esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, ārsts informēs Jūs par šo risku pirms Mayzent lietošanas uzsākšanas un lūgs Jums veikt grūtniecības testu, lai pārlicinātos, ka neesat stāvoklī. Jums jālieto efektīva kontracepcija Mayzent lietošanas laikā un vismaz 10 dienas pēc tā lietošanas pārtraukšanas, lai izvairītos no grūtniecības. Jautājiet savam ārstam par drošām kontracepcijas metodēm.

Ja Jums iestājas grūtniecība Mayzent lietošanas laikā, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam. Ārsts izlems pārtraukt ārstēšanu (skatīt „Ja pārtraucat lietot Mayzent” 3. punktā). Tiks veikta specializēta pirmsdzemdību novērošana.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr lietojat Mayzent. Mayzent var nonākt mātes pienā, un pastāv nopietnu blakusparādību risks bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūsu ārsts pateiks, vai Jūsu slimība ļauj droši vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nav sagaidāms, ka Mayzent ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja lietojat pastāvīgu ārstēšanas devu. Ārstēšanas sākumā dažkārt var būt reibonis. Tādēļ Jums nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus pirmajā ārstēšanas ar Mayzent uzsākšanas dienā.

Mayzent satur laktozi un sojas lecīnu

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstu vai soju, nelietojiet šīs zāles.

3. Kā lietot Mayzent

Ārstēšanu ar Mayzent uzraudzīs ārsts, kuram ir pieredze MS ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Cik daudz Mayzent lietot

Ārstēšanas uzsākšana

Jums iedos titrēšanas iepakojumu, lietojot kuru, Jūsu deva pakāpeniski pieaugs 5 dienu laikā. Sekojiet norādījumiem uz iepakojuma (skatīt arī tabulu „Titrēšanas iepakojums”).

Titrēšanas fāzes mērķis ir samazināt ar sirdi saistītu blakusparādību rašanās risku ārstēšanas sākumā. Jūsu ārsts var izlemīt rūpīgi uzraudzīt Jūs ārstēšanas sākumā, ja pastāv risks, ka Jūsu sirdsdarbība kļūs lēnāka vai neregulāra.

Titrēšanas iepakojums

Diena	Deva	Mayzent 0,25 mg tablešu skaits, kas jālieto
1. diena	0,25 mg	1 tablete
2. diena	0,25 mg	1 tablete
3. diena	0,5 mg	2 tabletes
4. diena	0,75 mg	3 tabletes
5. diena	1,25 mg	5 tabletes

6. dienā Jūs pāriesiet uz Jūsu pastāvīgo ārstēšanas devu.

Pirmajās 6 ārstēšanas dienās ieteicams lietot tabletes no rīta kopā ar ēdienu vai bez tā.

Ārstēšanas deva

Ieteicamā deva ir 2 mg vienu reizi dienā (viena 2 mg Mayzent tablete) kopā ar ēdienu vai bez tā.

Jūsu ārsts var Jums ieteikt lietot tikai 1 mg vienu reizi dienā (viena 1 mg Mayzent tablete vai četras 0,25 mg Mayzent tabletes), ja asins analīze, kas veikta pirms ārstēšanas sākuma, uzrādīja, ka Jūsu organisms lēni pārstrādā Mayzent (skatīt „Analīzes pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā”). Ja tas attiecas uz Jums, ņemiet vērā, ka lietot piecas 0,25 mg tabletes titrēšanas perioda 5. dienā kā norādīts iepriekš Jums tomēr ir droši.

Mayzent ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Lietojiet tableti, uzdzerot ūdeni.

Ja esat lietojis Mayzent vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Mayzent tablešu vai ja kļūdaini lietojāt pirmo tableti no ārstēšanas devas iepakojuma, nevis no titrēšanas iepakojuma, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts var nolemt Jūs novērot.

Ja esat aizmirsis lietot Mayzent

Ja pirmo 6 ārstēšanas dienu laikā esat aizmirsis lietot devu vienā no dienām, pirms nākošās devas lietošanas sazinieties ar savu ārstu. Jūsu ārsts izrakstīs jaunu titrēšanas iepakojumu. Jums būs jāatsāk lietošana no 1. dienas.

Ja Jūs izlaižat devu, kad jau lietojat regulāru ārstēšanas devu (sākot no 7. dienas), lietojiet to, tiklīdz atceraties. Ja ir gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, izlaidiet aizmirsto devu un turpiniet, kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat aizmirsis lietot Mayzent 4 vai vairāk dienas pēc kārtas, pirms nākošās devas lietošanas sazinieties ar savu ārstu. Jūsu ārsts izrakstīs jaunu titrēšanas iepakojumu, un Jums būs jāatsāk lietošana no 1. dienas.

Ja pārtraucat lietot Mayzent

Nepārtrauciet Mayzent lietošanu un nemainiet devu pirms konsultācijas ar savu ārstu.

Mayzent būs Jūsu organismā līdz 10 dienām pēc tam, kad pārtrauksiet to lietot. Jūsu balto asins šūnu (limfocītu) skaits var palikt zems līdz 3-4 nedēļām pēc Mayzent lietošanas pārtraukšanas. Šajā lietošanas instrukcijā aprakstītās blakusparādības joprojām var rasties šajā periodā (skatīt „Iespējamās blakusparādības” 4. punktā).

Ja Jums ir jāatsāk Mayzent lietošana vēlāk par 4 dienām pēc ārstēšanas pārtraukšanas, ārsts Jums izrakstīs jaunu titrēšanas iepakojumu, un Jums būs jāatsāk lietošana no 1. dienas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja domājat, ka pēc Mayzent lietošanas pārtraukšanas Jūsu MS pasliktinās.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- izsitumi ar maziem ar šķidrumu pildītiem pūslīšiem, kas parādās uz apsārtušas ādas (vīrusu infekcijas, ko sauc par *herpes zoster*, simptomi; tie var būt smagi),
- ļaundabīga ādas audzēja veids, ko sauc par bazālo šūnu karcinomu (BŠK), kas bieži izpaužas kā perlamutra mezgliņi, tomēr tam var būt arī citas formas,
- drudzis, iekaisis kakls un/vai čūlas mutē infekcijas dēļ (limfopēnija),
- konvulsijas, krampji,
- redzes traucējumi, piemēram, ēnas vai akli plankumi redzes centrā, redzes miglošanās, krāsu vai detaļu izšķiršanas traucējumi (makulas tūskas simptomi, kas ir pietūkums tīklenes makulas rajonā acs aizmugurē),
- neregulāra sirdsdarbība (atrioventrikulāra blokāde),
- lēna sirdsdarbība (bradikardija).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- ādas vēža veids, ko sauc par plakanšūnu karcinomu, kas var izpausties kā ciets sarkans mezgliņš, čūla ar krevēli vai jauna čūla uz esošas rētas.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- smadzeņu infekcija, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). PML simptomi var būt līdzīgi MS, piemēram, vājums vai redzes izmaiņas, atmiņas zudums, domāšanas traucējumi vai grūtības staigāt.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- kriptokoku infekcijas (sēnīšu infekcijas veids) vai vīrusu infekcijas (izraisa herpes vai *varicella zoster* vīruss), tostarp meningīts un/vai encefalīts ar tādiem simptomiem kā galvassāpes kopā ar kakla stīvumu, jutīgumu pret gaismu, sliktu dūšu vai apjukumu.

Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.**

Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ir uzskaitītas zemāk. Ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst smaga, **pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.**

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes,
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija), dažreiz ar tādiem simptomiem kā galvassāpes un reibonis,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- jaunas dzimumzīmes,
- reibonis,
- patvaļīga ķermeņa trīcēšana (tremors),
- caureja,
- slikta dūša,
- sāpes plaukstās vai pēdās,
- pietūkušas rokas, potītes, kājas vai pēdas (perifēra tūska),
- vājums (astēnija),
- plaušu funkcijas izmeklējumu rezultāti norāda uz samazinātu plaušu funkciju.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Mayzent

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes/blistera folijas pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai tam ir atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Mayzent satur

- Aktīvā viela ir siponimods.

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes

- Katra tablete satur 0,25 mg siponimoda (siponimoda fumārskābes veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: laktozes monohidrāts (skatīt „Mayzent satur laktozi un sojas lecitīnu” 2. punktā), mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, glicerīna dibehenāts, bezūdens koloidāls silīcija dioksīds.
Tabletes apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), talka, sojas lecitīns (skatīt „Mayzent satur laktozi un sojas lecitīnu” 2. punktā), ksantāna sveķi.

Mayzent 1 mg apvalkotās tabletes

- Katra tablete satur 1 mg siponimoda (siponimoda fumārskābes veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: laktozes monohidrāts (skatīt „Mayzent satur laktozi un sojas lecitīnu” 2. punktā), mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, glicerīna dibehenāts, bezūdens koloidāls silīcija dioksīds.
Tabletes apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), talka, sojas lecitīns (skatīt „Mayzent satur laktozi un sojas lecitīnu” 2. punktā), ksantāna sveķi.

Mayzent 2 mg apvalkotās tabletes

- Katra tablete satur 2 mg siponimoda (siponimoda fumārskābes veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: laktozes monohidrāts (skatīt „Mayzent satur laktozi un sojas lecitīnu” 2.punktā), mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, glicerīna dibehenāts, bezūdens koloidāls silīcija dioksīds.
Tabletes apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), talka, sojas lecitīns (skatīt „Mayzent satur laktozi un sojas lecitīnu” 2. punktā), ksantāna sveķi.

Mayzent ārējais izskats un iepakojums

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes ir gaiši sarkanas, apaļas apvalkotās tabletes ar uzņēmuma logotipu vienā pusē un „T” otrā pusē.

Mayzent 1 mg apvalkotās tabletes ir violeti baltas, apaļas apvalkotās tabletes ar uzņēmuma logotipu vienā pusē un „L” otrā pusē.

Mayzent 2 mg apvalkotās tabletes ir gaiši dzeltenas, apaļas apvalkotās tabletes ar uzņēmuma logotipu vienā pusē un „II” otrā pusē.

Mayzent 0,25 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas sekojošos iepakojumu izmēros:

- Titrēšanas iepakojums aploksnēs veidā ar 12 tabletēm, un
- Iepakojumi ar 84 vai 120 tabletēm

Mayzent 1 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas iepakojumos pa 28 vai 98 tabletēm.

Mayzent 2 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas iepakojumos pa 14, 28 vai 98 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>