

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φουμαρικό οξύ σιπονιμόδης ισοδύναμο με 0,25 mg σιπονιμόδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 59,1 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 0,092 mg λεκιθίνη σόγιας.

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φουμαρικό οξύ σιπονιμόδης ισοδύναμο με 2 mg σιπονιμόδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 57,3 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 0,092 mg λεκιθίνη σόγιας.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκίο ανοιχτού κόκκινου χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο, με λοξοτομημένα άκρα, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, διαμέτρου περίπου 6,1 mm με το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και το “T” στην άλλη πλευρά.

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκίο ανοιχτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο, με λοξοτομημένα άκρα, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, διαμέτρου περίπου 6,1 mm με το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και το “H” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Mayzent ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΔΠΠΣ) με ενεργή νόσο η οποία τεκμηριώνεται από υποτροπές ή με χαρακτηριστικά απεικόνισης που είναι ενδεικτικά της φλεγμονώδους δραστηριότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στην αντιμετώπιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να πραγματοποιούν γονοτυπικό προσδιορισμό για το CYP2C9 προκειμένου να προσδιοριστεί η κατηγορία μεταβολισμού του CYP2C9 στην οποία ανήκουν (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Η σιπονιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*3*3 (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Σε ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*2*3 ή *1*3, η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 1 mg λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα (τέσσερα δισκία των 0,25 mg) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης της σιπονιμόδης σε όλους τους άλλους ασθενείς με γονότυπο CYP2C9 είναι 2 mg.

Το Mayzent λαμβάνεται μία φορά την ημέρα.

Δοσολογία

Έναρξη θεραπείας

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με τη συσκευασία τιτλοποίησης που διαρκεί για 5 ημέρες. Η θεραπεία αρχίζει με 0,25 mg μία φορά την ημέρα τις ημέρες 1 και 2, και ακολουθούν δοσολογίες 0,5 mg μία φορά την ημέρα την ημέρα 3, 0,75 mg την ημέρα 4, και 1,25 mg την ημέρα 5, για να φτάσει ο ασθενής την συνταγογραφούμενη δόση συντήρησης της σιπονιμόδης που αρχίζει την ημέρα 6 (βλ. Πίνακα 1).

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ημερών της έναρξης της θεραπείας η συνιστώμενη ημερήσια δόση θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα το πρωί με ή χωρίς τροφή.

Πίνακας 1 Σχήμα τιτλοποίησης της δόσης έως τη δοσολογία συντήρησης

Τιτλοποίηση	Δόση τιτλοποίησης	Σχήμα τιτλοποίησης	Δόση
Ημέρα 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Ημέρα 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Ημέρα 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ
Ημέρα 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Ημέρα 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Ημέρα 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ

¹ Σε ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*2*3 ή *1*3, η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 1 mg λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα (4 x 0,25 mg) (βλ. παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 5.2). Επιπλέον έκθεση σε 0,25 mg την ημέρα 5 δεν θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενούς.

Δόση(εις) που έχει(ουν) παραληφθεί κατά την έναρξη της θεραπείας

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ημερών της θεραπείας, εάν παραληφθεί μία δόση τιτλοποίησης μιας ημέρας, η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει με μια νέα συσκευασία τιτλοποίησης.

Παράλειψη δόσης μετά την ημέρα 6

Εάν παραλειφθεί μία δόση, η συνταγογραφηθείσα δόση θα πρέπει να ληφθεί το επόμενο προγραμματισμένο διάστημα. Η επόμενη δόση δεν θα πρέπει να διπλασιαστεί.

Επανεναρξη της θεραπείας συντήρησης μετά από διακοπή της θεραπείας

Εάν η θεραπεία συντήρησης διακοπεί για 4 ή περισσότερες διαδοχικές ημερήσιες δόσεις, η σιπονιμόδη πρέπει να ξαναρχίσει με μια νέα συσκευασία τιτλοποίησης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η σιπονιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Οι κλινικές μελέτες περιελάμβαναν ασθενείς ηλικίας έως 61 ετών. Η σιπονιμόδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τις κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η σιπονιμόδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόλο που δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιπονιμόδης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Η σιπονιμόδη λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, ή στο φιστίκι, τη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας.
- Ιστορικό προϋούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας ή κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας.
- Ενεργές κακοήθειες.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh C).
- Ασθενείς που κατά τους προηγούμενους 6 μήνες παρουσίασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (η οποία χρήζει ενδονοσοκομειακής νοσηλείας), ή καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III/IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης (NYHA) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με ιστορικό κολποκοιλιακού αποκλεισμού (AV) Mobitz τύπου II δευτέρου βαθμού, τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό (AV), φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό ή σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, εφόσον δεν φέρουν βηματοδότη (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς ομόζυγοι για τον γονότυπο CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (πτωχός μεταβολισμός).
- Κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λοιμώξεις

Κίνδυνος λοιμώξεων

Η βασική φαρμακοδυναμική δράση της σιπονιμόδης είναι η δοσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 20-30% των αρχικών τιμών. Αυτό οφείλεται στην αναστρέψιμη συσσώρευση των λεμφοκυττάρων στους λεμφικούς ιστούς (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι επιδράσεις της σιπονιμόδης στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο πρόσφατο πλήρες αιμοδιάγραμμα (CBC) (δηλ. εντός των τελευταίων 6 μηνών ή μετά από τη διακοπή της προηγούμενης θεραπείας). Συνιστώνται επίσης περιοδικές μετρήσεις των CBC κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$, εάν επιβεβαιωθεί, θα πρέπει να οδηγήσει σε μείωση της δόσης σε 1 mg, επειδή στις κλινικές μελέτες η δόση της σιπονιμόδης μειώθηκε στους ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$. Επιβεβαιωμένος απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$ σε ασθενή που λαμβάνει ήδη σιπονιμόδη 1 mg θα πρέπει να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη μέχρι να επιτευχθεί επίπεδο $0,6 \times 10^9/l$ στο οποίο μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της σιπονιμόδης.

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει στους ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη μέχρι την υποχώρησή της. Επειδή οι παρατεταμένες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, όπως οι επιδράσεις στη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων, μπορεί να εμμείνουν για έως και 3 έως 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, η επαγρύπνηση για τη λοίμωξη θα πρέπει να συνεχίζεται σε όλο αυτό το διάστημα (βλέπε παράγραφο «Διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη» παρακάτω).

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναφέρουν τα συμπτώματα λοίμωξης αμέσως στον ιατρό τους. Σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με σιπονιμόδη εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή λοίμωξη.

Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (CM) με την σιπονιμόδη. Έχουν αναφερθεί περιστατικά κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας με έναν άλλο τροποποιητή του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 (S1P). Οι ασθενείς με συμπτώματα και σημεία που παραπέμπουν σε κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα θα πρέπει να υποβάλλονται σε άμεση διαγνωστική αξιολόγηση. Η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Εάν διαγνωστεί κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) με τη σιπονιμόδη στο πρόγραμμα ανάπτυξης. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί με έναν άλλο τροποποιητή του υποδοχέα της S1P. Οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για κλινικά συμπτώματα ή ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία (MRI) που μπορεί να είναι δηλωτικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML). Εάν υπάρχει υποψία για PML, η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλειστεί η PML.

Στο πρόγραμμα ανάπτυξης της σιπονιμόδης έχουν αναφερθεί περιστατικά ερπητικής ιογενούς λοίμωξης (συμπεριλαμβανομένου ενός περιστατικού επανενεργοποίησης της λοίμωξης από ιό ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα [VZV], η οποία οδήγησε σε μηνιγγίτιδα από ιό ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα) Οι ασθενείς χωρίς επιβεβαιωμένο από ιατρό ιστορικό ανεμευλογιάς ή χωρίς τεκμηρίωση πλήρους κύκλου εμβολιασμού κατά του VZV θα πρέπει να εξετάζονται για αντισώματα έναντι του VZV πριν από την έναρξη της σιπονιμόδης (βλέπε παράγραφο «Εμβολιασμός» παρακάτω).

Εμβολιασμός

Συνιστάται πλήρης κύκλος εμβολιασμού με εμβόλιο κατά της ανεμευλογιάς για τους αρνητικούς στο αντίσωμα ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη, μετά τον οποίο η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερεί για 1 μήνα προκειμένου να επιτραπεί η επίτευξη της πλήρους επίδρασης του εμβολιασμού (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων θα πρέπει να αποφεύγεται ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν σιπονιμόδη και για 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί εάν χορηγηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη. Συνιστάται η διακοπή της θεραπείας 1 εβδομάδα πριν από τον προγραμματισμένο εμβολιασμό και έως 4 εβδομάδες μετά. Όταν διακόπτεται η σιπονιμόδη για να γίνει εμβολιασμός, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα επανεμφάνισης της ενεργότητας της νόσου (βλ. παρακάτω παράγραφο «Διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη»).

Συγχορηγούμενη θεραπεία με αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών) θα πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή λόγω του κινδύνου πρόσθετων επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια μίας τέτοιας θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Οίδημα της ωχράς κηλίδας με ή χωρίς συμπτώματα όρασης αναφέρθηκε συχνότερα με την σιπονιμόδη (1,8%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (0,2%) στην κλινική μελέτη φάσης III (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των περιστατικών σημειώθηκαν εντός των πρώτων 3-4 μηνών της θεραπείας. Επομένως, συνιστάται οφθαλμολογική αξιολόγηση 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Καθώς περιστατικά οιδήματος της ωχράς κηλίδας έχουν επίσης σημειωθεί κατά τη διάρκεια πιο μακρόχρονης θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν διαταραχές της όρασης ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη και συνιστάται η αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας.

Η θεραπεία με σιπονιμόδη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας έως ότου αυτό αποδράμει.

Η σιπονιμόδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ραγοειδίτιδας ή υποκείμενης/συνυπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας λόγω της πιθανής αύξησης του κινδύνου οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται οι συγκεκριμένοι ασθενείς να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη προκειμένου να εντοπιστεί το οίδημα της ωχράς κηλίδας.

Η συνέχιση της θεραπείας με σιπονιμόδη σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται η διακοπή της σιπονιμόδης, αν ο ασθενής εμφανίσει οίδημα της ωχράς κηλίδας. Η απόφαση για επανέναρξη ή μη της θεραπείας με σιπονιμόδη μετά την αποδρομή θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους για τον κάθε ασθενή.

Βραδυαρρυθμία

Μείωση του καρδιακού ρυθμού

Η έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη έχει ως αποτέλεσμα την παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1), και επομένως κατά την έναρξη της θεραπείας εφαρμόζεται σχήμα τιτλοποίησης έως την επίτευξη της δόσης συντήρησης την ημέρα 6 (βλ. παράγραφο 4.2).

Μετά την πρώτη δόση τιτλοποίησης και σε διάστημα μίας ώρας αρχίζει να εμφανίζεται η μείωση του καρδιακού ρυθμού, η οποία μεγιστοποιείται την ημέρα 1 μέσα σε περίπου 3 έως 4 ώρες. Με τη συνέχιση της προς τα πάνω τιτλοποίησης, τις επόμενες ημέρες παρατηρούνται περαιτέρω μειώσεις στον καρδιακό ρυθμό, με τη μέγιστη μείωση από την ημέρα 1 (αρχική εκτίμηση) να παρατηρείται την ημέρα 5 έως 6. Η υψηλότερη ημερήσια μετα-δοσολογική μείωση της απόλυτης ωριαίας μέσης τιμής του καρδιακού ρυθμού παρατηρείται την ημέρα 1, με τον σφυγμό να μειώνεται κατά μέσο όρο 5 έως 6 παλμούς ανά λεπτό (bpm). Οι μετα-δοσολογικές μειώσεις κατά τις επόμενες ημέρες είναι μικρότερες. Με συνέχιση της χορήγησης, ο καρδιακός ρυθμός αρχίζει να αυξάνεται μετά την ημέρα 6 και φτάνει στα επίπεδα του εικονικού φαρμάκου εντός 10 ημερών από την έναρξη της θεραπείας.

Καρδιακοί ρυθμοί κάτω των 40 bpm παρατηρήθηκαν σπάνια. Οι ασθενείς που εμφάνισαν βραδυκαρδία ήταν γενικά ασυμπτωματικοί. Λίγοι ασθενείς παρουσίασαν ήπια έως μέτρια συμπτώματα που περιελάμβαναν ζάλη και μη-καρδιακό θωρακικό άλγος, τα οποία υποχώρησαν εντός 24 ωρών χωρίς παρέμβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν είναι απαραίτητο, η μείωση του καρδιακού ρυθμού που προκαλείται από τη σιπονιμόδη μπορεί να αναστραφεί με παρεντερική χορήγηση ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης.

Κολποκοιλιακή αγωγιμότητα

Η έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη έχει σχετιστεί με παροδική επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας που ακολουθεί παρόμοιο χρονικό μοτίβο με την παρατηρηθείσα μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της δόσης. Η επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας εκδηλώθηκε στις περισσότερες περιπτώσεις ως κολποκοιλιακός (ΚΚ) αποκλεισμός πρώτου βαθμού (παράταση του διαστήματος PR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα). Στις κλινικές μελέτες, κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου βαθμού, συνήθως Mobitz τύπου I (Wenckebach), έχει παρατηρηθεί σε λιγότερο από το 1,7% των ασθενών κατά τη στιγμή της έναρξης της θεραπείας. Οι διαταραχές της αγωγιμότητας ήταν τυπικά παροδικές, ασυμπτωματικές, απέδραμαν εντός 24 ωρών και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας.

Σύσταση έναρξης της θεραπείας σε ασθενείς με ορισμένες προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις

Ως προφυλακτικό μέτρο, οι ασθενείς με τις ακόλουθες καρδιακές παθήσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα 6 ωρών μετά την πρώτη δόση της σιπονιμόδης για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας (βλ. επίσης παράγραφο 4.3):

- φλεβοκομβική βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός <55 bpm),
- ιστορικό ΚΚ αποκλεισμού πρώτου- ή δευτέρου-βαθμού [Mobitz τύπου I],
- ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή
- ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (ασθενείς με τάξη NYHA I και III).

Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) πριν από τη χορήγηση της δόσης και στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης. Σε περίπτωση εμφάνισης μετα-δοσολογικής βραδυαρρυθμίας ή σχετιζόμενων με την αγωγιμότητα συμπτωμάτων ή εάν το μετα-δοσολογικό ΗΚΓ στις 6 ώρες εμφανίζει νεοεκδηλωθέντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή QTc \geq 500 msec, θα πρέπει να αρχίζει η κατάλληλη αγωγή και η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα/ευρήματα. Αν απαιτείται φαρμακολογική θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νύχτας και η βωρη παρακολούθηση πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά τη δεύτερη δόση.

Εξαιτίας του κινδύνου σοβαρών διαταραχών του καρδιακού ρυθμού ή σημαντικής βραδυκαρδίας, η σιπονιμόδη **δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται** σε ασθενείς με:

- ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας ή υποτροπιάζόντων συγκοπτικών επεισοδίων,
- μη ελεγχόμενη υπέρταση, ή
- σοβαρή μη θεραπευόμενη υπνική άπνοια.

Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερσκελίζουν τους πιθανούς κινδύνους και θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να προσδιοριστεί η καταλληλότερη στρατηγική παρακολούθησης.

Μια ενδελεχής μελέτη του διαστήματος QT έδειξε μη σημαντική άμεση επίδραση στην παράταση του διαστήματος QT και η σιπονιμόδη δεν συσχετίζεται με δυνατότητα αρρυθμογένεσης σχετιζόμενη με την παράταση του διαστήματος QT. Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο καρδιακό ρυθμό και έμμεση παράταση του διαστήματος QT κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης. Η σιπονιμόδη δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με σημαντική παράταση του διαστήματος QT (QTc >500 msec) ή σε ασθενείς υπό αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT. Εάν η θεραπεία με σιπονιμόδη εξετάζεται ως ενδεχόμενο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική παράταση του διαστήματος QT ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT με γνωστές αρρυθμογόνες ιδιότητες, θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να καθοριστεί η καταλληλότερη στρατηγική παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας.

Η σιπονιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρρυθμίες που απαιτούν θεραπεία με τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τάξης Ia και τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades des pointes) σε ασθενείς με βραδυκαρδία. Δεδομένου ότι η έναρξη της θεραπείας οδηγεί σε μειωμένο καρδιακό ρυθμό, η σιπονιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) ή άλλες ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. ιβαμπραδίνη ή διγοξίνη) καθώς αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν μελετήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν σιπονιμόδη σε κλινικές μελέτες. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των ουσιών κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας μπορεί να σχετίζεται με σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακό αποκλεισμό. Εξαιτίας της πιθανής πρόσθετης επίδρασης στον καρδιακό ρυθμό, η θεραπεία με σιπονιμόδη δεν θα πρέπει γενικά να αρχίζει σε ασθενείς που ακολουθούν ταυτόχρονα θεραπεία με αυτές τις ουσίες (βλ. παράγραφο 4.5). Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία με σιπονιμόδη πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο ταυτόχρονης θεραπείας με μία από τις παραπάνω ουσίες κατά την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη, θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου αναφορικά με την αλλαγή της θεραπείας σε ένα φαρμακευτικό προϊόν που δεν μειώνει τον καρδιακό ρυθμό ή για την κατάλληλη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας.

Οι βραδυαρρυθμικές επιδράσεις είναι εντονότερες όταν η σιπονιμόδη προστίθεται σε θεραπεία με βήτα-αποκλειστή. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση βήτα αποκλειστή, ο καρδιακός ρυθμός σε κατάσταση ηρεμίας θα πρέπει να εξετάζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν ο καρδιακός ρυθμός σε ηρεμία είναι >50 bpm υπό χρόνια θεραπεία με βήτα- αποκλειστή, η χορήγηση της σιπονιμόδης μπορεί να αρχίσει. Εάν ο καρδιακός ρυθμός σε κατάσταση ηρεμίας είναι ≤50 bpm, τότε η θεραπεία με βήτα-αποκλειστή θα πρέπει να διακοπεί μέχρι ο αρχικός καρδιακός ρυθμός να γίνει >50 bpm. Στη συνέχεια, μπορεί να αρχίσει η θεραπεία με σιπονιμόδη και η θεραπεία με τον βήτα αποκλειστή μπορεί να ξαναξεκινήσει αφού η σιπονιμόδη έχει τιτλοποιηθεί προς τα πάνω μέχρι τη δόση-στόχο συντήρησης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ηπατική λειτουργία

Τα πρόσφατα επίπεδα των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης (δηλ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) θα πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη.

Στην κλινική μελέτη φάσης III, παρατηρήθηκαν επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) τριπλάσια του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) στο 5,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με σιπονιμόδη 2 mg συγκριτικά με το 1,5% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες η θεραπεία διακοπτόταν εάν η αύξηση ξεπερνούσε τον τριπλασιασμό και ο ασθενής εμφάνιζε συμπτώματα σχετιζόμενα με την ηπατική λειτουργία ή εάν η αύξηση ξεπερνούσε τον πενταπλασιασμό. Στην μελέτη φάσης III, 1% όλων των διακοπών πληρούσε ένα από αυτά τα κριτήρια.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα δηλωτικά ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο των ηπατικών ενζύμων και η σιπονιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική βλάβη. Η επανέναρξη της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το αν έχει προσδιοριστεί ή όχι άλλο αίτιο ηπατικής βλάβης και από τα οφέλη της επανέναρξης της θεραπείας για τον ασθενή έναντι των κινδύνων επανεμφάνισης ηπατικής δυσλειτουργίας.

Παρόλο που δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων τιμών στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας όταν λαμβάνουν σιπονιμόδη, η χορήγηση της σιπονιμόδης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου.

Δερματικά νεοπλάσματα

Στη μελέτη A2304, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα ήταν το συχνότερο νεόπλασμα και αναφερόταν με παρόμοια επίπτωση στις ομάδες της σιπονιμόδης 2 mg (1,01%, 12 ασθενείς) και του εικονικού φαρμάκου (1,23%, 7 ασθενείς). Ωστόσο, έχουν αναφερθεί επιπλέον περιπτώσεις σε ασθενείς υπό θεραπεία με σιπονιμόδη με πιο μακρόχρονη έκθεση (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί και άλλες δερματικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος, σε ασθενείς υπό θεραπεία με σιπονιμόδη και σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με άλλο τροποποιητή του S1P.

Συνιστάται δερματολογική εξέταση για όλους τους ασθενείς κατά την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως ανά 6 έως 12 μήνες λαμβάνοντας υπόψη την κλινική αξιολόγηση. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να αναφέρουν άμεσα στον ιατρό τους οποιεσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο από την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία χωρίς προστασία. Οι ασθενείς αυτοί δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV-B ή φωτοχημειοθεραπεία-PUVA.

Μη αναμενόμενα νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα/σημεία

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) με έναν άλλο τροποποιητή του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 (S1P). Τέτοια συμβάντα δεν έχουν αναφερθεί με την σιπονιμόδη στο πρόγραμμα ανάπτυξης. Ωστόσο, σε περίπτωση που ένας ασθενής υπό θεραπεία με σιπονιμόδη αναπτύξει οποιαδήποτε μη αναμενόμενα νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα/σημεία (π.χ. γνωσιακές διαταραχές, συμπεριφορικές αλλαγές, φλοιώδεις διαταραχές της όρασης ή οποιαδήποτε άλλα νευρολογικά φλοιώδη συμπτώματα/σημεία ή οποιοδήποτε σύμπτωμα/σημείο δηλωτικό αύξησης της ενδοκρανιακής πίεσης) ή επιταχυνόμενη νευρολογική επιδείνωση, θα πρέπει να προγραμματιστεί άμεσα πλήρης κλινική και νευρολογική εξέταση και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μαγνητικής τομογραφίας (MRI).

Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Όταν γίνεται αλλαγή από άλλες νοσοτροποποιητικές θεραπείες, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ώστε να αποφεύγεται η αθροιστική ανοσολογική δράση και συγχρόνως να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται ο έλεγχος του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων (CBC) πριν από την έναρξη της σιπονιμόδης προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (π.χ. κυτταροπενία) έχουν αποδράμει.

Λόγω των χαρακτηριστικών και της διάρκειας των ανοσοκατασταλτικών δράσεων της αλεμτουζουμάμπης που περιγράφονται στις πληροφορίες του προϊόντος, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη μετά την αλεμτουζουμάμπη.

Η σιπονιμόδη μπορεί γενικά να αρχίσει αμέσως μετά τη διακοπή της βήτα-ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης.

Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση

Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή υπέρταση αποκλείονταν από τις κλινικές μελέτες και συνιστάται ειδική προσοχή εάν ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη.

Η υπέρταση αναφερόταν συχνότερα στους ασθενείς υπό θεραπεία με σιπονιμόδη (12,6%) σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήτο εικονικό φάρμακο (9,0%) στην κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ. Η θεραπεία με σιπονιμόδη οδήγησε σε αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης η οποία εμφανίστηκε νωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας, έφτασε την μέγιστη επίδραση μετά από θεραπεία περίπου 6 μηνών (συστολική 3 mmHg, διαστολική 1,2 mmHg) και παρέμεινε σταθερή στη συνέχεια. Η επίδραση ενέμεινε για όσο διάστημα συνεχιζόταν η θεραπεία.

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη.

CYP2C9 γονότυπος

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη, οι ασθενείς θα πρέπει να υπόκεινται σε γονοτύπηση για το CYP2C9 προκειμένου να προσδιοριστεί η κατάσταση μεταβολισμού του CYP2C9 (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς που είναι ομόζυγοι για CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3 γονότυπος: περίπου 0,3 έως 0,4% του πληθυσμού) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη. Η χρήση της σιπονιμόδης σε αυτούς τους ασθενείς οδηγεί σε σημαντικά αυξημένα επίπεδα σιπονιμόδης στο πλάσμα. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 1 mg την ημέρα σε ασθενείς με CYP2C9*2*3 γονότυπο (1,4-1,7% του πληθυσμού) και σε ασθενείς με *1*3 γονότυπο (9-12% του πληθυσμού) προκειμένου να αποφευχθεί η αυξημένη έκθεση στη σιπονιμόδη (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Εξαιτίας του κινδύνου για το έμβryo, η σιπονιμόδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο για το έμβryo, πρέπει να έχουν αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη

Σοβαρή υποτροπή της νόσου, συμπεριλαμβανομένου της «αναπήδησης» της νόσου, έχει αναφερθεί σπάνια μετά από τη διακοπή ενός άλλου τροποποιητή του υποδοχέα SIP. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα σοβαρής υποτροπής της νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σχετικά σημεία πιθανής σοβαρής υποτροπής ή επαναφοράς της υψηλής ενεργότητας της νόσου κατά τη διακοπή της σιπονιμόδης και θα πρέπει να αρχίζει η κατάλληλη θεραπεία όπως απαιτείται.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη, η σιπονιμόδη παραμένει στο αίμα επί έως και 10 ημέρες. Η έναρξη άλλων θεραπειών κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος θα οδηγήσει σε ταυτόχρονη έκθεση στην σιπονιμόδη.

Στη μεγάλη πλειοψηφία (90%) των ασθενών με ΔΠΠΣ, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων επιστρέφει στο φυσιολογικό εύρος τιμών σε διάστημα 10 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, οι παρατεταμένες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, όπως οι επιδράσεις στην μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων, μπορεί να εμμένουν επί έως και 3-4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η χρήση ανοσοκατασταλτικών μέσα σε αυτό το διάστημα μπορεί να οδηγήσει σε πρόσθετη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και ως εκ τούτου εφιστάται προσοχή για 3 έως 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Επίδραση στον αιματολογικό έλεγχο

Δεδομένου ότι η σιπονιμόδη μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο αίμα μέσω της ανακατανομής τους στα δευτερεύοντα λεμφικά όργανα, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση της κατάστασης υποσυνόλων των λεμφοκυττάρων ενός ασθενούς που λαμβάνει θεραπεία με σιπονιμόδη. Εργαστηριακοί έλεγχοι που περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό των κυκλοφορούντων μονοπύρηνων κυττάρων απαιτούν μεγαλύτερους όγκους αίματος λόγω της μείωσης του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων.

Έκδοχα

Τα δισκία περιέχουν λεκιθίνη σόγιας. Οι ασθενείς που έχουν υπερευαισθησία στο φιστίκι ή τη σόγια δεν πρέπει να πάρουν σιπονιμόδη (βλ. παράγραφο 4.3).

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Η σιπονιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Εφιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, εξαιτίας του κινδύνου πρόσθετων ανοσολογικών επιδράσεων, κατά τη διάρκεια μιας τέτοιας θεραπείας και κατά τις εβδομάδες μετά τη διακοπή της χορήγησης οποιουδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξαιτίας των χαρακτηριστικών και της διάρκειας των ανοσοκατασταλτικών δράσεων της αλεμτουζουμάμπης που περιγράφονται στις πληροφορίες του προϊόντος, η έναρξη θεραπείας με σιπονιμόδη μετά από αλεμτουζουμάμπη δεν συνιστάται εκτός εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερσκελίζουν εμφανώς τους κινδύνους για τον μεμονωμένο ασθενή (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανταρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό

Κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας, η σιπονιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα σε ασθενείς που λαμβάνουν τάξης Ia(π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη) ανταρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT με γνωστές αρρυθμογόνες ιδιότητες, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) ή άλλες ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. ιβαμπραδίνη ή διγοξίνη) λόγω των πιθανών αθροιστικών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με σιπονιμόδη. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των ουσιών κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας μπορεί να σχετίζεται με σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακό αποκλεισμό. Λόγω της ενδεχόμενης προστιθέμενης επίδρασης στον καρδιακό ρυθμό, η θεραπεία με sironimod γενικά δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με αυτές τις ουσίες (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με σιπονιμόδη, θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου σχετικά με την αλλαγή σε φαρμακευτικά προϊόντα που δεν μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό ή για την κατάλληλη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας.

Βήτα αποκλειστές

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η σιπονιμόδη αρχίζει σε ασθενείς που λαμβάνουν βήτα αποκλειστές λόγω των πρόσθετων επιδράσεων στη μείωση του καρδιακού ρυθμού (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με βήτα-αποκλειστή μπορεί να ξεκινήσει σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερές δόσεις σιπονιμόδης.

Η αρνητική χρονοτρόπος επίδραση της συγχορήγησης σιπονιμόδης και προπρανολόλης αξιολογήθηκε σε μία ειδική μελέτη φαρμακοδυναμικής/ασφάλειας. Η προσθήκη της προπρανολόλης επιπλέον της σιπονιμόδης σε σταθερή φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική κατάσταση είχε λιγότερο έκδηλες αρνητικές χρονοτρόπες επιδράσεις (λιγότερο από αθροιστικές) συγκριτικά με την προσθήκη της σιπονιμόδης επιπλέον της προπρανολόλης σε σταθερή φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική κατάσταση (πρόσθετη επίδραση HR).

Εμβολιασμός

Η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς μπορεί να ενέχει κίνδυνο μόλυνσης και, επομένως, θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη και επί έως 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως και 4 εβδομάδων μετά τη θεραπεία με σιπονιμόδη, οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί. Δεν θεωρείται ότι επηρεάζεται η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού εάν η θεραπεία με σιπονιμόδη διακοπεί για διάστημα 1 εβδομάδας πριν από τον εμβολιασμό και έως 4 εβδομάδων κατόπιν (βλ. παράγραφο 4.4).

Δυνατότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της σιπονιμόδης

Η σιπονιμόδη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) και σε μικρότερο βαθμό από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%). Το CYP2C9 είναι ένα πολυμορφικό ένζυμο και το αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (DDI) παρουσία δραστικών φαρμάκων μέσω CYP3A ή CYP2C9 προβλέπεται να εξαρτάται από τον CYP2C9 γονότυπο.

CYP2C9 και CYP3A4 αναστολείς

Εξαιτίας μιας σημαντικής αύξησης στην έκθεση στην σιπονιμόδη η ταυτόχρονη χρήση της σιπονιμόδης και φαρμακευτικών προϊόντων που προκαλούν μέτρια αναστολή του CYP2C9 και μέτρια ή ισχυρή αναστολή του CYP3A4 δεν συνιστάται. Αυτό το συγχορηγούμενο θεραπευτικό σχήμα μπορεί να αποτελείται από ένα μέτριο CYP2C9/CYP3A4 διπλό αναστολέα (π.χ. φλουκοναζόλη) ή έναν μέτριο CYP2C9 αναστολέα σε συνδυασμό με ένα ξεχωριστό μέτριο ή ισχυρό αναστολέα του CYP3A4.

Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης (μέτριος CYP2C9/ισχυρός CYP3A4 αναστολέας) 200 mg ημερησίως σε σταθερή κατάσταση και εφάπαξ δόσης σιπονιμόδης 4 mg σε υγιείς εθελοντές με γονότυπο CYP2C9*1*1 οδήγησε σε διπλασιασμό της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της σιπονιμόδης. Σύμφωνα με την αξιολόγηση της δυνατότητας φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων χρησιμοποιώντας βασισμένο στη φυσιολογία μοντέλο φαρμακοκινητικής (PBPK), προβλέπεται διπλασιασμός της AUC της σιπονιμόδης κατά μέγιστο σε όλους τους γονότυπους με οποιοδήποτε τύπο CYP3A4 και CYP2C9 αναστολέων εκτός των ασθενών με γονότυπο CYP2C9*2*2. Στους CYP2C9*2*2 ασθενείς, αναμένεται αύξηση της AUC της σιπονιμόδης κατά 2,7-φορές παρουσία μέτριων CYP2C9/CYP3A4 αναστολέων.

CYP2C9 και CYP3A4 επαγωγείς

Η σιπονιμόδη μπορεί να συνδυαστεί με τους περισσότερους τύπους CYP2C9 και CYP3A4 επαγωγέων. Ωστόσο, λόγω της αναμενόμενης μείωσης της έκθεσης στη σιπονιμόδη, θα πρέπει να εξετάζεται η καταλληλότητα και το πιθανό όφελος από τη θεραπεία όταν η σιπονιμόδη συνδυάζεται:

- με ισχυρούς CYP3A4/μέτριους CYP2C9 επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη) σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως γονότυπου
- με μέτριους επαγωγείς CYP3A4 (π.χ. μονταφινίλη) σε ασθενείς με CYP2C9*1*3 ή *2*3 γονότυπο.

Αναμένεται σημαντική μείωση της έκθεσης στην σιπονιμόδη (έως 76% και 51%, αντίστοιχα) σε αυτές τις συνθήκες ανάλογα με την αξιολόγηση της δυνατότητας φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης χρησιμοποιώντας μοντέλο PBPK. Η συγχορήγηση σιπονιμόδης 2 mg την ημέρα με ημερήσιες δόσεις ριφαμπίνης 600 mg (ισχυρός CYP3A4 και μέτριος CYP2C9 επαγωγέας) μείωσε την AUC_{tau,ss} και τη C_{max,ss} της σιπονιμόδης κατά 57% και 45%, αντίστοιχα, σε CYP2C9*1*1 άτομα.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Η συγχορήγηση με σιπονιμόδη δεν αποκάλυψε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του από του στόματος αντισυλληπτικού συνδυασμού αιθινυλοιστραδιόλης και λεβονοργεστρέλης. Επομένως, η αποτελεσματικότητα του υπό έρευνα από στόματος αντισυλληπτικού διατηρήθηκε κατά τη θεραπεία με σιπονιμόδη.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση της σιπονιμόδης στην αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/ Αντισύλληψη σε γυναίκες

Η σιπονιμόδη αντενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία_οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.3). Για το λόγο αυτό πριν την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία_θα πρέπει να είναι διαθέσιμο αρνητικό αποτέλεσμα του τεστ εγκυμοσύνης και να παρέχεται συμβουλευτική ενημέρωση σχετικά με τους σοβαρούς κινδύνους για το έμβryo. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία_πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον δέκα ημέρες μετά την τελευταία δόση της σιπονιμόδης (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγκεκριμένα μέτρα περιλαμβάνονται επίσης στο Εκπαιδευτικό Πακέτο για τον Ιατρό. Τα μέτρα αυτά πρέπει να εφαρμοστούν προτού η σιπονιμόδη συνταγογραφηθεί σε θήλεις ασθενείς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Όταν η σιπονιμόδη διακόπτεται για τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης, η πιθανή επιστροφή της δραστηριότητας της νόσου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σιπονιμόδης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει επαγόμενη από την σιπονιμόδη εμβρυοτοξικότητα και τοξικότητα στο κύημα σε αρουραίους και κουνέλια, και τερατογένεση σε αρουραίους, συμπεριλαμβανομένων εμβρυϊκών θανάτων και σκελετικών ή σπλαχνικών δυσπλασιών σε επίπεδα έκθεσης συγκρίσιμα με την έκθεση του ανθρώπου υπό ημερήσια δόση 2 mg (βλ. παράγραφο 5.3). Επιπλέον, η κλινική εμπειρία με άλλον τροποποιητή του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 έδειξε 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο σοβαρών συγγενών δυσπλασιών όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σύγκριση με το ποσοστό που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό.

Συνεπώς η σιπονιμόδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Η σιπονιμόδη θα πρέπει διακόπτεται τουλάχιστον 10 ημέρες πριν τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει θεραπεία, η σιπονιμόδη πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να παρέχεται ιατρική συμβουλή σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων που σχετίζονται με τη θεραπεία στο έμβρυο και να γίνονται εξετάσεις υπερηχογραφίας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η σιπονιμόδη ή οι μείζονες μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η σιπονιμόδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων. Η σιπονιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η επίδραση της σιπονιμόδης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Η σιπονιμόδη δεν είχε επίδραση στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα σε αρουραίους και πιθήκους ή σε παραμέτρους γονιμότητας σε αρουραίους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η σιπονιμόδη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθεί ζάλη κατά την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα κατά την πρώτη ημέρα της έναρξης της θεραπείας με σιπονιμόδη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι η κεφαλαλγία (15%) και η υπέρταση (12,6%).

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου βασίζεται στην παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 2 Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές	Έρπης ζωστήρας
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Συχνές	Μελανοκυτταρικός σπίλος Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές	Λεμφοπενία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές	Ζάλη Επιληπτική κρίση Τρόμος
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	Οίδημα ωχράς κηλίδας
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Βραδυκαρδία Κολποκοιλιακός αποκλεισμός (πρώτου και δεύτερου βαθμού)
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές	Ναυτία Διάρροια
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Άλγος των άκρων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Περιφερικό οίδημα Εξασθένηση
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Αυξημένες τιμές στον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας
Συχνές	Μειωμένες τιμές στον έλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Στην κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ, η συνολική συχνότητα των λοιμώξεων ήταν συγκρίσιμη ανάμεσα στους ασθενείς σε σιπονιμόδη και σε εκείνους σε εικονικό φάρμακο (49,0% έναντι 49,1%, αντίστοιχα). Ωστόσο, αναφέρθηκε αύξηση στη συχνότητα των λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα στην σιπονιμόδη (2,5%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (0,7%). Στην επέκταση της κλινικής μελέτης φάσης III, αναφέρθηκε ένα περιστατικό κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (ΚΜ) (βλ. παράγραφο 4.4).

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Το οίδημα της ωχράς κηλίδας αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που ελάμβαναν σιπονιμόδη (1,8%) συγκριτικά με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (0,2%). Παρόλο που η πλειονότητα των περιστατικών σημειώθηκαν εντός 3 έως 4 μηνών από την έναρξη της σιπονιμόδης, περιστατικά αναφέρθηκαν επίσης σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με σιπονιμόδη για περισσότερους από 6 (βλ. παράγραφο 4.4). Ορισμένοι ασθενείς εμφάνισαν θαμπή όραση ή μειωμένη οπτική οξύτητα, αλλά άλλοι ήταν ασυμπτωματικοί και διαγνώστηκαν κατά την οφθαλμολογική εξέταση ρουτίνας. Το οίδημα της ωχράς κηλίδας γενικά βελτιώθηκε ή υποχώρησε αυτόματα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης μετά από επαναπρόκληση δεν έχει αξιολογηθεί.

Βραδυαρρυθμία

Η έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να σχετίζεται με επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 6,2% των ασθενών υπό θεραπεία με σιπονιμόδη συγκριτικά με το 3,1% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο και κολποκοιλιακός αποκλεισμός αναφέρθηκε στο 1,7% των ασθενών υπό θεραπεία με σιπονιμόδη συγκριτικά με το 0,7% σε εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού παρατηρείται τις πρώτες 6 ώρες μετά τη δόση.

Παρατηρήθηκε παροδική, δοσοεξαρτώμενη μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης δοσολόγησης και σταθεροποιήθηκε σε δόσεις ≥ 5 mg. Εντοπίστηκαν βραδυαρρυθμικά συμβάντα (κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί και φλεβοκομβικές παύσεις) με μεγαλύτερη επίπτωση κατά τη θεραπεία με σιπονιμόδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Οι περισσότεροι κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί και φλεβοκομβικές παύσεις σημειώθηκαν πάνω από τη θεραπευτική δόση των 2 mg, με σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση σε συνθήκες μη τιτλοποίησης συγκριτικά με τις συνθήκες τιτλοποίησης της δόσης.

Η μείωση του καρδιακού ρυθμού που προκάλεσε η σιπονιμόδη μπορεί να υποστραφεί με ατροπίνη ή ισοπρεναλίνη.

Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (κυρίως αύξηση της ALT) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΣΚΠ που λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη. Στη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ, παρατηρήθηκαν συχνότερα αυξήσεις στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας στους ασθενείς υπό θεραπεία με σιπονιμόδη (11,3%) σε σχέση με εκείνους σε εικονικό φάρμακο (3,1%), κυρίως λόγω των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών (ALT/AST) και της GGT. Η πλειονότητα των αυξήσεων σημειώθηκε εντός 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Τα επίπεδα της ALT επέστρεψαν στο φυσιολογικό εντός περίπου 1 μηνός μετά από τη διακοπή της σιπονιμόδης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αρτηριακή πίεση

Η υπέρταση αναφερόταν συχνότερα στους ασθενείς υπό θεραπεία με σιπονιμόδη (12,6%) σε σχέση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (9,0%) στην κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ. Η θεραπεία με σιπονιμόδη οδήγησε σε αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, η οποία εμφανίστηκε νωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας, και έφτασε τη μέγιστη επίδραση μετά από θεραπεία περίπου 6 μηνών (συστολική 3 mmHg, διαστολική 1,2 mmHg) και παρέμεινε σταθερή στη συνέχεια. Η επίδραση ενέμεινε για όσο διάστημα συνεχιζόταν η θεραπεία.

Επιληπτικές κρίσεις

Επιληπτικές κρίσεις αναφέρθηκαν στο 1,7% των ασθενών υπό θεραπεία με σιπονιμόδη συγκριτικά με το 0,4% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο στην κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ.

Επιδράσεις στο αναπνευστικό

Με τη θεραπεία με σιπονιμόδη παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στον βίαια εκπνεόμενο όγκο στο 1^ο δευτερόλεπτο (FEV₁) και στην ικανότητα διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα στους πνεύμονες (DLCO). Στους μήνες 3 και 6 της θεραπείας στην κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ, οι μέσες μεταβολές στον FEV₁ από την αρχική εκτίμηση στην ομάδα της σιπονιμόδης ήταν -0,1 L σε κάθε χρονικό σημείο, χωρίς αλλαγή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι παρατηρήσεις αυτές ήταν ελαφρά υψηλότερες (κατά προσέγγιση 0,15 L μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στον FEV₁) σε ασθενείς με αναπνευστικές διαταραχές όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD) ή άσθμα που ελάμβαναν θεραπεία με σιπονιμόδη. Στη χρόνια θεραπεία, η μείωση αυτή δεν μεταφράστηκε σε κλινικά σημαντικά ανεπιθύμητα συμβάντα και δεν σχετίστηκε με αύξηση των αναφορών βήχα ή δύσπνοιας (βλ. παραγράφους 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε υγιή άτομα, η εφάπαξ μέγιστη ανεκτή δόση προσδιορίστηκε στα 25 mg βάσει της εμφάνισης συμπτωματικής βραδυκαρδίας μετά από εφάπαξ δόσεις των 75 mg. Λίγα άτομα έλαβαν ακούσιες δόσεις έως 200 mg ημερησίως επί 3 έως 4 ημέρες και εμφάνισαν ασυμπτωματικές ήπιες έως μέτριες παροδικές αυξήσεις στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας.

Ένας ασθενής (με ιστορικό κατάθλιψης), ο οποίος έλαβε 84 mg σιπονιμόδης εμφάνισε μικρή αύξηση στις ηπατικές τρανσαμινάσες.

Εάν η υπερδοσολογία αποτελεί την πρώτη έκθεση στην σιπονιμόδη ή σημειώνεται κατά τη φάση τιτλοποίησης της δόσης της σιπονιμόδης, είναι σημαντική η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας, που θα μπορούσε να περιλαμβάνει και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νύχτας. Απαιτούνται τακτικές μετρήσεις των καρδιακών παλμών και της αρτηριακής πίεσης και θα πρέπει να γίνουν ηλεκτροκαρδιογραφήματα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο στην σιπονιμόδη. Ούτε η αιμοκάθαρση ούτε η πλασμαφαίρεση θα οδηγούσαν σε σημαντική απομάκρυνση της σιπονιμόδης από τον οργανισμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA42

Μηχανισμός δράσης

Η σιπονιμόδη είναι τροποποιητής του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 (S1P). Η σιπονιμόδη δεσμεύεται εκλεκτικά σε δύο από τους πέντε συζευγμένους με G-πρωτεΐνη υποδοχείς (GPCRs) της S1P, συγκεκριμένα τον S1P1 και τον S1P5. Δρώντας ως λειτουργικός ανταγωνιστής στους S1P1 υποδοχείς στα λεμφοκύτταρα, η σιπονιμόδη προλαμβάνει την έξοδο από τους λεμφαδένες. Αυτό μειώνει την επανακυκλοφορία των T κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) περιορίζοντας την κεντρική φλεγμονή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα

Η σιπονιμόδη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα εντός 6 ωρών από την πρώτη δόση, λόγω της αναστρέψιμης παρακράτησης των λεμφοκυττάρων στους λεμφικούς ιστούς.

Με τη συνεχιζόμενη ημερήσια χορήγηση, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων συνεχίζει να μειώνεται, φτάνοντας κατώτατο διάμεσο (90% CI) αριθμό λεμφοκυττάρων περίπου 0,560 (0,271-1,08) κύτταρα/nL σε έναν τυπικό CYP2C9*1*1 ή *1*2 μη Ιάπωνα ασθενή με ΔΠΠΣ, ο οποίος αντιστοιχεί στο 20-30% της αρχικής τιμής. Ο χαμηλός αριθμός λεμφοκυττάρων διατηρείται με την ημερήσια χορήγηση.

Στη μεγάλη πλειοψηφία (90%) των ασθενών με ΔΠΠΣ, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων επιστρέφει στο φυσιολογικό εύρος τιμών εντός 10 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη, οι καταλειπόμενες επιδράσεις στη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων μπορεί να εμμένουν επί έως 3-4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Καρδιακή συχνότητα και ρυθμός

Η σιπονιμόδη προκαλεί παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8), η οποία σχετίζεται μηχανιστικά με την ενεργοποίηση από την G-συζευγμένη πρωτεΐνη της μεταφοράς προς τα έξω δια των διαύλων καλίου (GIRK) μέσω της διέγερσης του υποδοχέα S1P1 που οδηγεί σε κυτταρική υπερπόλωση και μειωμένη διεγερσιμότητα. Λόγω του λειτουργικού της ανταγωνισμού στους S1P1 υποδοχείς, η αρχική τιτλοποίηση της σιπονιμόδης απευαισθητοποιεί σταδιακά τους διαύλους GIRK έως ότου επιτευχθεί η δόση συντήρησης.

Δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT

Οι επιδράσεις των θεραπευτικών (2 mg) και υπερθεραπευτικών (10 mg) δόσεων της σιπονιμόδης στην καρδιακή επαναπόλωση διερευνήθηκαν σε μία διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT. Τα αποτελέσματα δεν υποδηλώνουν αρρυθμογόνο δυναμικό σχετιζόμενο με την παράταση του διαστήματος QT με τη σιπονιμόδη. Η σιπονιμόδη αύξησε το διορθωμένο για το εικονικό φάρμακο, προσαρμοσμένο στην αρχική εκτίμηση, μέσο QTcF (ΔΔQTcF) κατά περισσότερο από 5 ms, με μέγιστη μέση επίδραση 7,8 ms (2 mg) και 7,2 ms (10 mg), αντίστοιχα, στις 3 ώρες μετα-δοσολογικά. Το ανώτατο όριο του μονόπλευρου 95% CI για το ΔΔQTcF σε όλα τα χρονικά σημεία παρέμεινε κάτω από 10 ms. Η κατηγοριακή ανάλυση αποκάλυψε απουσία οφειλόμενων στη θεραπεία τιμών QTc πάνω από 480 ms, καμία αύξηση στο QTc από την αρχική εκτίμηση πάνω από 60 ms και καμία τιμή του QT/QTc, διορθωμένη ή μη, δεν ξεπερνούσε τα 500 ms.

Πνευμονική λειτουργία

Η θεραπεία με σπιονιμόδη με εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις για 28 ημέρες δεν σχετίζεται με κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αντίστασης των αεραγωγών σύμφωνα με μέτρηση του βίαια εκπνεόμενου όγκου το 1^ο δευτερόλεπτο (FEV₁) και της βίαιης εκπνευστικής ροής (FEF) κατά τη διάρκεια της εκπνοής του 25 έως 75% της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FEF_{25-75%}). Μικρή τάση μειωμένου FEV₁ εντοπίστηκε σε μη θεραπευτικές εφάπαξ δόσεις (>10 mg). Πολλαπλές δόσεις σπιονιμόδης σχετίστηκαν με ήπιες έως μέτριες μεταβολές του FEV₁ και του FEF_{25-75%}, οι οποίες δεν ήταν δοσοεξαρτώμενες ούτε εξαρτώνταν από την ώρα της ημέρας και δεν σχετίζονταν με οποιαδήποτε κλινικά σημεία αυξημένης αντίστασης των αεραγωγών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της σπιονιμόδης έχει διερευνηθεί σε μία μελέτη φάσης III η οποία αξιολογούσε δόσεις των 2 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με ΔΠΠΣ.

Μελέτη A2304 (EXPAND) στη ΔΠΠΣ

Η Μελέτη A2304 ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κατευθυνόμενη από τα συμβάντα και τη διάρκεια της παρακολούθησης, μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ με τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου τα προηγούμενα 2 έτη επί απουσίας ή ανεξαρτήτως υποτροπών, χωρίς ενδείξεις υποτροπής τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την ένταξη στη μελέτη και με διάμεση βαθμολογία στην κλίμακα EDSS (Expanded Disability Status Scale) από 3,0 έως 6,5 κατά την ένταξη στη μελέτη. Η διάμεση αρχική βαθμολογία EDSS ήταν 6,0 κατά την έναρξη. Δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς ηλικίας άνω των 61 ετών. Σχετικά με την ενεργότητα της νόσου χαρακτηριστικά της φλεγμονώδους δραστηριότητας στη ΔΠΠΣ μπορεί να είναι υποτροπή ή σχετιζόμενα με απεικόνιση (π.χ. ενισχυτικές του Gd βλάβες στην ακολουθεία T1 σειρά ή ενεργές [νέες ή μεγεθυμένες] βλάβες στην ακολουθεία T2).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε σπιονιμόδη 2 mg μία φορά την ημέρα είτε εικονικό φάρμακο. Κλινικές αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά τη διαλογή και ανά 3 μήνες και κατά τη χρονική στιγμή της υποτροπής. Αξιολογήσεις MRI πραγματοποιήθηκαν κατά τη διαλογή και ανά 12 μήνες.

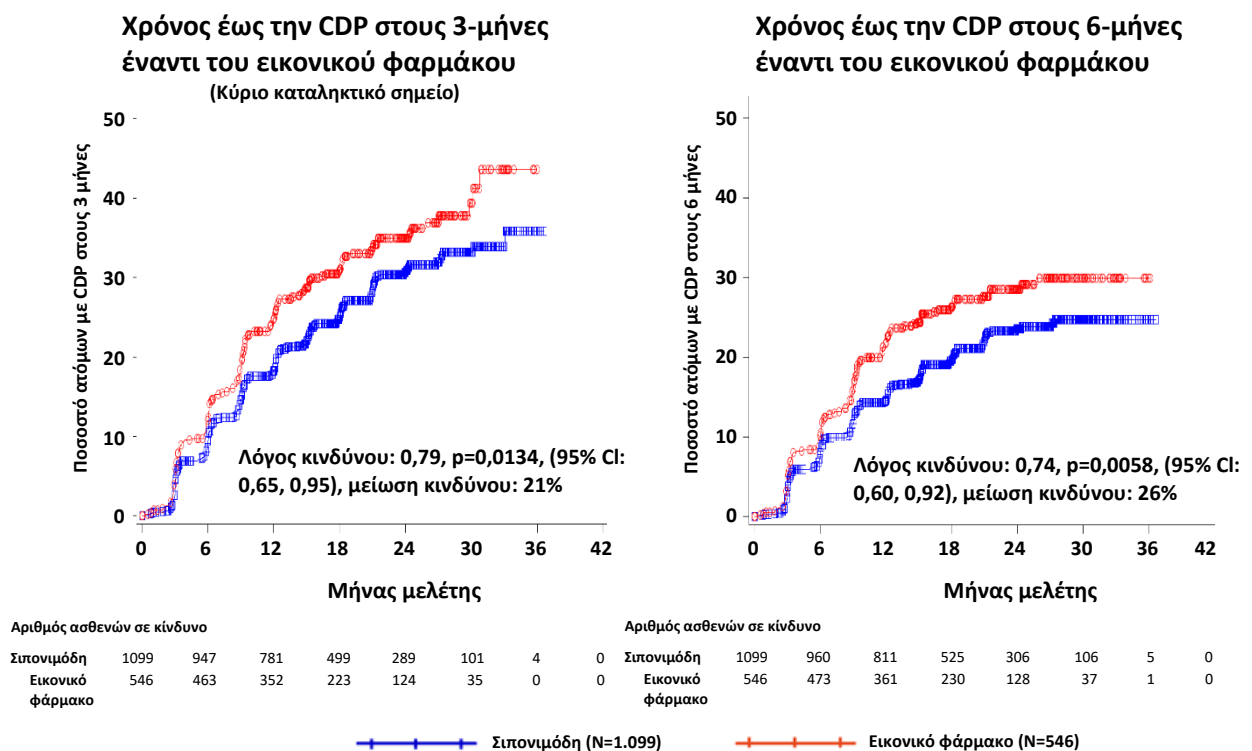
Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο χρόνος έως την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας (CDP) στους 3 μήνες, οριζόμενο ως αύξηση κατά τουλάχιστον 1 μονάδα από την αρχική εκτίμηση της κλίμακας EDSS (αύξηση κατά 0,5 μονάδες για τους ασθενείς με αρχική βαθμολογία στην κλίμακα EDSS 5,5 ή περισσότερο) διατηρούμενη επί 3 μήνες. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν ο χρόνος έως την επιδείνωση κατά τουλάχιστον 20% από την αρχική εκτίμηση επιβεβαιωμένη στους 3 μήνες στο τεστ T25W (timed 25-foot walk test) και η μεταβολή από την αρχική εκτίμηση του όγκου της βλάβης στην ακολουθεία T2. Τα πρόσθετα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τον χρόνο έως την CDP στους 6 μήνες, την ποσοστιαία μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου και τις μετρήσεις της φλεγμονώδους ενεργότητας της νόσου (ετήσιο ποσοστό υποτροπών, βλάβες στη μαγνητική τομογραφία (MRI)). Η μεταβολή στην ταχύτητα γνωστικής επεξεργασίας στη βαθμολογία της Εξέτασης Αντιστοίχισης Αριθμού Συμβόλου ήταν διερευνητικό καταληκτικό σημείο.

Η διάρκεια της μελέτης ποίκιλε για μεμονωμένους ασθενείς (η διάμεση διάρκεια της μελέτης ήταν 21 μήνες, εύρος: 1 ημέρα έως 37 μήνες).

Η μελέτη συμπεριέλαβε την τυχαιοποίηση 1.651 ασθενών είτε σε σιπονιμόδη 2 mg (N=1.105) είτε σε εικονικό φάρμακο (N=546). Το 82% των ασθενών υπό θεραπεία με σιπονιμόδη και το 78% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Η διάμεση ηλικία ήταν 49 έτη, η διάμεση διάρκεια της νόσου ήταν 16,0 έτη και η διάμεση βαθμολογία EDSS ήταν 6,0 κατά την αρχική εκτίμηση. Το 64% των ασθενών δεν είχαν υποτροπές τα τελευταία 2 έτη πριν από την ένταξη στη μελέτη και το 76% δεν είχαν βλάβες προσλαμβάνουσες γαδολίνιο (Gd) στην αρχική μαγνητική τομογραφία (MRI). Το 78% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την σκλήρυνση κατά πλάκας.

Ο χρόνος έως την έναρξη της CDP στους 3 μήνες και στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μειωμένος με τη σιπονιμόδη, με μείωση του κινδύνου CDP στους 3 μήνες κατά 21% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου [HR] 0,79, p=0,0134) και μείωση του κινδύνου CDP στους 6 μήνες κατά 26% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (HR 0,74, p=0,0058).

Διάγραμμα 1 Ασθενείς με CDP στους 3 και 6 μήνες βάσει των καμπυλών EDSS-Kaplan-Meier (ανάλυση πλήρους σειράς, μελέτη A2304)



Πίνακας 3 Κλινικά αποτελέσματα και αποτελέσματα στην MRI της μελέτης A2304

Καταληκτικά σημεία	A2304 (EXPAND)	
	Σιπονιμόδη 2 mg (n=1.099)	Εικονικό φάρμακο (n=546)
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας: Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας στους 3 μήνες (κύριο καταληκτικό σημείο)	26,3%	31,7%
Μείωση κινδύνου ¹	21% (p=0,0134)	
Ποσοστό ασθενών με 20% αύξηση στο τεστ T25W (timed 25-foot walk test) επιβεβαιωμένη στους 3 μήνες	39,7%	41,4%
Μείωση κινδύνου ¹	6% (p=0,4398)	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας στους 6 μήνες	19,9%	25,5%
Μείωση κινδύνου ¹	26% [(p=0,0058)] ⁶	
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (ARR)	0,071	0,152
Ποσοστό μείωσης ²	55% [(p<0,0001)] ⁶	
Καταληκτικά σημεία MRI		
Μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στον όγκο της βλάβης στην ακολουθία T2 (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Διαφορά στη μεταβολή του όγκου της βλάβης στην ακολουθία T2	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
Ποσοστιαία μεταβολή όγκου εγκεφάλου σε σχέση με την αρχική εκτίμηση (95% CI) ³	-0,497%	-0,649%
Διαφορά στην ποσοστιαία μεταβολή όγκου εγκεφάλου	0,152% [(p=0,0002)] ⁶	
Μέσος αθροιστικός αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T1 (95% CI) ⁴	0,081	0,596
Ποσοστιαία μείωση	86% [(p<0,0001)] ⁶	
Ποσοστό ασθενών με επιδείνωση 4 βαθμών στο Τεστ Εξέτασης Αντιστοίχισης Αριθμού-Συμβόλου ⁵	16,0%	20,9%
Μείωση κινδύνου ¹	25% [(p=0,0163)] ⁶	
¹ Από το μοντέλο Cox για τον χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου		
² Από το μοντέλο για επαναλαμβανόμενα συμβάντα		
³ Μέσος όρος τον μήνα 12 και τον μήνα 24		
⁴ Έως τον μήνα 24		
⁵ Επιβεβαίωση στους 6 μήνες		
⁶ [Ονομαστική τιμή p για καταληκτικά σημεία που δεν περιλαμβάνονται στον ιεραρχικό έλεγχο και δεν είναι προσαρμοσμένα για πολλαπλότητα]		
⁷ Μη επιβεβαιωτική τιμή p. Η διαδικασία ιεραρχικής εξέτασης τερματίστηκε πριν την επίτευξη του καταληκτικού σημείου		

Τα αποτελέσματα από τη μελέτη έδειξαν ποικίλη αλλά συνεπή μείωση του κινδύνου στον χρόνο έως την CDP 3- και 6-μηνών με τη σιπονιμόδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις υποομάδες που ορίζονται βάσει του γένους, της ηλικίας, της συχνότητας των υποτροπών πριν από τη μελέτη, της αρχικής ενεργότητας της νόσου στην MRI, της διάρκειας της νόσου και των επιπέδων αναπηρίας στην αρχική εκτίμηση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη σιπονιμόδη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ο χρόνος (T_{max}) έως την επίτευξη μεγίστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (C_{max}) μετά από χορήγηση από του στόματος πολλαπλών δόσεων σιπονιμόδης είναι περίπου 4 ώρες (εύρος: 2 έως 12 ώρες). Η απορρόφηση της σιπονιμόδης είναι εκτενής ($\geq 70\%$, βάσει της ποσότητας της ραδιενέργειας που εκκρίνεται στα ούρα και της ποσότητας των μεταβολιτών στα κόπρανα με αναγωγή στο άπειρο). Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της σιπονιμόδης είναι περίπου 84%. Για τα 2 mg σιπονιμόδης που χορηγούνται μία φορά την ημέρα σε διάστημα 10 ημερών, η μέση C_{max} 30,4 ng/ml και μέση AUC_{tau} 558 h*ng/ml παρατηρήθηκαν την ημέρα 10. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από περίπου 6 ημέρες πολλαπλών χορηγήσεων σιπονιμόδης άπαξ ημερησίως.

Παρά την καθυστέρηση του T_{max} σε 8 ώρες μετά από εφάπαξ δόση, η πρόσληψη τροφής δεν είχε επίδραση στη συστηματική έκθεση στη σιπονιμόδη (C_{max} και AUC). Επομένως, η σιπονιμόδη μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η σιπονιμόδη κατανέμεται στους ιστούς του σώματος με μέτριο μέσο όγκο κατανομής 124 λίτρα. Το κλάσμα της σιπονιμόδης που ανιχνεύεται στο πλάσμα είναι 68% στους ανθρώπους. Η σιπονιμόδη διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η πρωτεϊνική δέσμευση της σιπονιμόδης είναι >99,9% σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Βιομετασχηματισμός

Η σιπονιμόδη μεταβολίζεται εκτενώς, κυρίως από το κυτόχρωμα P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%), και σε μικρότερο βαθμό από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%).

Η φαρμακολογική δράση των κύριων μεταβολιτών M3 και M17 δεν αναμένεται να συμβάλλει στην κλινική δράση και την ασφάλεια της σιπονιμόδης στους ανθρώπους.

In vitro έρευνες απέδειξαν ότι η σιπονιμόδη και οι κύριοι συστηματικοί μεταβολίτες της M3 και M17 δεν δείχνουν καμία κλινικά σημαντική δυνατότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης στη θεραπευτική δοσολογία των 2 mg άπαξ ημερησίως για όλα τα CYP ένζυμα και μεταφορείς που μελετήθηκαν, και δεν χρήζουν κλινικής διερεύνησης.

Το CYP2C9 είναι πολυμορφικό και ο γονότυπος επηρεάζει τις κλασματικές συνεισφορές των δύο μονοπατιών οξειδωτικού μεταβολισμού στη συνολική απομάκρυνση. Το μοντέλο PBPK υποδεικνύει διαφοροποιούμενη αναστολή εξαρτώμενη από τον γονότυπο CYP2C9 και επαγωγή των CYP3A4 μονοπατιών. Με μειωμένη CYP2C9 μεταβολική δραστηριότητα στους αντίστοιχους γονότυπους, αναμένεται μεγαλύτερη επίδραση των CYP3A4 δραστικών στην έκθεση στη σιπονιμόδη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Σε ασθενείς με ΣΚΠ εκτιμήθηκε φαινόμενη συστηματική κάθαρση (CL/F) της τάξης του 3,11 l/h. Η φαινόμενη ημίσεια ζωή αποβολής της σιπονιμόδης είναι περίπου 30 ώρες.

Η σιπονιμόδη απομακρύνεται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως λόγω του μεταβολισμού και της επακόλουθης χολικής απέκκρισης/απέκκρισης δια των κοπράνων. Αμετάβλητη σιπονιμόδη δεν εντοπίστηκε στα ούρα.

Γραμμικότητα

Η συγκέντρωση της σιπονιμόδης αυξάνεται με εμφανώς ανάλογο της δόσης τρόπο μετά από πολλαπλές δόσεις σιπονιμόδης 0,3 mg έως 20 mg άπαξ ημερησίως.

Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν μετά από περίπου 6 ημέρες χορήγησης άπαξ ημερησίως και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 2- έως 3-φορές μεγαλύτερα από ότι μετά την αρχική δόση. Χρησιμοποιείται σχήμα προς τα πάνω τιτλοποίησης για να επιτευχθεί η κλινικά θεραπευτική δόση των 2 mg σιπονιμόδης μετά από 6 ημέρες και απαιτούνται 4 επιπλέον ημέρες χορήγησης ώστε να επιτευχθούν συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα.

Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών ή ειδικούς πληθυσμούς

CYP2C9 γονότυπος

Ο CYP2C9 γονότυπος επηρεάζει την CL/F της σιπονιμόδης. Δύο αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξαν ότι τα άτομα με CYP2C9*1*1 και *1*2 εμφανίζουν εκτενή μεταβολισμό, τα άτομα με *2*2 και *1*3 μέτριο μεταβολισμό και τα άτομα με *2*3 και *3*3 φτωχό μεταβολισμό. Συγκριτικά με τα άτομα με CYP2C9*1*1, τα άτομα με CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 και *3*3 γονοτύπους έχουν κατά 20%, 35-38%, 45-48% και 74% μικρότερες τιμές CL/F, αντίστοιχα. Επομένως, η έκθεση στη σιπονιμόδη είναι περίπου 25%, 61%, 91% και 284% υψηλότερη στα άτομα με CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 και *3*3 αντίστοιχα, συγκριτικά με τα άτομα με *1*1 (βλέπε Πίνακα 4) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Πίνακας 4 Επίδραση του CYP2C9 γονοτύπου στην CL/F της σιπονιμόδης και στη συστηματική έκθεση

CYP2C9 γονότυπος	Συχνότητα στους Καυκάσιους	Εκτιμώμενη CL/F (L/h)	% CYP2C9*1*1 CL/F	% αύξηση της έκθεσης έναντι του CYP2C9*1*1
Εκτενής μεταβολισμός				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Μέτριος μεταβολισμός				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Πτωχός μεταβολισμός				
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

Ηλικιωμένοι

Τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδηλώνουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτεροι). Στις κλινικές μελέτες δεν εντάχθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 61 ετών. Η σιπονιμόδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένων ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Φύλο

Τα αποτελέσματα των φαρμακοκινητικών μελετών στον πληθυσμό κατέδειξαν ότι δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας με βάση το φύλο.

Φυλή/εθνικότητα

Οι φαρμακοκινητές παράμετροι εφάπαξ δόσης δεν ήταν διαφορετικές ανάμεσα στα υγιή άτομα Ιαπωνικής και Καυκάσιας καταγωγής, υποδηλώνοντας απουσία εθνοτικής ευαισθησίας στη φαρμακοκινητική της σιπονιμόδης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης της σιπονιμόδης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η μέση ημίσεια ζωή της σιπονιμόδης και η C_{max} (ολική και μη δεσμευμένη) ήταν συγκρίσιμες ανάμεσα στα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και τα υγιή άτομα. Η ολική και η μη δεσμευμένη AUC ήταν μόνο λίγο αυξημένες (κατά 23 έως 33%) συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ή της αιμοκάθαρσης στη φαρμακοκινητική της σιπονιμόδης. Λόγω της υψηλής δέσμευσης της σιπονιμόδης στις πρωτεΐνες του πλάσματος (>99,9%), η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να αλλοιώσει την ολική και μη δεσμευμένη συγκέντρωση της σιπονιμόδης και δεν αναμένονται προσαρμογές της δόσης βάσει αυτών των εκτιμήσεων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η σιπονιμόδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σιπονιμόδης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η AUC φαρμακοκινητικής της μη δεσμευμένης σιπονιμόδης είναι 15% και 50% υψηλότερη στα άτομα με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα υγιή άτομα για τη μελετηθείσα εφάπαξ δόση των 0,25 mg. Η μέση ημίσεια ζωή της σιπονιμόδης ήταν αμετάβλητη σε ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ποντικούς, αρουραίους, και πιθήκους, η σιπονιμόδη επηρέασε σημαντικά το λεμφοειδές σύστημα (λεμφοπενία, λεμφοειδής ατροφία και μειωμένη αντισωματική ανταπόκριση), σε συνέπεια με την πρωτογενή της φαρμακολογική δράση στους υποδοχείς S1P1 (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι δοσοπεριοριστικές τοξικότητες σε είδη ζώων ήταν η νεφροτοξικότητα στα ποντίκια, η πρόσληψη σωματικού βάρους στους αρουραίους και οι ανεπιθύμητες επιδράσεις στο ΚΝΣ και το γαστρεντερικό στους πιθήκους. Τα κύρια όργανα-στόχοι της τοξικότητας που εντοπίστηκαν με ιστοπαθολογοανατομική εξέταση στα τρωκτικά περιελάμβαναν τους πνεύμονες, το ήπαρ, τον θυρεοειδή, τους νεφρούς και τη μήτρα/κόλπο. Στους πιθήκους, παρατηρήθηκαν επιπλέον επιδράσεις στους μύες και το δέρμα. Οι τοξικότητες αυτές εμφανίστηκαν σε συστηματικά επίπεδα σιπονιμόδης 30 φορές υψηλότερα της βασισμένης στην AUC ανθρώπινη έκθεση στη δόση συντήρησης των 2 mg/ημέρα.

Η σιπονιμόδη δεν άσκησε δυναμικό φωτοτοξικότητας ή εξάρτησης, και δεν ήταν γονοτοξική *in vitro* και *in vivo*.

Καρκινογέννεση

Σε μελέτες καρκινογένεσης, επαγόμενο από τη σιπονιμόδη λέμφωμα, αιμαγγείωμα και αιμαγγειοσάρκωμα παρατηρήθηκαν σε ποντικούς, ενώ θηλακιώδες αδένωμα, και καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένου παρατηρήθηκαν σε αρσενικούς αρουραίους. Αυτά τα σχετικά με όγκους ευρήματα θεωρήθηκαν είτε ως εξειδικευμένα για τον ποντικό είτε οφειλόμενα σε μεταβολικές προσαρμογές του ήπατος στα ιδιαίτερα ευαίσθητα είδη αρουραίου και η σημασία τους για τον άνθρωπο είναι αμφίβολη.

Γονιμότητα και σε αναπαραγωγική ηλικία

Η σιπονιμόδη δεν ασκεί καμία επίδραση στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα σε αρουραίους έως τη μέγιστη δοκιμασθείσα δόση, που αντιπροσωπεύει περίπου 19-φορές το όριο ασφαλείας βάσει της ανθρώπινης συστηματικής έκθεσης (AUC) με ημερήσια δόση 2 mg.

Είναι γνωστό ότι ο υποδοχέας που επηρεάζεται από τη σιπονιμόδη (υποδοχέας της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1) εμπλέκεται στο σχηματισμό των αγγείων κατά την εμβρυογένεση.

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης που διεξήχθησαν σε αρουραίους και κουνέλια, η σιπονιμόδη προκάλεσε εμβρυοτοξικές επιδράσεις απουσία τοξικότητας στη μητέρα. Και στα δύο είδη, αυξήθηκε η προγεννητική θνησιμότητα. Ενώ στους αρουραίους παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός εμβρύων με εξωτερικές, σκελετικές και σπλαχνικές δυσπλασίες (π.χ. λυκόστομα και παραμορφωμένες κλείδες, καρδιομεγαλία και οίδημα), σε έμβρυα κουνελιού παρατηρήθηκαν κυρίως σκελετικές και σπλαχνικές αλλοιώσεις.

Στις μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, υπήρξε αυξημένος αριθμός νεκρών (θνησιγενών ή που βρέθηκαν νεκρά πριν από τη μεταγεννητική ημέρα 4) και παραμορφωμένων νεογνών. (αρσενικά νεογνά με ουρογεννητικές δυσπλασίες, ή/και μειωμένη πρωκτογεννητική απόσταση, νεογνά και των δύο φύλων με οίδημα, πρησμένο μαλακό κρανίο και κάμψη των οπίσθιων άκρων).

Τα επίπεδα έκθεσης (AUC) στα αντίστοιχα επίπεδα μη παρατήρησης ανεπιθύμητων επιδράσεων για την εμβρυϊκή (αρουραίοι και κουνέλια) και προ/μεταγεννητική ανάπτυξη (αρουραίοι) ήταν κάτω από την ανθρώπινη συστηματική έκθεση (AUC) στην ημερήσια δόση των 2 mg και συνεπώς δεν υπάρχει περιθώριο ασφαλείας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσποβιδόνη
Διβεχενικός εστέρας της γλυκερόλης
Ανυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Τάλκης
Λεκιθίνη σόγιας
Ξανθάνης κόμμι

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσποβιδόνη
Διβεχενικός εστέρας της γλυκερόλης
Ανυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Τάλκης
Λεκιθίνη σόγιας
Ξανθάνης κόμμι

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες τιτλοποίησης 12 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PA/alu/PVC/alu σε θήκη τύπου πορτοφολιού.

Συσκευασίες 84 ή 120 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες 14, 28 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PA/alu/PVC/alu.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1414/001

EU/1/19/1414/002

EU/1/19/1414/004

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1414/003

EU/1/19/1414/005

EU/1/19/1414/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

13 Ιανουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Βαρκελώνη
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Mayzent σε κάθε Κράτος Μέλος ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρχή (ΕΑΑ) για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, του τρόπου διανομής και οποιουδήποτε άλλου θέματος του προγράμματος.

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος (ΚΜ) όπου κυκλοφορεί το Mayzent, όλοι οι ιατροί οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν το Mayzent, θα έχουν λάβει επικαιροποιημένο Εκπαιδευτικό Πακέτο για τον Ιατρό, το οποίο θα περιλαμβάνει:

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ),
- Κατάλογο Ελέγχου για τον ιατρό τον οποίο θα συμβουλευτείται πριν από την συνταγογράφηση του Mayzent,
- Οδηγός Ασθενούς/Φροντιστή, η οποία θα διατίθεται σε όλους τους ασθενείς,
- Κάρτα Υπενθύμισης για την Εγκυμοσύνη για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Κατάλογος ελέγχου για τον γιατρό

Ο Κατάλογος ελέγχου για τον γιατρό θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Πιθανές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στις ασφάλεια στους ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό του CYP2C9:
 - Να γίνεται γονοτύπηση για το CYP2C9 πριν την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να προσδιοριστεί η δόση συντήρησης της σιπονιμόδης. Ο έλεγχος απαιτεί δείγμα DNA από το αίμα ή το σάλιο (από στοματικό μάκτρο). Η δοκιμασία ταυτοποιεί δύο παραλλαγές αλληλόμορφων για τα CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) και CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Και τα δύο είναι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου. Αυτός ο προσδιορισμός γονότυπου μπορεί να γίνει με τη χρήση μεθόδου προσδιορισμού ακολουθίας Sanger ή μεθόδων ανάλυσης με βάση την PCR. Για επιπλέον διευκρινήσεις παρακαλούμε ανατρέξτε στο τοπικό σας εργαστήριο.
 - Να μην συνταγογραφείται η σιπονιμόδη σε ασθενείς που είναι ομόζυγοι για CYP2C9*3*3.
 - Προσαρμόστε τη δόση συντήρησης σε 1 mg σε ασθενείς με γονότυπους CYP2C9*2*3 ή *1*3.
- Βραδυαρρυθμία (περιλαμβανομένων ανωμαλιών στην αγωγιμότητα):
 - Εκκινήστε τη θεραπεία με μία συσκευασία τιλοποίησης η οποία διαρκεί για 5 ημέρες. Εκκινήστε τη θεραπεία 0,25 mg την ημέρα 1, τιλοποιούμενη προς τα πάνω έως την δόση συντήρησης των 2 mg ή του 1 mg την ημέρα 6 με βάση την κατάσταση μεταβολισμού του CYP2C9.
 - Εάν παραληφθεί μία δόση τιλοποίησης μιας ημέρας κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ημερών της θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει ξανά με μια νέα συσκευασία τιλοποίησης.
 - Εάν η δόση συντήρησης διακοπεί για 4 ή περισσότερες διαδοχικές ημερήσιες δόσεις, η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει με μια νέα συσκευασία τιλοποίησης.
 - Απαιτήσεις παρακολούθησης κατά την έναρξη της θεραπείας.
Πριν από την έναρξη της θεραπείας:
 - Πραγματοποιήστε έλεγχο ζωτικών σημείων και ηλεκτροκαρδιογράφημα βάσης πριν την πρώτη δόση σιπονιμόδης σε ασθενείς με φλεβοκομβική βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός [HR] <55 bpm), ιστορικό πρώτου ή δεύτερου βαθμού [Mobitz τύπου I] AV αποκλεισμού, ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια (ασθενείς με τάξη NYHA I και II).

Έως 6 ώρες μετά την πρώτη δόση:

- Να παρακολουθούνται οι ασθενείς με φλεβοκομβική βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός <55 bpm), ή ιστορικό κολποκοιλιακού αποκλεισμού πρώτου ή δεύτερου βαθμού [Mobitz τύπου I], ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή καρδιακής ανεπάρκειας (ασθενείς με τάξη NYHA I και II) για διάστημα 6 ωρών μετά την πρώτη δόση της σιπονιμόδης για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας και να γίνεται ΗΚΓ στο τέλος της βωρης περιόδου παρακολούθησης.
- Εάν απαιτηθεί, ο μειωμένος καρδιακός ρυθμός που προκαλείται από τη σιπονιμόδη μπορεί να αναστραφεί με παρεντερική χορήγηση ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης.

Παρατεταμένη παρατήρηση (>6 ώρες μετά την πρώτη δόση):

- Εάν, κατά το χρονικό σημείο των 6 ωρών, ο καρδιακός ρυθμός είναι στη χαμηλότερη τιμή μετά την πρώτη δόση, να παρατείνεται η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού για τουλάχιστον 2 ακόμα ώρες και έως ότου ο καρδιακός ρυθμός αυξηθεί ξανά.
- Παρατείνετε την παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της νύχτας σε ιατρική εγκατάσταση έως ότου αποδράμουν τα ευρήματα σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται φαρμακολογική παρέμβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης κατά την έναρξη/επανάναρξη της θεραπείας. Επαναλάβετε την παρακολούθηση της πρώτης δόσης μετά τη δεύτερη δόση της σιπονιμόδης.
- Πρέπει να ξεκινά κατάλληλος χειρισμός και η παρατήρηση να συνεχίζεται έως ότου τα συμπτώματα/ευρήματα αποδράμουν εάν παρατηρηθούν τα παρακάτω συμβάντα:
 - α. Νέα εκδήλωση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού που προκύπτει οποιαδήποτε στιγμή.
 - β. Όταν κατά το χρονικό σημείο των 6 ωρών το ΗΚΔ δείχνει: Νέα εκδήλωση κολποκοιλιακού αποκλεισμού δεύτερου ή υψηλότερου βαθμού ή διάστημα QTc \geq 500 msec.

Εάν απαιτείται φαρμακολογική θεραπεία, η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της νύχτας και η βωρη παρακολούθηση πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά τη δεύτερη δόση.

- Το Mayzent αντενδείκνυται σε:

- Ασθενείς που κατά τους προηγούμενους 6 μήνες παρουσίασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (η οποία χρήζει ενδοноσοκομειακής νοσηλείας), ή καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III/IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης (NYHA).
- Ασθενείς με ιστορικό κολποκοιλιακού αποκλεισμού (AV) δεύτερου βαθμού Mobitz τύπου II, τρίτου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμό (AV), φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό ή σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, εφόσον δεν φέρουν βηματοδότη.

- Το Mayzent δεν συνιστάται σε:

- Ασθενείς με τις παρακάτω παθήσεις. Η θεραπεία με σιπονιμόδη σε αυτούς του ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους και να λαμβάνεται η συμβουλή ενός καρδιολόγου για τον καθορισμό της κατάλληλης παρακολούθησης. Συνιστάται τουλάχιστον ολονύκτια παρατεταμένη παρακολούθηση.
 - Παράταση του διαστήματος QTc >500 msec
 - Σοβαρή μη θεραπευόμενη υπνική άπνοια
 - Ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας
 - Ιστορικό υποτροπιάζόντων συγκοπτικών επεισοδίων
 - μη ελεγχόμενη υπέρταση
 - Η ταυτόχρονη χορήγηση με αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη) ή τάξης III, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου (όπως βεραπαμίλη διλτιαζέμη) και άλλα φάρμακα (π.χ. ιβαμπραβίνη ή διγοξίνη) που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό

- Λοιμώξεις περιλαμβανομένης της επανενεργοποίησης της λοίμωξης από ιό ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα, επανενεργοποίηση των άλλων ιογενών λοιμώξεων, προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) και άλλες σπάνιες ευκαιριακές λοιμώξεις:
 - Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων περιλαμβανομένων των σοβαρών λοιμώξεων, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη.
 - Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο πρόσφατο πλήρες αιμοδιάγραμμα (CBC) (δηλ. εντός των τελευταίων 6 μηνών ή μετά από τη διακοπή της προηγούμενης θεραπείας). Εκτίμησεις του CBC συνιστώνται επίσης περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
 - Πριν την έναρξη της σιπονιμόδης να εξετάζονται για αντισώματα έναντι του ιού ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV) οι ασθενείς χωρίς επιβεβαιωμένο από ιατρό ιστορικό ανεμευλογιάς ή χωρίς τεκμηρίωση πλήρους κύκλου εμβολιασμού κατά του VZV. Αν η δοκιμασία είναι αρνητική, συνιστάται εμβολιασμός και η θεραπεία με σιπονιμόδη πρέπει να αναβάλλεται για 1 μήνα ώστε να επιτραπεί η πλήρης επίδραση του εμβολιασμού.
 - Η σιπονιμόδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας.
 - Η σιπονιμόδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας ή κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας.
 - Μην ξεκινάτε θεραπεία με σιπονιμόδη σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη αποδράμει.
 - Να δίδεται προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (περιλαμβανομένων κορτικοστεροειδών) λόγω κινδύνου προσθετικών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα.
 - Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες να αναφέρουν αμέσως στον γιατρό τους σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων κατά τη διάρκεια και έως ένα μήνα μετά τη θεραπεία με σιπονιμόδη.
 - Να παρακολουθούνται προσεκτικά οι ασθενείς για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων κατά τη διάρκεια και μετά την θεραπεία με σιπονιμόδη:
 - Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (CM) με την σιπονιμόδη. Πρέπει να διεξάγεται έγκαιρη διαγνωστική αξιολόγηση σε ασθενείς με συμπτώματα και σημεία συμβατά με κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα. Σε περίπτωση διάγνωσης CM, θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία. Η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται μέχρις ότου αποκλειστεί η CM.
 - Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) με έναν άλλο τροποποιητή του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 (S1P). Οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για κλινικά συμπτώματα ή ευρήματα στην MRI ενδεικτικά της PML. Σε περίπτωση υποψίας για PML η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο PML.
- Οίδημα της ωχράς κηλίδας:
 - Να γίνεται οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικές αξιολογήσεις παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ραγοειδίτιδας ή υποκείμενης/συνυπάρχουσας νόσου του αμφιβληστροειδούς.
 - Συνιστάται να πραγματοποιείται οφθαλμολογική αξιολόγηση 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη.
 - Να δίνονται οδηγίες στον ασθενή ώστε να αναφέρει τις οπτικές διαταραχές οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη.
 - Να μην ξεκινά θεραπεία με σιπονιμόδη σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας έως ότου αυτό αποδράμει.

- Αναπαραγωγική τοξικότητα:
 - Η σιπονιμόδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Ενημερώστε τις γυναίκες για τους πιθανά σοβαρούς κινδύνους για το έμβρυο εάν χρησιμοποιηθεί σιπονιμόδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος όσο τη λαμβάνει.
 - Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία απαιτείται αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
 - Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και ανά τακτικά διαστήματα κατόπιν σχετικά με τους σοβαρούς κινδύνους στην σιπονιμόδη για το έμβρυο, με τη βοήθεια της ειδικής για την εγκυμοσύνη υπενθυμιστικής κάρτας.
 - Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια τη θεραπείας και για 10 τουλάχιστον ημέρες μετά την διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη.
 - Η σιπονιμόδη θα πρέπει διακόπτεται τουλάχιστον 10 ημέρες πριν από τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης. Όταν η σιπονιμόδη διακόπτεται για τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης, η πιθανή επιστροφή της ενεργότητας της νόσου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.
 - Συμβουλευτέ την ασθενή σε περίπτωση ακούσιας εγκυμοσύνης.
 - Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει θεραπεία με σιπονιμόδη η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για πιθανά σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο και να γίνονται εξετάσεις υπερηχογραφίας.
 - Σε περίπτωση που προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός 10 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπεία με σιπονιμόδη, παρακαλούμε να το αναφέρετε στην Novartis καλώντας το [εισάγετε τον τοπικό αριθμό] ή επισκεπτόμενοι το [εισάγετε το URL] ανεξάρτητα από το εάν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.
 - Η Novartis έχει θέσει σε εφαρμογή ένα πρόγραμμα εντατικής παρακολούθησης εκβάσεων εγκυμοσύνης PRIM (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring), το οποίο είναι ένα μητρώο βασισμένο σε ενισχυμένους μηχανισμούς παρακολούθησης για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με την εγκυμοσύνη σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε σιπονιμόδη αμέσως πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τα αποτελέσματα στα βρέφη 12 μήνες μετά τον τοκετό.

- Άλλες υπενθυμίσεις
 - Πραγματοποιήστε ελέγχους ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη. Αν οι ασθενείς παρουσιάσουν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη, ζητήστε έλεγχο ηπατικών ενζύμων. Διακόψτε τη θεραπεία εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική βλάβη. Η σιπονιμόδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C Child-Pugh).
 - Να είστε σε επαγρύπνηση για δερματικές κακοήθειες κατά τη διάρκεια θεραπείας με σιπονιμόδη. Πραγματοποιήστε δερματολογική εξέταση πριν από την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως ανά 6 έως 12 μήνες λαμβάνοντας υπόψη την κλινική αξιολόγηση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε δερματολόγο εάν εντοπιστούν ύποπτες βλάβες. Προειδοποιήστε τους ασθενείς να είναι προσεκτικοί ως προς την έκθεση στον ήλιο χωρίς προστασία. Οι ασθενείς αυτοί δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV-B ή φωτοχημειοθεραπεία PUVA. Η σιπονιμόδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργές κακοήθειες.
 - Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν οποιαδήποτε μη αναμενόμενα νευρολογικά ή ψυχιατρικά σημεία/συμπτώματα ή ταχύ νευρολογικό αποπροσανατολισμό, πρέπει να προγραμματίζεται άμεσα πλήρης φυσικός και νευρολογικός έλεγχος και να εξετάζεται η πραγματοποίηση MRI.
 - Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με πολλαπλές συνοσηρότητες, ή προχωρημένη νόσο/αναπηρία (λόγω πιθανά αυξημένων κινδύνων, για παράδειγμα λοιμώξεων, περιστατικών βραδυαρρυθμίας κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας).
 - Εάν η σιπονιμόδη διακοπεί η πιθανότητα επανεμφάνισης υψηλής ενεργότητας της νόσου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.
 - Εφοδιάστε τους ασθενείς με τον Οδηγό Ασθενούς/Φροντιστή και την Υπενθυμιστική Κάρτα Εγκυμοσύνης για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.
 - Εξοικειωθείτε με την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Mayzent.

Οδηγός Ασθενούς/Φροντιστή:

Ο Οδηγός Ασθενούς/Φροντιστή θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μνήματα:

- Τι είναι το Mayzent και πως λειτουργεί.
- Τι είναι η πολλαπλή σκλήρυνση.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να διαβάζουν προσεκτικά το φύλλο οδηγιών πριν από την έναρξη της θεραπείας και να το κρατούν στην περίπτωση που χρειαστεί να ανατρέξουν σε αυτό κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Τη σημασία της αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Πριν την έναρξη της θεραπείας θα λαμβάνεται δείγμα DNA από το αίμα ή το σάλιο (στοματικό μάκτρο) ώστε να προσδιοριστεί ο γονότυπος CYP2C9 ώστε να συμβάλει στον προσδιορισμό της κατάλληλης δόσης της σιπονιμόδης. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο ασθενής μπορεί να μην λάβει θεραπεία με σιπονιμόδη εξαιτίας συγκεκριμένου γονότυπου CYP2C9.
- Οι ασθενείς χρειάζεται να εμβολιαστούν κατά της ανεμευλογιάς ένα μήνα πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη, εάν ο ασθενής δεν είναι προστατευμένος έναντι του ιού.
- Η σιπονιμόδη δεν συνιστάται σε ασθενείς με καρδιακή νόσο ή που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να ανημερώνουν κάθε γιατρό που επισκέπτονται ότι λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη.
- Για ασθενείς με συγκεκριμένα καρδιακά προβλήματα, θα χρειαστεί ΗΚΓ πριν την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη. Την ανάγκη για παρακολούθηση (περιλαμβανομένης της παρακολούθησης του ΗΚΓ) για 6 ώρες σε κλινική μετά την πρώτη δόση της σιπονιμόδης την ημέρα 1, εάν ο ασθενής έχει καρδιακά προβλήματα. Πληροφόρηση ότι η παρακολούθηση μπορεί να παραταθεί και κατά τη διάρκεια της νύχτας, αν ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ωρών.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν αμέσως συμπτώματα ενδεικτικά χαμηλού καρδιακού ρυθμού (όπως ζάλη, ίλιγγος, ναυτία ή αίσθημα παλμών) μετά την πρώτη δόση της σιπονιμόδης και κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης.

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να προσκομίζουν ένα πρόσφατο πλήρες αιμοδιάγραμμα.
- Τα σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη και έως ένα μήνα μετά πρέπει να αναφέρονται άμεσα στον συνταγογράφοντα γιατρό.
- Οι ασθενείς πρέπει να αναφέρουν αμέσως στον συνταγογράφοντα γιατρό οποιαδήποτε συμπτώματα οπτικής δυσλειτουργία αμέσως στον συνταγογράφο γιατρό κατά τη διάρκεια και για έως ένα μήνα μετά το τέλος της θεραπείας με σιπονιμόδη.
- Οι ασθενείς πρέπει να επικοινωνούν με τον γιατρό εάν μία δόση παραληφθεί κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ημερών της θεραπείας ή για 4 ή περισσότερες συνεχόμενες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη. Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει ξανά με μία νέα συσκευασία τιτλοποίησης.
- Πρέπει να πραγματοποιούνται έλεγχοι ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επαναλαμβάνονται αν υπάρχουν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας.
- Οι ασθενείς πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε μη αναμενόμενα νευρολογικά ή ψυχιατρικά σημεία/συμπτώματα (όπως αιφνίδια έναρξη σοβαρού πονοκεφάλου, σύγχυση, σπασμούς και αλλαγές στη όραση) ή ταχύ νευρολογικό αποπροσανατολισμό στους γιατρούς τους.
- Λόγω του κινδύνου τερατογένεσης της σιπονιμόδης οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει:
 - Να ενημερώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατόπιν σε τακτικά διαστήματα σχετικά με τους σοβαρούς κίνδυνους της σιπονιμόδης για το έμβryo και σχετικά με την αντένδειξη στις έγκυες γυναίκες και τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης με τη βοήθεια της ειδικής Υπενθυμιστικής Κάρτας για την Εγκυμοσύνη.
 - Πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη να έχουν αρνητικό τεστ κύησης το οποίο θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κατάλληλα διαστήματα.
 - Να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 10 τουλάχιστον ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας ώστε να αποφευχθεί εγκυμοσύνη λόγω του πιθανού κινδύνου βλάβης του αγέννητου μωρού.
 - Να αναφέρουν αμέσως στον γιατρό κάθε (σκοπούμενη ή μη) εγκυμοσύνη, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως 10 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη.
- Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο δερματικών κακοηθειών και την ανάγκη για δερματολογική εξέταση κατά την έναρξη της θεραπείας και σε ορισμένες περιπτώσεις ανά τακτά χρονικά διαστήματα ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη και να είναι προσεκτικοί όσον αφορά την έκθεση στον ήλιο χωρίς προστασία. Επίσης ασθενείς αυτοί δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV-B ή φωτοχημειοθεραπεία PUVA. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν αμέσως τον γιατρό τους εάν παρατηρήσουν τυχόν οζίδια του δέρματος (π.χ. γυαλιστερά, μαργαριταροειδή οζίδια), κηλίδες ή ανοιχτές πληγές που δεν επουλώνονται εντός εβδομάδων. Τα συμπτώματα του καρκίνου του δέρματος μπορεί να περιλαμβάνουν ανώμαλη ανάπτυξη ή μεταβολές του δερματικού ιστού (π.χ. ασυνήθιστες ελιές (σπίλοι)) με αλλαγή στο χρώμα, το σχήμα και το μέγεθος με την πάροδο του χρόνου.
- Μετά τη διακοπή της θεραπείας με Mayzent, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνουν αμέσως τον γιατρό τους αν τα συμπτώματα της νόσου επιδεινώνονται (π.χ. αδυναμία ή οπτικές μεταβολές) ή αν παρατηρήσουν νέα συμπτώματα.
- Τα στοιχεία επικοινωνίας του γιατρού που συνταγογραφεί τη σιπονιμόδη.

Υπενθυμιστική Κάρτα Εγκυμοσύνης για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία:

Η ειδική για την εγκυμοσύνη υπενθυμιστική κάρτα ασθενούς θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Η σπιονιμόδη αντενδύκνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.
- Οι γιατροί θα παρέχουν συμβουλευτική πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε τακτικά διαστήματα έπειτα σχετικά με τον πιθανό τερατογόνο κίνδυνο της σπιονιμόδης και τις απαιτούμενες ενέργειες για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου.
- Οι ασθενείς θα ενημερώνονται από το γιατρό τους για την ανάγκη να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με σπιονιμόδη.
- Πρέπει να γίνεται ένα τεστ εγκυμοσύνης και τα αρνητικά αποτελέσματα να επικυρώνονται από το γιατρό πριν από την έναρξη της θεραπείας. Αυτό πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κατάλληλα διαστήματα.
- Οι ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σπιονιμόδη.
- Οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος ή θέλει να μείνει έγκυος η σπιονιμόδη πρέπει να διακοπεί. Η αποτελεσματική αντισύλληψη πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με σπιονιμόδη.
- Οι γιατροί θα παρέχουν συμβουλές σε περίπτωση εγκυμοσύνης και θα αξιολογήσουν την έκβαση κάθε εγκυμοσύνης.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώσουν αμέσως το γιατρό τους αν υπάρξει επιδείνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης μετά τη διακοπή της θεραπείας με σπιονιμόδη.
- Οι γυναίκες που εκτίθενται στη σπιονιμόδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενθαρρύνονται να συμμετέχουν το πρόγραμμα έκθεσης κατά την εγκυμοσύνη (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring PRIM).
- Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός 10 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με σπιονιμόδη, αυτή θα πρέπει να αναφέρεται αμέσως στο γιατρό ή τη Novartis καλώντας το [εισάγετε τον τοπικό αριθμό] ή επισκεπτόμενοι το [εισάγετε το URL] ανεξάρτητα από το εάν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΜΟΝΑΔΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σιπονιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 0,25 mg σιπονιμόδης (ως φουμαρικό οξύ).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη και λεκιθίνη σόγιας. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Συσκευασία τιτλοποίησης
12 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1414/001	Συσκευασία τιτλοποίησης με 12 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/19/1414/002	120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/19/1414/004	84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Mayzent 0,25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΘΗΚΗ ΤΥΠΟΥ ΠΟΡΤΟΦΟΛΙΟΥ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTER) (συσκευασία τιτλοποίησης 12 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 0,25 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σιπονιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 0,25 mg σιπονιμόδης (ως φουμαρικό οξύ).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη και λεκιθίνη σόγιας. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Συσκευασία τιτλοποίησης
12 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Παίρνετε το(α) δισκίο(α) την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Έναρξη

Ημέρα 1

Ημέρα 2

Ημέρα 3

Ημέρα 4

Ημέρα 5

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1414/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTERS) (συσκευασίες 84 και 120 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 0,25 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σιπονιμόδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΜΟΝΑΔΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σιπονιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg σιπονιμόδης (ως φουμαρικό οξύ).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη και λεκιθίνη σόγιας. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Mayzent 2 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTERS)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σιπονιμόδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.
Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σιπониμόδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Mayzent και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Mayzent
3. Πώς να πάρετε το Mayzent
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Mayzent
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Mayzent και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Mayzent

Το Mayzent περιέχει τη δραστική ουσία σιπониμόδη. Η σιπониμόδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται τροποποιητές του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 (S1P).

Ποιά είναι η χρήση του Mayzent

Το Mayzent χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με δευτεροπαθώς προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΔΠΠΣ) με ενεργή νόσο. Ενεργή της νόσος στην ΔΠΠΣ σημαίνει ότι υπάρχουν ακόμα υποτροπές ή όταν τα αποτελέσματα της MRI (απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού) δείχνουν σημεία φλεγμονής.

Πώς δρα το Mayzent

Το Mayzent συντελεί στην προστασία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από τις επιθέσεις του ανοσοποιητικού συστήματος του ίδιου του οργανισμού. Αυτό το επιτυγχάνει με τους εξής τρόπους:

- προκαλώντας τη λιγότερο εύκολη κυκλοφορία ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία ονομάζονται λεμφοκύτταρα) μέσα στον οργανισμό, και
- σταματώντας την πορεία αυτών των κυττάρων προς τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό.

Αυτό μειώνει τη νευρική βλάβη που προκαλεί η ΔΠΠΣ και ως εκ τούτου το Mayzent συντελεί στην επιβράδυνση των επιδράσεων της ενεργότητας της νόσου (όπως είναι η επιδείνωση της αναπηρίας, οι εγκεφαλικές βλάβες και οι υποτροπές).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Mayzent

Μην πάρετε το Mayzent:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σιπονιμόδη, το φυστίκι, τη σόγια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο β).
- εάν έχετε σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας.
- εάν είχατε ποτέ προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια ή κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα.
- εάν έχετε ενεργό καρκίνο.
- εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- εάν, κατά τους τελευταίους 6 μήνες, πάθατε καρδιακή προσβολή, ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο ή ορισμένες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας.
- εάν έχετε ορισμένες μορφές ακανόνιστου ή ανώμαλου καρδιακού ρυθμού (αρρυθμία) και δεν έχετε βηματοδότη.
- εάν τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων πριν από τη θεραπεία δείχνουν ότι, το σώμα σας δεν μπορεί να διασπάσει αυτό το φάρμακο αρκετά καλά, δεν θα πρέπει να το πάρετε (βλέπε παράγραφο «Αιματολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας» παρακάτω).
- Εάν είστε έγκυος ή θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος και δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Mayzent:

- εάν έχετε λοίμωξη ή εάν το ανοσοποιητικό σας σύστημα δεν λειτουργεί σωστά (για παράδειγμα λόγω νόσου ή φαρμάκων που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα, βλέπε επίσης «Άλλα φάρμακα και Mayzent»).
- εάν δεν περάσατε ποτέ ανεμοβλογιά και δεν έχετε εμβολιαστεί κατά της ανεμοβλογιάς. Μπορεί να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών εάν εμφανίσετε ανεμοβλογιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Mayzent. Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να εμβολιαστείτε κατά της ανεμοβλογιάς πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία σας.
- εάν προγραμματίζετε να εμβολιαστείτε. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει σχετικά (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Mayzent»).
- εάν είχατε ποτέ ή έχετε προβλήματα με την όρασή σας (συγκεκριμένα μία πάθηση, η οποία ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας) ή λοίμωξη ή φλεγμονή του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα). Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να κάνετε οφθαλμολογικές εξετάσεις πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Mayzent μπορεί να προκαλέσει οίδημα στην ωχρά κηλίδα (την περιοχή του οφθαλμού που σας επιτρέπει να βλέπετε σχήματα, χρώματα και λεπτομέρειες), το οποίο είναι γνωστό ως οίδημα της ωχράς κηλίδας. Οι πιθανότητες εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας είναι μεγαλύτερες εάν είχατε οίδημα της ωχράς κηλίδας στο παρελθόν ή εάν είχατε ποτέ ραγοειδίτιδα (φλεγμονή του οφθαλμού).
- εάν έχετε διαβήτη. Η πιθανότητα ανάπτυξης οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλέπε παραπάνω) είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με διαβήτη.
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ οποιαδήποτε από τις ακόλουθες παθήσεις (ακόμα και εάν παίρνετε θεραπεία γι' αυτές): σοβαρή καρδιακή νόσο, ακανόνιστο ή μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (αρρυθμία), εγκεφαλικό ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, βραδεία καρδιακή συχνότητα, λιποθυμία, διαταραχή του καρδιακού ρυθμού (υποδεικνύεται από τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα στο ΗΚΓ)
- εάν έχετε σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα κατά τη διάρκεια του ύπνου (υπνική άπνοια).
- εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση που δεν μπορεί να ελεγχθεί με φάρμακα. Η αρτηριακή σας πίεση θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- εάν είχατε ποτέ ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία πριν από τη συνταγογράφηση του Mayzent.

- εάν θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος, γιατί η σπιονιμόδη μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια τη εγκυμοσύνης. Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει τον κίνδυνο και θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης για να βεβαιώσει ότι δεν είστε έγκυος. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως 10 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»)

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, ενημερώστε το γιατρό σας **πριν** πάρετε το Mayzent.

Παρακολουθήστε για τα εξής κατά τη διάρκεια της λήψης του Mayzent

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα όσο παίρνετε το Mayzent, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** γιατί θα μπορούσε να είναι σοβαρό:

- εάν έχετε κάποια λοίμωξη. Το Mayzent μειώνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας. Τα λευκά αιμοσφαίρια καταπολεμούν τη λοίμωξη. Επομένως, μπορεί να αναπτύσσετε ευκολότερα λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της λήψης του Mayzent (και για 3 έως 4 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της λήψης του). Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι σοβαρές και πιθανώς ακόμα και απειλητικές για τη ζωή.
- εάν πιστεύετε ότι η σκλήρυνση κατά πλάκας επιδεινώνεται ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα. Μία πολύ σπάνια εγκεφαλική λοίμωξη, η οποία ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια με αυτά της ΔΠΠΣ. Μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που παίρνουν φάρμακα όπως είναι το Mayzent και άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας.
- εάν έχετε πυρετό, αισθάνεστε ότι έχετε γρίπη ή έχετε πονοκέφαλο, μαζί με αυχενική δυσκαμψία, ευαισθησία στο φως, ναυτία ή σύγχυση. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα ενός είδους μηνιγγίτιδας που προκαλείται από μυκητιασική λοίμωξη (κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα).
- εάν έχετε αλλαγές στην όρασή σας, για παράδειγμα εάν το κέντρο της όρασής σας γίνει θαμπό ή έχει σκιές, εάν αναπτυχθεί τυφλό σημείο στο κέντρο της όρασής σας ή εάν έχετε προβλήματα όρασης των χρωμάτων ή μικρών λεπτομερειών. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα οιδήματος της ωχράς κηλίδας. Μπορεί να μην παρατηρήσετε κάποια συμπτώματα στα πρώιμα στάδια του οιδήματος της ωχράς κηλίδας και μπορεί να προκαλέσει ορισμένα κοινά συμπτώματα όρασης με ένα επεισόδιο ΠΣ (οπτική νευρίτιδα). Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε οφθαλμολογική εξέταση 3 έως 4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και πιθανώς ξανά στη συνέχεια. Εάν επιβεβαιωθεί το οίδημα της ωχράς κηλίδας, ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει τη διακοπή της θεραπείας με Mayzent.
- Εάν έχετε συμπτώματα όπως αιφνίδια έναρξη σοβαρής κεφαλαλγίας, σύγχυση, σπασμούς και αλλαγές στην όραση. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μίας κατάστασης, η οποία ονομάζεται σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES).
- Εάν έχετε συμπτώματα όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο, πόνο στην περιοχή της κοιλιάς, κόπωση, ωχρότητα του δέρματος ή του λευκού των οφθαλμών ή μη φυσιολογικά σκουρόχρωμα ούρα. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων.
- εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε οζίδια του δέρματος (π.χ. γυαλιστερά, μαργαριταροειδή οζίδια), κηλίδες ή ανοιχτές πληγές που δεν επουλώνονται εντός εβδομάδων.

Βραδύς καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία) και ακανόνιστη καρδιακή συχνότητα

Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της θεραπείας, το Mayzent μπορεί να προκαλέσει επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού (βραδυκαρδία). Μπορεί να μην νοιώθετε τίποτα ή μπορεί να νοιώθετε ζάλη ή κόπωση. Μπορεί να προκαλέσει, επίσης, ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό κατά την έναρξη της θεραπείας. Εάν υποδεικνύουν όλα ότι μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των επιδράσεων, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παρακολουθήσει στενότερα κατά την έναρξη της θεραπείας, να σας παραπέμψει αρχικά σε ειδικό γιατρό για την καρδιά (καρδιολόγο) ή να επιλέξει να μη σας χορηγήσει το Mayzent.

Εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Το πόσο γρήγορα διασπάται (μεταβολίζεται) αυτό το φάρμακο στον οργανισμό ποικίλει από ασθενή σε ασθενή και, επομένως, διαφορετικά άτομα χρειάζονται διαφορετικές δόσεις. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει αιματολογική εξέταση ή εξέταση στο σάλιο πριν από την έναρξη της θεραπείας για να προσδιορίσει ποια δόση είναι καλύτερη για εσάς. Σε σπάνιες περιπτώσεις, το αποτέλεσμα της εξέτασης μπορεί να υποδείξει ότι δεν θα πρέπει να πάρετε το Mayzent.

Το αίμα σας θα εξεταστεί, επίσης, πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να ελεγχθεί ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων. Ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να σταματήσει ή να μειώσει τη δόση του Mayzent εάν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι πολύ χαμηλός.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, το αίμα σας θα εξεταστεί επίσης για να ελεγχθεί πόσο καλά λειτουργεί το συκώτι σας.

Καρκίνος του δέρματος

Έχουν αναφερθεί καρκίνοι του δέρματος σε ασθενείς με ΣΚΠ που λαμβάνουν θεραπεία με Mayzent. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε οζίδια του δέρματος (π.χ. γυαλιστερά μαργαριταροειδή οζίδια), κηλίδες ή ανοιχτές πληγές που δεν επουλώνονται εντός εβδομάδων. Τα συμπτώματα του καρκίνου του δέρματος μπορεί να περιλαμβάνουν ανώμαλη ανάπτυξη ή μεταβολές του δερματικού ιστού (π.χ. ασυνήθιστες ελιές (σπίλοι)) με αλλαγή στο χρώμα, το σχήμα ή το μέγεθος με την πάροδο του χρόνου. Πριν αρχίσετε το Mayzent, απαιτείται μια δερματολογική εξέταση για να διαπιστωθεί αν τυχόν έχετε οζίδια. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί επίσης τακτικές δερματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Mayzent. Εάν εμφανίσετε προβλήματα στο δέρμα σας, ο γιατρός σας μπορεί να σας παραπέμψει σε έναν δερματολόγο, ο οποίος μετά την εξέταση μπορεί να αποφασίσει ότι είναι σημαντικό για εσάς να παρακολουθείστε σε τακτική βάση.

Έκθεση στον ήλιο και προστασία έναντι του ήλιου

Το Mayzent εξασθενεί το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος. Θα πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στον ήλιο και τις ακτίνες UV:

- φορώντας κατάλληλο προστατευτικό ρουχισμό.
- εφαρμόζοντας τακτικά αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας UV.

Επιδείνωση της ΣΚΠ μετά τη διακοπή της θεραπείας με Mayzent

Μην διακόψετε τη θεραπεία με Mayzent ή αλλάζετε τη δόση σας χωρίς να μιλήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι η ΣΚΠ επιδεινώνεται αφού έχετε σταματήσει τη θεραπεία με Mayzent (βλ. «Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Mayzent» στην παράγραφο 3)

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Δεν υπάρχει εμπειρία με το Mayzent σε ηλικιωμένους ασθενείς. Συζητήστε με το γιατρό σας αν έχετε επιφυλάξεις.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί ακόμα στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Mayzent

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Βεβαιωθείτε ότι έχετε ενημερώσει τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή σας χορηγείται οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα ή θεραπείες:

- φάρμακα για τον ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, όπως η αμιωδαρόνη, η προκαϊναμίδη, η κινιδίνη, ή η σοταλόλη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μην συνταγογραφηθεί το Mayzent γιατί αυτό μπορεί να εντείνει την επίδραση στον ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό.
- φάρμακα που επιβραδύνουν τον καρδιακό ρυθμό, όπως η διλτιαζέμη ή η βεραπαμίλη (τα οποία ανήκουν σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αποκλειστές διαύλων ασβεστίου), η διγοξίνη ή η ιβαμπραδίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παραπέμψει σε ειδικό καρδιολόγο, καθώς μπορεί να χρειάζεται αλλαγή στα φάρμακά σας γιατί το Mayzent μπορεί επίσης να επιβραδύνει τον καρδιακό σας ρυθμό κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας. Εάν παίρνετε βήτα αποκλειστή, όπως ατενολόλη ή προπρανολόλη, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε προσωρινά τη θεραπεία με τον βήτα- αποκλειστή μέχρι να φτάσετε την πλήρη ημερήσια δόση του Mayzent.
- φάρμακα, τα οποία επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως είναι η χημειοθεραπεία, τα ανοσοκατασταλτικά ή άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της ΣΚΠ. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη αυτών των φαρμάκων για να αποφευχθεί η αυξημένη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα.
- εμβόλια. Εάν πρέπει να κάνετε κάποιο εμβολιασμό, ενημερώστε πρώτα τον γιατρό σας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως 4 εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας με Mayzent, δεν πρέπει να λάβετε ορισμένους τύπους εμβολίων (εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς), καθώς θα μπορούσαν να πυροδοτήσουν τη λοίμωξη που θα έπρεπε να αποτρέψουν (βλ. παράγραφο 2).
- Η φλουκοναζόλη και ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του Mayzent στο αίμα και δεν συνιστάται να λαμβάνονται σε συνδυασμό με το Mayzent. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει σχετικά με αυτό.
- Η καρβαμαζεπίνη και ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα του Mayzent στο αίμα σας και μπορεί, επομένως, να σταματήσουν τη σωστή δράση του. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με αυτό.
- Η μοδαφινίλη και ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα του Mayzent στο αίμα ορισμένων ασθενών και μπορεί, επομένως, να σταματήσουν τη σωστή δράση του. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει εάν αυτό ισχύει για εσάς.
- φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV ή φωτοχημειοθεραπεία PUVA. Η θεραπεία με UV κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Mayzent μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε καρκίνο του δέρματος.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην χρησιμοποιήσετε το Mayzent κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν προσπαθείτε να μείνετε έγκυος, ή αν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος και δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη. Εάν το Mayzent χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει κίνδυνος να προκληθεί βλάβη στο αγέννητο μωρό. Αν ή αν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος ο γιατρός θα σας ενημερώσει σχετικά με αυτό τον κίνδυνο πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Mayzent, και θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης για να διασφαλίσει ότι δεν είστε έγκυος. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη για όσο διάστημα λαμβάνετε το Mayzent και για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη διακοπή του ώστε να αποφύγετε να μείνετε έγκυος. Ρωτήστε τον γιατρό σας για τις αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης.

Εάν μείνετε έγκυος το διάστημα που παίρνετε Mayzent, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας (βλ. «Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Mayzent» στην παράγραφο 3). Θα πραγματοποιηθεί εξειδικευμένη προγεννητική παρακολούθηση.

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε για όσο διάστημα παίρνετε Mayzent. Το Mayzent μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και υπάρχει κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών για το μωρό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ο γιατρός σας θα σας πει αν η ασθένειά σας σας επιτρέπει να οδηγείτε οχήματα και να χειρίζεστε μηχανήματα με ασφάλεια. Το Mayzent δεν αναμένεται να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα όταν παίρνετε την κανονική δόση της θεραπείας σας. Κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί περιστασιακά να νοιώσετε ζάλη. Για το λόγο αυτό κατά την πρώτη μέρα της θεραπείας με Mayzent δεν θα πρέπει να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

Το Mayzent περιέχει λακτόζη και λεκιθίνη σόγιας

Αν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αν είστε αλλεργικοί στο φυστίκι ή τη σόγια, μην πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Mayzent

Η θεραπεία με Mayzent θα επιβλέπεται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Πόσο Mayzent πρέπει να πάρετε

Έναρξη της θεραπείας

Θα σας δοθεί μία συσκευασία τιτλοποίησης, με την οποία η δόση σας θα αυξάνεται σταδιακά σε διάστημα 5 ημερών. Ακολουθήστε τις οδηγίες που βρίσκονται πάνω στη συσκευασία (βλέπε επίσης τον πίνακα «Συσκευασία τιτλοποίησης»).

Σκοπός της φάσης τιτλοποίησης είναι να μειωθεί ο κίνδυνος των ανεπιθύμητων ενεργειών στην καρδιά σας κατά την έναρξη της θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας παρακολουθεί στενά κατά την έναρξη της θεραπείας εάν υπάρχει κίνδυνος να επιβραδυνθεί ή να γίνει ακανόνιστος ο καρδιακός σας ρυθμός.

Συσκευασία τιτλοποίησης

Ημέρα	Δόση	Αριθμός δισκίων Mayzent 0,25 mg που πρέπει να πάρετε
Ημέρα 1	0,25 mg	1 δισκίο
Ημέρα 2	0,25 mg	1 δισκίο
Ημέρα 3	0,5 mg	2 δισκία
Ημέρα 4	0,75 mg	3 δισκία
Ημέρα 5	1,25 mg	5 δισκία

Την ημέρα 6, θα αλλάξετε στην κανονική δόση της θεραπείας σας.

Κατά τις πρώτες 6 ημέρες της θεραπείας, συνιστάται να παίρνετε τα δισκία το πρωί με ή χωρίς τροφή.

Δόση θεραπείας

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg μία φορά την ημέρα (ένα δισκίο Mayzent των 2 mg) με ή χωρίς τροφή.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να παίρνετε μόνο 1 mg μία φορά την ημέρα (τέσσερα δισκία των 0,25 mg) εάν η αιματολογική εξέταση που πραγματοποιήθηκε πριν από την έναρξη της θεραπείας έδειξε ότι ο οργανισμός σας διασπά το Mayzent με αργό ρυθμό (βλέπε «Εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας»). Αν αυτό ισχύει για εσάς, σημειώστε ότι είναι ασφαλές να πάρετε πέντε δισκία των 0,25 mg την ημέρα 5 της περιόδου τιτλοποίησης όπως αναφέρεται παραπάνω.

Το Mayzent είναι για χρήση από το στόμα. Παίρνετε το δισκίο μαζί με νερό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Mayzent από την κανονική

Εάν έχετε πάρει υπερβολικό αριθμό δισκίων Mayzent, ή εάν πάρετε κατά λάθος το πρώτο σας δισκίο από τη συσκευασία της δόσης της θεραπείας αντί από τη συσκευασία τιτλοποίησης, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας παρακολουθήσει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Mayzent

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ημερών της θεραπείας, εάν ξεχάσετε να πάρετε τη δόση σας μία μέρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε την επόμενη δόση. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας συνταγογραφήσει μία νέα συσκευασία τιτλοποίησης. Θα πρέπει να ξαναξεκινήσετε από την ημέρα 1.

Εάν παραλείψετε μία δόση όταν βρίσκεστε στην κανονική δόση θεραπείας (ημέρα 7 και μετά), πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και συνεχίστε κανονικά. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Mayzent για 4 ή περισσότερες ημέρες στη σειρά, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε την επόμενη δόση. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας συνταγογραφήσει μία νέα συσκευασία τιτλοποίησης και θα πρέπει να ξαναξεκινήσετε τη θεραπεία από την ημέρα 1.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Mayzent

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Mayzent ή μην αλλάξετε τη δόση σας χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Το Mayzent θα παραμείνει στον οργανισμό σας για έως και 10 ημέρες μετά τη διακοπή της λήψης του. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκυττάρων) μπορεί να παραμείνει χαμηλός για έως και 3 έως 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του Mayzent. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών μπορεί να συνεχιστούν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (βλ. «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στην παράγραφο 4»).

Εάν πρέπει να ξαναξεκινήσετε το Mayzent πάνω από 4 ημέρες μετά τη διακοπή του, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει μία νέα συσκευασία τιτλοποίησης και θα πρέπει να ξαναρχίσετε τη θεραπεία ξανά από την ημέρα 1.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι η ΣΚΠ επιδεινώνεται μετά τη διακοπή της θεραπείας με Mayzent.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Εξάνθημα με μικρές φουσκάλες με υγρό, οι οποίες εμφανίζονται σε κοκκινισμένο δέρμα (συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης, η οποία ονομάζεται έρπης ζωστήρας και μπορεί να είναι σοβαρή)
- Ένα είδος καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) το οποίο συχνά εμφανίζεται σαν μαργαριταροειδές οζίδιο, αν και μπορεί να εμφανιστεί και με άλλες μορφές.
- Πυρετός, πονόλαιμος και/ή στοματικά έλκη λόγω λοίμωξης (λεμφοπενία)
- Επιληπτικές κρίσεις, σπασμοί
- Διαταραχές της όρασης όπως σκιά ή τυφλό σημείο στο κέντρο της όρασης, θαμπή όραση, προβλήματα στην όραση χρωμάτων ή λεπτομερειών (συμπτώματα οιδήματος της ωχράς κηλίδας, το οποίο είναι πρήξιμο της περιοχής της ωχράς κηλίδας του αμφιβληστροειδούς στο πίσω μέρος του οφθαλμού)
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (κολποκοιλιακός αποκλεισμός)
- Αργοί καρδιακοί παλμοί (βραδυκαρδία)

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από τα παραπάνω, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις (ένα είδος μυκητιασικής λοίμωξης), συμπεριλαμβανομένης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας με συμπτώματα όπως πονοκέφαλος μαζί με αυχενική δυσκαμψία, ευαισθησία στο φως, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή σύγχυση.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αυτές που αναφέρονται παρακάτω. Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, **ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.**

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), ορισμένες φορές με συμπτώματα όπως πονοκέφαλος και ζάλη
- αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων που δείχνουν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- νέοι σπίλοι
- ζάλη
- ακούσιο τρέμουλο του σώματος (τρόμος)
- διάρροια
- ναυτία
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι, πόδια ή πέλματα (περιφερικό οίδημα)
- αδυναμία (εξασθένηση)
- αποτελέσματα εξέτασης πνευμονικής λειτουργίας που δείχνουν μειωμένη λειτουργία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Mayzent

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί/αλουμινοφύλλο κυψέλης μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει καταστραφεί ή εμφανίζει σημάδια παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Mayzent

- Η δραστική ουσία είναι η σιπονιμόδη.

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- Κάθε δισκίο περιέχει 0,25 mg σιπονιμόδης (ως φουμαρικό οξύ της σιπονιμόδης).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: Λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε «Το Mayzent περιέχει λακτόζη»), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, διβεχενικό εστέρα της γλυκερόλης, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο.
Επικάλυψη του δισκίου: Πολυβινυλαλκοόλη, τιτανίου διοξειδίο (E171), σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172), σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172), τάλκης, λεκιθίνη σόγιας, ξανθάνης κόμμι.

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg σιπονιμόδης (ως φουμαρικό οξύ της σιπονιμόδης).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: Λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε «Το Mayzent περιέχει λακτόζη»), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, διβεχενικό εστέρα της γλυκερόλης, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο.
Επικάλυψη του δισκίου: Πολυβινυλαλκοόλη, τιτανίου διοξειδίο (E171), σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172), τάλκης, λεκιθίνη σόγιας, ξανθάνης κόμμι.

Εμφάνιση του Mayzent και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοιχτού κόκκινου χρώματος, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τα οποία φέρουν το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και το “T” στην άλλη πλευρά.

Τα Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοιχτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και το “H” στην άλλη πλευρά.

Τα Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι διαθέσιμα στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

- Συσκευασία τιτλοποίησης ως θήκη τύπου πορτοφολιού που περιέχει 12 δισκία, και
- Συσκευασίες που περιέχουν 84 ή 120 δισκία.

Τα Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι διαθέσιμα σε συσκευασίες που περιέχουν 14, 28 ή 98 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Βαρκελώνη
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Τел: +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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Τηλ.: +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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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.
Τηλέφωνο: +351 21 000 8600

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την σιπονιμόδη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Με βάση τα δεδομένα της σιπονιμόδης σχετικά με το Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα και τα ιστορικά δεδομένα, υπάρχει ένδειξη αυξημένου κινδύνου BCC με την σιπονιμόδη. Ο υποκείμενος μηχανισμός είναι άγνωστος, αλλά έχει προταθεί ένας εικαζόμενος μηχανισμός σχετιζόμενος με την συστηματική ανοσοκαταστολή και την μειωμένη ανοσοεπιτήρηση για αυξημένο κίνδυνο BCC σε ασθενείς υπό θεραπεία με σιπονιμόδη. Οι Πληροφορίες του Προϊόντος θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την σιπονιμόδη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) σιπονιμόδη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.