

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten
Mayzent 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 0,25 mg Siponimod.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 59,1 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Mayzent 2 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 2 mg Siponimod.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 57,3 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten

Blassrote, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von ca. 6,1 mm mit dem Firmenlogo auf der einen Seite und „T“ auf der anderen Seite.

Mayzent 2 mg Filmtabletten

Blassgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von ca. 6,1 mm mit dem Firmenlogo auf der einen Seite und „ll“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Siponimod ist durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen.

Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod muss bei den Patienten eine CYP2C9-Genotypisierung vorgenommen werden, um deren CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Bei Patienten mit einem CYP2C9*3*3-Genotyp darf Siponimod nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder -*1*3-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 1 mg einmal täglich (vier Tabletten zu 0,25 mg) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei allen Patienten mit anderem CYP2C9-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Siponimod 2 mg.

Mayzent wird einmal täglich eingenommen.

Dosierung

Behandlungsbeginn

Die Behandlung muss mit einer Titrationspackung über 5 Tage begonnen werden. Die Behandlung beginnt mit 0,25 mg einmal täglich an den Tagen 1 und 2, gefolgt von einmal-täglichen Dosen von 0,5 mg an Tag 3, 0,75 mg an Tag 4 und 1,25 mg an Tag 5, sodass der Patient ab Tag 6 seine verordnete Erhaltungsdosis von Siponimod erreicht (siehe Tabelle 1).

In den ersten 6 Tagen nach Behandlungsbeginn sollte die empfohlene Tagesdosis einmal täglich morgens mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Tabelle 1 Dosititrationschema zum Erreichen der Erhaltungsdosis

Titration	Titrationsschema	Dosis
Tag 1	1 x 0,25 mg	TITRATION
Tag 2	1 x 0,25 mg	
Tag 3	2 x 0,25 mg	
Tag 4	3 x 0,25 mg	
Tag 5	5 x 0,25 mg	
Tag 6	1 x 2 mg ¹	ERHALTUNG
¹	Bei Patienten mit CYP2C9*2*3- oder *1*3-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 1 mg (4 x 0,25 mg) einmal täglich (siehe oben und Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Patientensicherheit wird durch eine zusätzliche Exposition von 0,25 mg an Tag 5 nicht beeinträchtigt.	

Ausgelassene Dosen während des Behandlungsbeginns

Falls in den ersten 6 Behandlungstagen eine Titrationsschema an einem Tag ausgelassen wird, muss die Therapie mit einer neuen Titrationspackung erneut begonnen werden.

Ausgelassene Dosis nach Tag 6

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die verordnete Dosis zur nächsten vorgesehenen Zeit eingenommen werden. Die nächste Dosis darf nicht verdoppelt werden.

Erneuter Beginn der Erhaltungstherapie nach einer Behandlungsunterbrechung

Wenn eine Erhaltungstherapie für 4 oder mehr aufeinanderfolgende Tage unterbrochen wird, muss die Behandlung mit Siponimod mit einer neuen Titrationspackung erneut begonnen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Siponimod wurde bei Patienten ab 65 Jahren nicht untersucht. In klinischen Studien nahmen Patienten bis zu einem Alter von 61 Jahren teil. Bei älteren Patienten sollte Siponimod mit Vorsicht angewendet werden, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Ausgehend von den klinisch-pharmakologischen Studien ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Siponimod darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitt 4.3) nicht angewendet werden. Obwohl keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung erforderlich ist, ist bei diesen Patienten zu Behandlungsbeginn Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Siponimod bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Siponimod kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Die Filmtabletten sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnüsse, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Immundefizienzsyndrom.
- Anamnestisch bekannte Progressive Multifokale Leukenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis.
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall/eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (die eine stationäre Behandlung erforderte) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit einem anamnestisch bekannten AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II, einem AV-Block 3. Grades, einer sinusatrialen Blockierung oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten, die homozygot für das CYP2C9*3-Allel sind (CYP2C9*3*3-Genotyp; langsame Metabolisierer).
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Infektionsrisiko

Ein zentrale pharmakodynamische Wirkung von Siponimod ist die dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl auf 20 bis 30 % gegenüber dem Ausgangswert. Dies ist auf das reversible Zurückhalten (Sequestrierung) von Lymphozyten im Lymphgewebe zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Wirkungen von Siponimod auf das Immunsystem können das Infektionsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Therapiebeginn sollte ein aktuelles (d. h. nicht älter als 6 Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie erstelltes) großes Blutbild (CBC) vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des CBC regelmäßig während der Behandlung durchzuführen. Bei einer bestätigten Gesamtlymphozytenzahl von $<0,2 \times 10^9/l$ sollte die Dosis auf 1 mg reduziert werden, da in klinischen Studien die Siponimod-Dosis bei Patienten mit einer Gesamtlymphozytenzahl von $<0,2 \times 10^9/l$ verringert wurde. Wird bei einem Patienten, der bereits Siponimod in einer Dosierung von 1 mg erhält, eine Gesamtlymphozytenzahl von $<0,2 \times 10^9/l$ festgestellt, sollte die Behandlung mit Siponimod unterbrochen werden. Sobald die Gesamtlymphozytenzahl wieder einen Wert von $0,6 \times 10^9/l$ erreicht, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Siponimod in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Da pharmakodynamische Restwirkungen, wie etwa eine Senkung der Anzahl peripherer Lymphozyten, noch bis zu 3 bis 4 Wochen nach Absetzen der Behandlung anhalten können, sollte während dieses Zeitraums weiterhin aufmerksam auf Infektionen geachtet werden (siehe nachstehender Abschnitt „Beendigung der Siponimod-Therapie“).

Die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt Symptome einer Infektion sofort zu melden. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sind effektive diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende Infektion, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit Siponimod in Betracht zu ziehen.

Unter der Behandlung mit Siponimod wurde ein Fall einer Kryptokokkenmeningitis (KM) berichtet. Über Fälle von KM wurde auch bei Therapie mit einem anderen Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulator berichtet. Patienten, die Symptome und Anzeichen aufweisen, die auf eine KM hindeuten, sollten umgehend einer diagnostischen Beurteilung unterzogen werden. Bis zum Ausschluss einer KM sollte die Behandlung mit Siponimod unterbrochen werden. Wenn eine KM diagnostiziert wird, sollte eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Siponimod wurden keine Fälle einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) berichtet. Von diesen wurde jedoch in Zusammenhang mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator berichtet. Ärzte sollten besonders auf klinische Symptome oder Befunde der Magnetresonanztomographie (MRT) achten, die auf eine PML hindeuten könnten. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Siponimod unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen werden konnte.

Im Entwicklungsprogramm für Siponimod wurde über Fälle einer Herpes-Virusinfektion berichtet (einschließlich eines Falles einer Reaktivierung der Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus [VZV], die zu einer Varizella-Zoster-Meningitis führte). Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestiche Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung mit einem Varizellen-Impfstoff sollten vor dem Beginn einer Therapie mit Siponimod einen Antikörper-Test auf VZV durchführen lassen (siehe nachstehender Abschnitt „Impfungen“).

Impfungen

Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn einer Therapie mit Siponimod ein vollständiger Impfdurchlauf mit einem Varizellen-Impfstoff erfolgen. Der Behandlungsbeginn sollte danach um 1 Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann (siehe Abschnitt 4.8).

Während und bis zu 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod sollte die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Behandlung mit Siponimod kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt sein. Eine Unterbrechung der Behandlung wird für einen Zeitraum von 1 Woche vor der geplanten Impfung bis 4 Wochen danach empfohlen. Wenn die Siponimod-Therapie wegen einer Impfung unterbrochen wird, sollte eine mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden (siehe nachstehenden Abschnitt „Beendigung der Siponimod-Therapie“).

Gleichzeitige Behandlung mit antineoplastischen, immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Therapien

Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapien (einschließlich Kortikosteroide) sollte mit Vorsicht erfolgen, da während einer solchen Therapie ein Risiko von additiven Wirkungen auf das Immunsystem besteht (siehe Abschnitt 4.5).

Makulaödem

Ein Makulaödem mit oder ohne visuelle Symptome wurde in der klinischen Phase-III-Studie häufiger bei mit Siponimod behandelten Patienten (1,8 %) als bei mit Placebo behandelten Patienten (0,2 %) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Fälle trat in den ersten 3 bis 4 Monaten der Therapie auf. Aus diesem Grund wird 3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen. Da auch bei langfristiger Behandlung Fälle von Makulaödem aufgetreten sind, sollten die Patienten während der Behandlung mit Siponimod Sehstörungen jederzeit melden. Eine Beurteilung des Fundus, einschließlich der Makula, wird empfohlen.

Die Siponimod-Therapie sollte bei Patienten mit Makulaödem erst nach Abklingen begonnen werden.

Aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für ein Makulaödem sollte Siponimod bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder zugrunde liegender/gleichzeitig vorliegender Retinaerkrankung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8). Zum Nachweis eines möglichen Makulaödems wird empfohlen, bei diesen Patienten vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Siponimod-Therapie regelmäßig zu wiederholen.

Die Weiterbehandlung mit Siponimod bei Patienten mit Makulaödem wurde nicht untersucht. Es wird empfohlen, Siponimod nach dem Auftreten eines Makulaödems abzusetzen. Die Entscheidung für oder gegen die Wiederaufnahme der Behandlung mit Siponimod nach dem Abklingen des Makulaödems muss unter Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten erfolgen.

Bradyarrhythmie

Senkung der Herzfrequenz

Bei Therapiebeginn mit Siponimod kommt es zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Daher wird zu Beginn der Behandlung ein Titrationsschema angewendet, bei dem an Tag 6 die Erhaltungsdosis erreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Nach der ersten Titrationssdosis setzt die Senkung der Herzfrequenz innerhalb einer Stunde ein und erreicht an Tag 1 die niedrigsten Werte nach ca. 3 bis 4 Stunden. Bei fortgesetzter Dosissteigerung lässt sich an den nachfolgenden Tagen eine weitere Senkung der Herzfrequenz feststellen, wobei die maximale Abnahme gegenüber Tag 1 (Baseline) an Tag 5 bis 6 erreicht wird. Der stärkste Rückgang der mittleren absoluten Herzfrequenz pro Stunde nach der täglichen Dosisgabe wird an Tag 1

beobachtet, mit einer durchschnittlichen Abnahme der Pulsfrequenz um 5 bis 6 Schläge pro Minute (bpm). An den folgenden Tagen ist die Senkung der Herzfrequenz nach Einnahme des Arzneimittels weniger deutlich ausgeprägt. Bei kontinuierlicher Einnahme nimmt die Herzfrequenz ab Tag 6 wieder zu und erreicht innerhalb von 10 Tagen nach Behandlungsbeginn die unter Placebo gemessenen Werte.

Eine Herzfrequenz unter 40 bpm wurde selten beobachtet. Die Bradykardie war in der Regel asymptomatisch. Einige Patienten zeigten leichte bis mäßige Symptome, darunter Schwindel und nicht das Herz betreffende Schmerzen im Brustraum, die innerhalb von 24 Stunden ohne Intervention wieder abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.8). Falls nötig kann der durch Siponimod induzierte Abfall der Herzfrequenz durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

Atrioventrikuläre Überleitung

Der Therapiebeginn mit Siponimod wurde mit vorübergehenden Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung in Verbindung gebracht, die einem ähnlichen zeitlichen Muster folgen wie die während der Dosistitration beobachtete Abnahme der Herzfrequenz. Die verzögerte atrioventrikuläre Überleitung manifestierte sich in den meisten Fällen als atrioventrikulärer (AV) Block 1. Grades (verlängertes PR-Intervall im EKG). In klinischen Studien wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bei weniger als 1,7 % der Patienten AV-Blocks 2. Grades, üblicherweise vom Typ Mobitz I (Wenckebach), beobachtet. Die Überleitungsstörungen waren typischerweise vorübergehend, asymptomatisch und bildeten sich innerhalb von 24 Stunden wieder zurück, ohne dass ein Absetzen der Therapie erforderlich war.

Empfehlungen für den Behandlungsbeginn bei Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen

Als Vorsichtsmaßnahme sollten Patienten mit den folgenden Herzerkrankungen für einen Zeitraum von 6 Stunden nach der ersten Dosis von Siponimod auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie (siehe auch Abschnitt 4.3) überwacht werden:

- Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz <55 bpm),
- anamnestisch bekannter AV-Block 1. oder 2. Grades (Typ Mobitz I),
- anamnestisch bekannter Myokardinfarkt oder
- anamnestisch bekannte Herzinsuffizienz (Patienten mit NYHA -Klasse I und II).

Es wird empfohlen, bei diesen Patienten vor Anwendung des Arzneimittels und am Ende des Beobachtungszeitraums ein EKG durchzuführen. Bei Auftreten von Bradyarrhythmien oder Symptomen bedingt durch Überleitungsstörungen nach Dosisgabe, oder wenn im EKG 6 Stunden nach der Einnahme neu aufgetretene AV-Blocks 2. Grades oder höhergradige AV-Blockierungen oder ein QTc-Intervall ≥ 500 ms vorhanden sind, sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten und der Patient sollte bis zum Rückgang der Symptome/Befunde überwacht werden. Wenn eine pharmakologische Behandlung erforderlich ist, sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt werden und die 6-stündige Überwachung sollte nach der zweiten Dosis wiederholt werden.

Aufgrund des Risikos von schweren Herzrhythmusstörungen oder einer erheblichen Bradykardie sollte Siponimod bei Patienten mit folgenden Erkrankungen **nicht angewendet** werden:

- anamnestisch bekannte symptomatische Bradykardie oder wiederkehrende Synkopen,
- unkontrollierte Hypertonie oder
- schwere, unbehandelte Schlafapnoe.

Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Siponimod nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt, und vor Behandlungsbeginn ein Kardiologe konsultiert wurde, um die am besten geeignete Überwachung festzulegen.

Eine eingehende QT-Studie zeigte keine signifikante, direkte Auswirkung auf die Verlängerung des QT-Intervalls und Siponimod geht nicht mit einem arrhythmogenen Potenzial in Zusammenhang mit einer Verlängerung des QT-Intervalls einher. Die Einleitung der Behandlung kann zu einer verminderten Herzfrequenz und indirekten Verlängerung des QT-Intervalls während der Titrationsphase führen. Siponimod wurde nicht bei Patienten mit signifikanter QT-Verlängerung (QTc > 500 ms) oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern,

untersucht. Wenn bei einem Patienten mit vorbestehender signifikanter Verlängerung des QT-Intervalls oder aktueller Behandlung mit QT-verlängernden Arzneimitteln, die bekanntermaßen arrhythmogene Eigenschaften besitzen, eine Behandlung mit Siponimod erwogen wird, sollte vor dem Behandlungsbeginn ein Kardiologe konsultiert werden, um die am besten geeignete Überwachung für die Einleitungsphase der Therapie festzulegen.

Siponimod wurde nicht untersucht bei Patienten mit Arrhythmien, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) erfordern. Antiarrhythmika der Klasse Ia und der Klasse III wurden bei Patienten mit Bradykardie in Zusammenhang mit Fällen von Torsade de pointes gebracht. Da die Einleitung der Behandlung zu einer Senkung der Herzfrequenz führt, sollte Siponimod während des Therapiebeginns nicht gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln angewendet werden.

Die Erfahrungen sind begrenzt bei Patienten, die gleichzeitig mit Kalziumkanal-Blockern, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil oder Diltiazem), oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z. B. Ivabradin oder Digoxin), behandelt werden, da diese Arzneimittel nicht bei Patienten untersucht wurden, die Siponimod in klinischen Studien erhalten haben. Die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe während des Therapiebeginns kann mit schweren Bradykardien und Herzblockaden assoziiert sein. Aufgrund der potenziell additiven Wirkung auf die Herzfrequenz sollte die Behandlung mit Siponimod nicht bei Patienten initiiert werden, die gleichzeitig mit diesen Wirkstoffen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei solchen Patienten sollte die Behandlung mit Siponimod nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Wird zu Therapiebeginn mit Siponimod die gleichzeitige Behandlung mit einem der vorstehend genannten Wirkstoffe in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt, oder eine geeignete Überwachung gewählt werden.

Wenn Siponimod einer bestehenden Beta-Blocker-Therapie hinzugefügt wird, sind die bradyarrhythmischen Wirkungen stärker ausgeprägt. Bei Patienten, die Beta-Blocker in gleichbleibender Dosierung erhalten, ist vor Einleitung der Therapie die Ruheherzfrequenz zu berücksichtigen. Falls die Ruheherzfrequenz unter Dauerbehandlung mit Beta-Blockern bei >50 bpm liegt, kann die Therapie mit Siponimod begonnen werden. Bei einer Ruheherzfrequenz ≤ 50 bpm sollte die Behandlung mit Beta-Blockern unterbrochen werden, bis die basale Herzfrequenz bei >50 bpm liegt. Anschließend kann die Behandlung mit Siponimod eingeleitet werden. Nachdem Siponimod auf die angestrebte Erhaltungsdosis hochtitriert wurde, kann wieder mit der Beta-Blocker-Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktion

Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod sollten aktuelle (d. h. aus den letzten 6 Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein.

In der klinischen Phase -III-Studie wurden um den Faktor 3 erhöhte Werte zur Obergrenze des Normalwerts (Upper limit of normal, ULN) für die Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) bei 5,6 % der mit 2 mg Siponimod behandelten Patienten im Vergleich zu 1,5 % der Placebo behandelten Patienten, festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde die Behandlung abgesetzt, wenn der Anstieg einer mehr als 3-fachen Erhöhung entsprach und der Patient durch die Leberfunktion bedingte Symptome zeigte, oder wenn der Anstieg eine 5-fache Erhöhung überschritten hatte. In der klinischen Phase-III-Studie erfüllten 1 % aller Abbrüche eines dieser Kriterien.

Bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung sollten die Leberenzymwerte getestet werden. Siponimod sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt. Die Wiederaufnahme der Therapie hängt davon ab, ob eine andere Ursache der Leberschädigung festgestellt wird und welcher Nutzen für den Patienten von der Wiederaufnahme der

Therapie im Verhältnis zu den Risiken eines erneuten Auftretens von Leberfunktionsstörungen erwartet wird.

Obwohl keine Daten vorliegen, die belegen, dass Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung einem erhöhten Risiko für den Anstieg der Leberfunktionswerte unter Einnahme von Siponimod unterliegen, ist bei Patienten mit anamnestisch bekannter schwerer Lebererkrankung Vorsicht geboten.

Kutane Neoplasien

Bei den in der Studie A2304 am häufigsten aufgetretenen Neoplasien handelte es sich um Basalzellkarzinome. Diese wurden mit einer ähnlichen Inzidenz in den Gruppen mit Siponimod 2 mg (1,01 %, 12 Patienten) und Placebo (1,23 %, 7 Patienten) berichtet. Bei den mit Siponimod behandelten Patienten und bei Patienten unter Langzeittherapie mit einem anderen S1P-Modulator wurde jedoch auch über andere Hautmalignitäten, einschließlich Melanome, berichtet. Patienten, die mit Siponimod behandelt werden, sollten vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung gewarnt werden. Diese Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UVB-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

Unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen

Bei einem anderen Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptormodulator wurde über seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) berichtet. Derartige Ereignisse wurden nicht im Entwicklungsprogramm für Siponimod berichtet. Sollte ein Patient jedoch unter der Behandlung mit Siponimod unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. kognitive Defizite, Verhaltensänderungen, kortikale Sehstörungen oder andere neurologische kortikale Symptome/Anzeichen oder Symptome/Anzeichen, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hinweisen) oder eine beschleunigte neurologische Verschlechterung entwickeln, ist umgehend eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung anzusetzen. Zudem sollte eine MRT -Untersuchung erwogen werden.

Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva oder immunmodulatorischen Therapien

Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie müssen die Halbwertszeit und der Wirkmechanismus der anderen Therapie berücksichtigt werden, um einen additiven Immuneffekt zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren. Eine Bestimmung der peripheren Lymphozytenzahl (großes Blutbild) wird vor der Initiierung mit Siponimod empfohlen, um sicherzugehen, dass Immuneffekte der vorherigen Therapie (z. B. Zytopenie) abgeklungen sind.

Aufgrund der in der Produktinformation von Alemtuzumab beschriebenen Eigenschaften und Dauer der immunsuppressiven Wirkungen wird der Beginn einer Behandlung mit Siponimod nach Alemtuzumab nicht empfohlen.

Mit der Einnahme von Siponimod kann generell sofort nach Absetzen von Beta-Interferon oder Glatirameracetat begonnen werden.

Auswirkungen auf den Blutdruck

Patienten mit nicht medikamentös eingestellter Hypertonie waren von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Siponimod ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

In der klinischen Phase-III-Studie zu SPMS wurde bei Patienten unter Siponimod häufiger über Hypertonie berichtet (12,6 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (9,0 %). Die Behandlung mit Siponimod führte kurz nach Beginn der Therapie zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Die Blutdruckerhöhung erreichte nach ca. 6-monatiger Behandlung ihr Maximum

(systolisch: 3 mmHg, diastolisch: 1,2 mmHg) und blieb anschließend stabil. Die Wirkung hielt bei fortgesetzter Behandlung an.

Während der Behandlung mit Siponimod sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden.

CYP2C9-Genotyp

Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod müssen die Patienten für das CYP2C9-Gen genotypisiert werden, um ihren CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2). Patienten, die homozygot für CYP2C9*3 sind (CYP2C9*3*3-Genotyp: ungefähr 0,3 bis 0,4 % der Bevölkerung), dürfen nicht mit Siponimod behandelt werden. Bei diesen Patienten führt die Anwendung von Siponimod zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln des Wirkstoffs. Um eine erhöhte Exposition mit Siponimod zu vermeiden, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis bei Patienten mit einem CYP2C9*2*3-Genotyp (1,4 bis 1,7 % der Bevölkerung) oder einem CYP2C9*1*3-Genotyp (9 bis 12 % der Bevölkerung) 1 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund des Risikos für den Fötus ist Siponimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über das Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und während der Behandlung und für mindestens 10 Tage nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Beendigung der Siponimod-Therapie

Bei einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator wurde nach dem Absetzen in seltenen Fällen über eine schwere Krankheitsverschlimmerung, einschließlich Rückkehr von Krankheitsaktivität, berichtet. Die Möglichkeit einer schweren Verschlimmerung der Erkrankung nach Beendigung der Siponimod-Behandlung sollte berücksichtigt werden. Nach Absetzen von Siponimod sollten Patienten auf maßgebliche Anzeichen einer möglichen schweren Verschlimmerung oder Rückkehr einer hohen Krankheitsaktivität überwacht werden. Bei Bedarf ist eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Siponimod bleibt nach dem Absetzen der Behandlung noch bis zu 10 Tage lang im Blut nachweisbar. Werden während dieser Zeitspanne andere Therapien begonnen, führt dies zu einer gleichzeitigen Exposition mit Siponimod.

Bei der überwiegenden Mehrheit (90 %) der SPMS-Patienten normalisiert sich die Lymphozytenzahl innerhalb von 10 Tagen nach Beendigung der Therapie. Pharmakodynamische Restwirkungen, wie beispielsweise eine Senkung der Anzahl peripherer Lymphozyten, können jedoch noch bis zu 3 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis anhalten. Die Gabe von Immunsuppressiva während dieses Zeitraums kann eine additive Wirkung auf das Immunsystem haben. Dementsprechend ist nach der letzten Dosis für 3 bis 4 Wochen Vorsicht angebracht.

Beeinträchtigung hämatologischer Untersuchungen

Da Siponimod die Lymphozytenzahl im Blut über die Umverteilung in sekundäre Lymphorgane reduziert, kann bei Patienten unter Behandlung mit Siponimod die Lymphozytenzahl im peripheren Blut nicht zur Statusbeurteilung der Lymphozyten-Untergruppen herangezogen werden. Da die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten reduziert ist, erfordern Laboruntersuchungen der zirkulierenden mononukleären Zellen größere Blutmengen.

Sonstige Bestandteile

Die Tabletten enthalten Phospholipide aus Sojabohnen. Patienten, die überempfindlich gegen Erdnüsse oder Soja sind, dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antineoplastische, immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapien

Siponimod wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen, immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Therapien untersucht. Da während einer solchen Therapie und in den Wochen nach dem Absetzen dieser Arzneimittel ein Risiko für additive Wirkungen auf das Immunsystem besteht, ist bei der gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der in der Produktinformation von Alemtuzumab beschriebenen Eigenschaften und Dauer der immunsuppressiven Wirkungen wird der Beginn einer Behandlung mit Siponimod nach Alemtuzumab nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen der Behandlung überwiegt eindeutig die Risiken für den einzelnen Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Antiarrhythmika, QT -verlängernde Arzneimittel, Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken können

Aufgrund der potenziell additiven Wirkungen auf die Herzfrequenz sollten die Patienten während der Einleitung der Therapie mit Siponimod nicht gleichzeitig mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol), das QT -Intervall verlängernden Arzneimitteln mit bekanntermaßen arrhythmogenen Eigenschaften, Kalziumkanal-Blockern, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil oder Diltiazem), oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz senken können (z. B. Ivabradin oder Digoxin), behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Für die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Siponimod liegen keine Daten vor. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen zu Behandlungsbeginn kann mit schwerer Bradykardie und Herzblockade einhergehen. Aufgrund der möglichen additiven Wirkung auf die Herzfrequenz sollte die Behandlung mit Siponimod bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen Substanzen behandelt werden, im Allgemeinen nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4). Wird eine Behandlung mit Siponimod in Betracht gezogen, sollte die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt, oder um eine geeignete Überwachung während des Therapiebeginns zu gewährleisten.

Beta-Blocker

Aufgrund der additiven Wirkungen auf die Senkung der Herzfrequenz ist Vorsicht geboten, wenn bei Patienten, die Beta-Blocker erhalten, mit einer Siponimod-Therapie begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Siponimod in gleichbleibender Dosierung erhalten, kann eine Behandlung mit Beta-Blockern initiiert werden.

Die negativ chronotrope Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Siponimod und Propranolol wurde im Rahmen einer speziellen Studie zur Pharmakodynamik und Sicherheit untersucht. Wurde Propranolol zusätzlich zu Siponimod im pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Steady State gegeben, waren die negativ chronotropen Wirkungen weniger ausgeprägt (geringer als additiv) als bei Gabe von Siponimod zusätzlich zu Propranolol im pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Steady State (additive Wirkung auf die Herzfrequenz).

Impfungen

Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen kann ein Infektionsrisiko beinhalten und sollte daher während der Behandlung mit Siponimod und bis zu 4 Wochen danach vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Während und bis zu 4 Wochen nach einer Behandlung mit Siponimod kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt sein. Die Wirksamkeit der Impfung ist voraussichtlich nicht beeinträchtigt,

wenn die Behandlung mit Siponimod für einen Zeitraum von 1 Woche vor der Impfung bis 4 Wochen danach unterbrochen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Potenzial anderer Arzneimittel, die Pharmakokinetik von Siponimod zu beeinflussen

Siponimod wird vorwiegend durch das Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) und in einem geringeren Ausmaß durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %) metabolisiert. CYP2C9 ist ein polymorphes Enzym und die Arzneimittelwechselwirkung in Anwesenheit von Arzneimitteln, die sich auf CYP3A oder CYP2C9 auswirken, hängt vermutlich vom CYP2C9-Genotyp ab.

CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitoren

Aufgrund einer signifikanten Zunahme der Siponimod-Exposition wird die gleichzeitige Anwendung von Siponimod und Arzneimitteln, die eine mäßige CYP2C9- und eine mäßige oder starke CYP3A4-Inhibition verursachen, nicht empfohlen. Diese Begleitmedikation kann aus einem moderaten CYP2C9/CYP3A4-Dual-Inhibitor (z. B. Fluconazol) oder einem mäßigen CYP2C9-Inhibitor in Kombination mit einem separaten mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitor bestehen.

Die gleichzeitige Gabe von täglich 200 mg Fluconazol (mäßig starker CYP2C9/starker CYP3A4-Inhibitor) im Steady State und einer Einzeldosis von 4 mg Siponimod führte bei gesunden Probanden mit einem CYP2C9*1*1-Genotyp zu einem 2-fachen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Siponimod. Ausgehend von einer Beurteilung des Wechselwirkungspotenzials mittels physiologisch basierter pharmakokinetischer (PBPK) Modelle ist für jede Art von CYP3A4- und CYP2C9-Inhibitoren eine Verdopplung der AUC von Siponimod zu erwarten, außer bei Patienten mit einem CYP2C9*2*2-Genotyp. Bei Patienten mit einem CYP2C9*2*2-Genotyp ist bei gleichzeitiger Gabe von mäßig starken CYP2C9/CYP3A4-Inhibitoren mit einer 2,7-fachen Zunahme der AUC von Siponimod zu rechnen.

CYP2C9- und CYP3A4-Induktoren

Siponimod kann mit den meisten Arten von CYP2C9- und CYP3A4-Induktoren kombiniert werden. Aufgrund einer zu erwartenden Verringerung der Exposition gegenüber Siponimod sind jedoch bei folgenden Kombinationen die Zweckmäßigkeit und der mögliche Nutzen der Behandlung zu berücksichtigen:

- mit starken CYP3A4-/mäßig starken CYP2C9-Induktoren (z. B. Carbamazepin) bei allen Patienten unabhängig vom Genotyp,
- mit mäßig starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Modafinil) bei Patienten mit einem CYP2C9*1*3- oder CYP2C9*2*3-Genotyp.

Gemäß einer Beurteilung des Wechselwirkungspotenzials mittels PBPK-Modellen ist unter diesen Bedingungen eine signifikante Reduktion der Siponimod-Exposition zu erwarten (um 76 % bzw. 51 %). Die gleichzeitige Gabe von täglich 2 mg Siponimod und 600 mg Rifampicin (starker CYP3A4- und mäßig starker CYP2C9-Induktor) führte bei CYP2C9*1*1-Patienten zu einer Verringerung der $AUC_{\text{tau,ss}}$ von Siponimod um 57 % und der $C_{\text{max,ss}}$ um 45 %.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Gabe von Siponimod wirkte sich nicht in klinisch relevanter Weise auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von oralen Kontrazeptiva mit einer Kombination aus Ethinylestradiol und Levonorgestrel aus. Unter Behandlung mit Siponimod blieb daher die Wirksamkeit der untersuchten oralen Kontrazeptiva erhalten.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene enthalten, durchgeführt. Eine Beeinflussung der Wirksamkeit dieser Verhütungsmittel durch Siponimod ist jedoch nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, ist Siponimod kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Deshalb müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Therapiebeginn einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und über das schwerwiegende Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und bis mindestens 10 Tage nach der letzten Dosis von Siponimod anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Spezifische Maßnahmen sind auch im Schulungspaket für Ärzte enthalten. Diese Maßnahmen müssen vor der Verordnung von Siponimod für Patientinnen und während der Behandlung durchgeführt werden.

Wird die Siponimod-Therapie zum Zweck der Schwangerschaftsplanung abgesetzt, sollte eine mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Siponimod bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine durch Siponimod hervorgerufene Embryo- und Fetotoxizität bei Ratten und Kaninchen sowie teratogene Wirkungen bei Ratten einschließlich embryofetale Todesfälle und skelettale oder viszerale Fehlbildungen gezeigt, bei einer Exposition, die mit der Exposition des Menschen bei einer Tagesdosis von 2 mg vergleichbar ist (siehe Abschnitt 5.3). Darüber hinaus zeigten die klinischen Erfahrungen mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator bei Anwendung während der Schwangerschaft ein 2-fach höheres Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen im Vergleich zu der in der Allgemeinbevölkerung beobachteten Rate.

Demzufolge ist Siponimod während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Siponimod sollte mindestens 10 Tage vor der Planung einer Schwangerschaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Siponimod abgesetzt werden. Es sollte eine medizinische Beratung über das Risiko von schädlichen Auswirkungen auf den Fötus als Folge der Behandlung stattfinden und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Siponimod oder seine Hauptmetaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurden Siponimod und seine Metaboliten in die Milch ausgeschieden. Siponimod sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung von Siponimod auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Siponimod wirkte sich nicht auf die männlichen Fortpflanzungsorgane von Ratten und Affen oder auf die Fertilitätsparameter bei Ratten aus.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Siponimod hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zu Beginn der Therapie mit Siponimod kann jedoch bisweilen Schwindel auftreten. Daher sollten Patienten während des ersten Behandlungstags mit Siponimod weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Kopfschmerzen (15 %) und Hypertonie (12,6 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede unerwünschte Arzneimittelwirkung anhand der folgenden Konventionen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 2 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Herpes zoster
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig	Melanozytärer Nävus
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Lymphopenie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel Krampfanfälle Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig	Makulaödem
Herzerkrankungen	
Häufig	Bradykardie Atrioventrikulärer Block (1. und 2. Grades)
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit Diarrhö
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Peripheres Ödem Asthenie
Untersuchungen	
Sehr häufig	Erhöhte Werte bei Leberfunktionstests
Häufig	Verminderte Werte bei Lungenfunktionstests

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In der klinischen Phase-III-Studie zu SPMS war die Gesamtrate an Infektionen zwischen Patienten unter Siponimod und Patienten unter Placebo vergleichbar (49,0 % bzw. 49,1 %). Jedoch wurde unter Siponimod im Vergleich zu Placebo über eine erhöhte Rate von Herpes Zoster-Infektionen berichtet (2,5 % gegenüber 0,7 %). Im Verlängerungsteil der klinischen Phase-III-Studie wurde ein Fall einer Kryptokokkenmeningitis (KM) unter Siponimod berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Makulaödem

Bei Patienten, die Siponimod erhielten, wurde häufiger über ein Makulaödem berichtet (1,8 %) als bei Patienten unter Placebo (0,2 %). Auch wenn die Mehrzahl der Fälle innerhalb von 3 bis 4 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Siponimod aufgetreten sind, wurden Fälle auch bei Patienten, die länger als 6 Monate mit Siponimod behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Einige Patienten zeigten verschwommenes Sehen oder eine Abnahme der Sehschärfe, andere hingegen waren asymptomatisch und ihr Makulaödem wurde bei einer routinemäßigen ophthalmologischen Untersuchung diagnostiziert. Nach Absetzen der Behandlung trat im Allgemeinen eine Besserung oder spontane Rückbildung des Makulaödems ein. Das Rezidivrisiko bei erneuter Gabe wurde nicht untersucht.

Bradyarrhythmie

Der Therapiebeginn mit Siponimod führt zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und kann zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.4). Bei 6,2 % der mit Siponimod behandelten Patienten wurde eine Bradykardie berichtet, im Vergleich zu 3,1 % unter Placebo. Ein AV-Block trat bei 1,7 % der Patienten unter Siponimod und bei 0,7 % der Placebo-Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Die maximale Abnahme der Herzfrequenz wird in den ersten 6 Stunden nach Dosisgabe beobachtet.

Während der Phase der initialen Dosierung wurde eine vorübergehende, dosisabhängige Verringerung der Herzfrequenz beobachtet, die bei Dosen ≥ 5 mg ihr Plateau erreichte. Bradyarrhythmische Ereignisse (AV-Block und Sinusarrest) wurden häufiger unter der Behandlung mit Siponimod als unter Placebo nachgewiesen.

Die meisten AV-Blockierungen und Sinusarreste traten oberhalb der therapeutischen Dosis von 2 mg auf. Im Vergleich zur Dosistitration war die Inzidenz merklich höher, wenn keine Dosistitration durchgeführt wurde.

Die durch Siponimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz ist durch Anwendung von Atropin oder Isoprenalin reversibel.

Leberfunktionstests

Erhöhte Leberenzymwerte (meist ein erhöhter ALT-Wert) wurden bei mit Siponimod behandelten MS-Patienten berichtet. In der klinischen Phase-III-Studie zu SPMS wurde unter der Behandlung mit Siponimod häufiger über erhöhte Leberfunktionswerte berichtet als unter Placebo (11,3 % gegenüber 3,1 %). Dabei handelte es sich hauptsächlich um Erhöhungen der Lebertransaminasen-Werte (ALT/AST) und GGT. Die Mehrzahl der Erhöhungen trat innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Die ALT -Werte normalisierten sich innerhalb von rund 1 Monat nach Absetzen von Siponimod (siehe Abschnitt 4.4).

Blutdruck

In der klinischen Phase-III-Studie zu SPMS wurde bei Patienten unter Siponimod häufiger über Hypertonie berichtet (12,6 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (9,0 %). Die Behandlung mit Siponimod führte kurz nach Beginn der Therapie zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Die Blutdruckerhöhung erreichte nach ca. 6-monatiger Behandlung ihr Maximum (systolisch: 3 mmHg, diastolisch: 1,2 mmHg) und blieb anschließend stabil. Die Wirkung hielt bei fortgesetzter Behandlung an.

Krampfanfälle

In der klinischen Phase-III-Studie zu SPMS wurde bei 1,7 % der Patienten, die mit Siponimod behandelt wurden, über Krampfanfälle berichtet, im Vergleich zu 0,4 % unter Placebo.

Auswirkungen auf die Atemwege

Unter der Behandlung mit Siponimod wurde eine geringfügige Reduktion der Werte für die Einsekundenkapazität (FEV₁) und die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO)

beobachtet. In den Monaten 3 und 6 der Behandlung im Rahmen der klinischen Phase-III-Studie an Patienten mit SPMS betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für FEV₁ in der Siponimod-Gruppe zu jedem Zeitpunkt -0,1 l; in der Placebo-Gruppe wurden keine Veränderungen festgestellt. Diese Beobachtungen waren bei Patienten mit Atemwegserkrankungen wie chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma, die mit Siponimod behandelt wurden, geringfügig höher (durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von FEV₁ ca. 0,15 l). Unter Dauerbehandlung schlug sich dieser verminderte Wert nicht in klinisch bedeutsamen unerwünschten Ereignissen nieder; es wurde in diesem Zusammenhang auch nicht vermehrt über Husten oder Atemnot berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Basierend auf dem Auftreten von symptomatischen Bradykardien nach Einzeldosen von 75 mg bei gesunden Probanden wurde die maximal verträgliche Einzeldosis auf 25 mg festgelegt. Einige Studienteilnehmer erhielten versehentlich Dosen von bis zu 200 mg täglich über 3 bis 4 Tage; bei ihnen kam es zu einer vorübergehenden, asymptomatischen leichten bis mäßigen Erhöhung der Leberfunktionswerte.

Bei einem Patienten (mit Depressionen in der Vorgeschichte), der 84 mg Siponimod eingenommen hatte, waren die Lebertransaminasen leicht erhöht.

Wenn bei Erstgabe von Siponimod oder während der Dosistitrationphase von Siponimod eine Überdosierung stattfindet, ist es wichtig, den Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Bradykardie zu beobachten. Dies kann auch eine Überwachung über Nacht beinhalten. Es sind regelmäßige Messungen von Puls und Blutdruck erforderlich und es sollten Elektrokardiogramme durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Für Siponimod steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Weder Dialyse noch Plasmaaustausch führen zu einer bedeutsamen Elimination von Siponimod aus dem Körper.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva,
ATC-Code: L04AA42

Wirkmechanismus

Siponimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulator. Siponimod bindet selektiv an zwei der fünf G Protein--gekoppelten Rezeptoren (GPCR) für S1P: S1P-Rezeptor 1 und S1P-Rezeptor 5. Siponimod wirkt als funktioneller Antagonist auf den S1P-Rezeptor 1 der Lymphozyten und verhindert so die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Dies vermindert die Rezirkulation von T Zellen in das Zentralnervensystem (ZNS), um die Entzündung im ZNS zu begrenzen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Verringerung der peripheren Lymphozyten im Blut

Innerhalb von 6 Stunden nach der ersten Dosis löst Siponimod eine dosisabhängige Reduktion der Anzahl peripherer Lymphozyten im Blut aus, was auf das reversible Zurückhalten (Sequestrierung) von Lymphozyten im Lymphgewebe zurückzuführen ist.

Bei andauernder täglicher Gabe nimmt die Lymphozytenzahl kontinuierlich ab und erreicht einen medianen Minimalwert (90%-KI) von ungefähr 0,560 (0,271 bis 1,08) Zellen/nl bei einem typischen, nicht aus Japan stammenden CYP2C9*1*1- oder CYP2C9*1*2-Patienten mit SPMS, was einer Verringerung von 20 bis 30 % gegenüber dem Ausgangswert entspricht. Bei täglicher Einnahme werden niedrige Lymphozytenzahlen aufrechterhalten.

Bei der überwiegenden Mehrheit (90 %) der SPMS-Patienten normalisiert sich die Lymphozytenzahl innerhalb von 10 Tagen nach Beendigung der Therapie. Nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod können Restwirkungen bezüglich einer Senkung der Anzahl peripherer Lymphozyten noch bis zu 3 bis 4 Wochen nach der letzten Dosis anhalten.

Herzfrequenz und -rhythmus

Zu Beginn der Behandlung verursacht Siponimod eine vorübergehende Verringerung der Herzfrequenz und der atrioventrikulären Überleitung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Mechanistisch steht dies mit einer Aktivierung von G Protein-gekoppelten, einwärtsgerichteten Kaliumkanälen (GIRK) über S1P-Rezeptor 1-Stimulation in Zusammenhang, die zu einer zellulären Hyperpolarisation und verminderten Erregbarkeit führt. Aufgrund des funktionellen Antagonismus am S1P-Rezeptor 1 führt die anfängliche Titration von Siponimod zu einer erfolgreichen Desensibilisierung der GIRK Kanäle-, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist.

Potenzial zur Verlängerung des QT-Intervalls

Im Rahmen einer eingehenden QT-Studie wurden die Wirkungen therapeutischer (2 mg) und suprathérapeutischer (10 mg) Dosen von Siponimod auf die Repolarisation des Herzens untersucht. Die Ergebnisse deuten nicht darauf hin, dass Siponimod ein arrhythmogenes Potenzial in Zusammenhang mit der Verlängerung des QT-Intervalls besitzt. Siponimod führte zu einer Erhöhung des placebokorrigierten, an den Ausgangswert angepassten QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) um mehr als 5 ms, mit einem maximalen durchschnittlichen Effekt von 7,8 ms (2 mg) bzw. 7,2 ms (10 mg) 3 Stunden nach der Dosisgabe. Die Obergrenze des einseitigen 95%-KI für das $\Delta\Delta\text{QTcF}$ lag zu allen Zeitpunkten unter 10 ms. Kategoriale Analysen ergaben, dass unter der Behandlung keine QTc-Werte über 480 ms, keine QTc-Anstiege von mehr als 60 ms gegenüber dem Ausgangswert sowie kein korrigierter oder nicht korrigierter QT/QTc-Wert oberhalb von 500 ms auftraten.

Lungenfunktion

Eine Behandlung mit Siponimod als Einzel- oder Mehrfachgabe über 28 Tage ist nicht mit einer klinisch relevanten Erhöhung des respiratorischen Widerstands, gemessen mittels Einsekundenkapazität (FEV_1) und forciertem expiratorischen Fluss (FEF) während des Ausatmens von 25 bis 75 % der forcierten Vitalkapazität ($\text{FEF}_{25-75\%}$), assoziiert. Bei nicht-therapeutischen Einzeldosen (>10 mg) wurde ein leichter Trend zu einer verminderten FEV_1 festgestellt. Die Mehrfachgabe von Siponimod ging mit leichten bis mäßigen Veränderungen der FEV_1 und des $\text{FEF}_{25-75\%}$ einher, die nicht dosis- oder tageszeitabhängig waren und keine klinischen Anzeichen für eine Erhöhung des respiratorischen Widerstands aufzeigten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Siponimod wurde im Rahmen einer Phase-III-Studie zur Beurteilung der einmal täglichen Gabe von 2 mg bei Patienten mit SPMS untersucht.

Studie A2304 (EXPAND) bei SPMS

Bei der Studie A2304 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Ereignis- und Nachbeobachtungsdauer-getriebene Phase-III-Studie bei Patienten mit SPMS, bei denen

in den letzten 2 Jahren eine Krankheitsprogression dokumentiert wurde, ohne dass Schübe auftraten oder die Progression mit einem Schub in Zusammenhang stand. In den 3 Monaten vor der Studienaufnahme gab es bei den Patienten keine Hinweise auf einen Schub und ihr Wert auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) lag zu Studienbeginn bei einem Medianwert von 3,0 bis 6,5. Der mediane EDSS-Ausgangswert war 6,0. Patienten älter als 61 Jahre wurden nicht eingeschlossen. Im Hinblick auf die Krankheitsaktivität können die für die Entzündungsaktivität bei SPMS charakteristischen Merkmale Schübe- oder bildgebungsbezogen sein (d. h. Kontrastmittel-anreichernde T1-Läsionen oder aktive [neue oder sich neu vergrößernde] T2-Läsionen).

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder 2 mg Siponimod oder Placebo. Klinische Beurteilungen erfolgten beim Screening und anschließend alle 3 Monate sowie bei Auftreten eines Schubes. MRT-Untersuchungen wurden beim Screening und alle 12 Monate durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression, ermittelt als Erhöhung des EDSS-Wertes um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert (0,5 Punkte bei Patienten mit einem EDSS-Ausgangswert von 5,5 oder höher), die über 3 Monate bestehen blieb. Wichtige sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigten Verschlechterung um mindestens 20 % gegenüber dem Ausgangswert beim 25-Fuß-Gehtest (timed 25 foot walk test, T25W) und die Veränderung des Volumens der T2-Läsionen gegenüber dem Studienstart. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden die nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression, die prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens und Parameter für die entzündliche Krankheitsaktivität (jährliche Schubrate, Läsionen im MRT) verwendet. Die anhand des Wertes im Symbol Digit Modality Test (SDMT) ermittelte Veränderung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit war ein explorativer Endpunkt.

Die Studiendauer war für die einzelnen Patienten variabel (mediane Studiendauer: 21 Monate, Bereich: 1 Tag bis 37 Monate).

In der Studie wurden 1.651 Patienten randomisiert und erhielten entweder 2 mg Siponimod (n = 1.105) oder Placebo (n = 546); 82 % der mit Siponimod behandelten Patienten und 78 % der Placebo-Patienten schlossen die Studie ab. Die medianen Ausgangswerte waren: Alter 49 Jahre, Dauer der Erkrankung 16 Jahre und EDSS-Wert 6,0. Bei 64 % der Patienten war in den 2 Jahren vor Studienaufnahme kein Schub aufgetreten und 76 % wiesen auf der zu Studienbeginn angefertigten MRT-Aufnahme keine Gadolinium(Gd)-anreichernden Läsionen auf. 78 % der Patienten hatten bereits zuvor eine Therapie gegen ihre MS-Erkrankung erhalten.

Die Zeit bis zum Auftreten der nach 3 und 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression war unter Siponimod signifikant verzögert, mit einer Risikoreduktion für eine nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression um 21 % im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio[HR] 0,79, p = 0,0134) und einer Risikoreduktion für eine nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression um 26 % gegenüber Placebo (HR 0,74, p = 0,0058).

Abbildung 1 Patienten mit nach 3 und 6 Monaten bestätigter Behinderungsprogression anhand von EDSS-Kaplan-Meier-Kurven (vollständiger Analysesatz, Studie A2304)

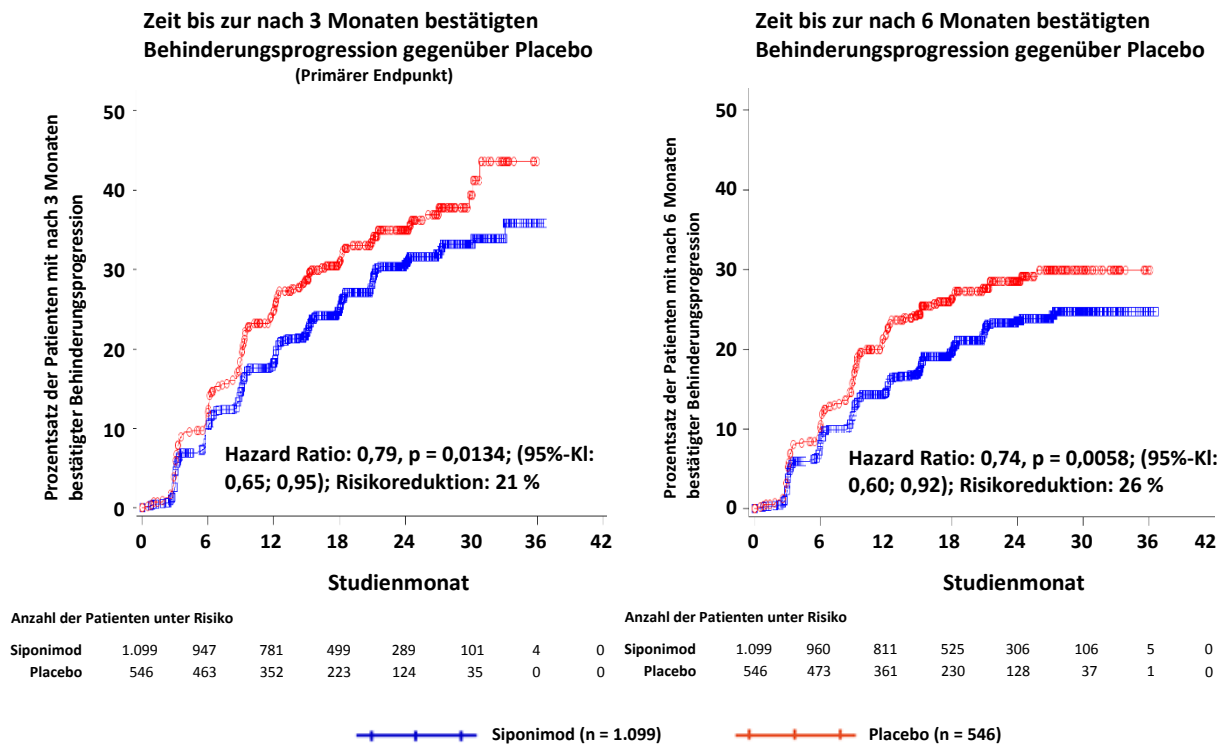


Tabelle 3 Klinische und MRT-Ergebnisse der Studie A2304

Endpunkte	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n = 1.099)	Placebo (n = 546)
Klinische Endpunkte		
Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Anteil der Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression (primärer Endpunkt)	26,3 %	31,7 %
Risikoreduktion ¹	21 % (p = 0,0134)	
Anteil der Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter 20%iger Zunahme beim 25-Fuß-Gehtest	39,7 %	41,4 %
Risikoreduktion ¹	6 % (p = 0,4398)	
Anteil der Patienten mit nach 6 Monaten bestätigter Behinderungsprogression	19,9 %	25,5 %
Risikoreduktion ¹	26 % [(p = 0,0058)] ⁶	
Jährliche Schubrate (ARR)	0,071	0,152
Verringerung der Rate ²	55 % [(p < 0,0001)] ⁶	
MRT-Endpunkte		
Veränderung des Volumens der T2-Läsionen (mm ³) gegenüber dem Ausgangswert ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Unterschied bei der Änderung des Volumens der T2-Läsionen	-695 mm ³ (p < 0,0001) ⁷	
Prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens gegenüber dem Ausgangswert (95%-KI) ³	-0,497 %	-0,649 %
Unterschied bei der prozentualen Veränderung des Gehirnvolumens	0,152 % [(p = 0,0002)] ⁶	
Durchschnittliche kumulative Anzahl der Gd-anreichernden, T1-gewichteten Läsionen (95%-KI) ⁴	0,081	0,596
Verringerung der Rate	86 % [(p < 0,0001)] ⁶	
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 4 Punkte beim Symbol Digit Modality Test ⁵	16,0 %	20,9 %
Risikoreduktion ¹	25 % [(p = 0,0163)] ⁶	
¹	Aus Cox-Modellen für die Zeit bis zur Progression	
²	Aus einem Modell für wiederkehrende Ereignisse	
³	Durchschnitt aus Monat 12 und Monat 24	
⁴	Bis Monat 24	
⁵	Bestätigt nach 6 Monaten	
⁶	[Der nominale p-Wert für Endpunkte, die nicht in den hierarchischen Tests enthalten und nicht an die Multiplizität eingestellt sind]	
⁷	Nicht bestätigender p-Wert; das hierarchische Testverfahren wurde vor Erreichen des Endpunkts beendet	

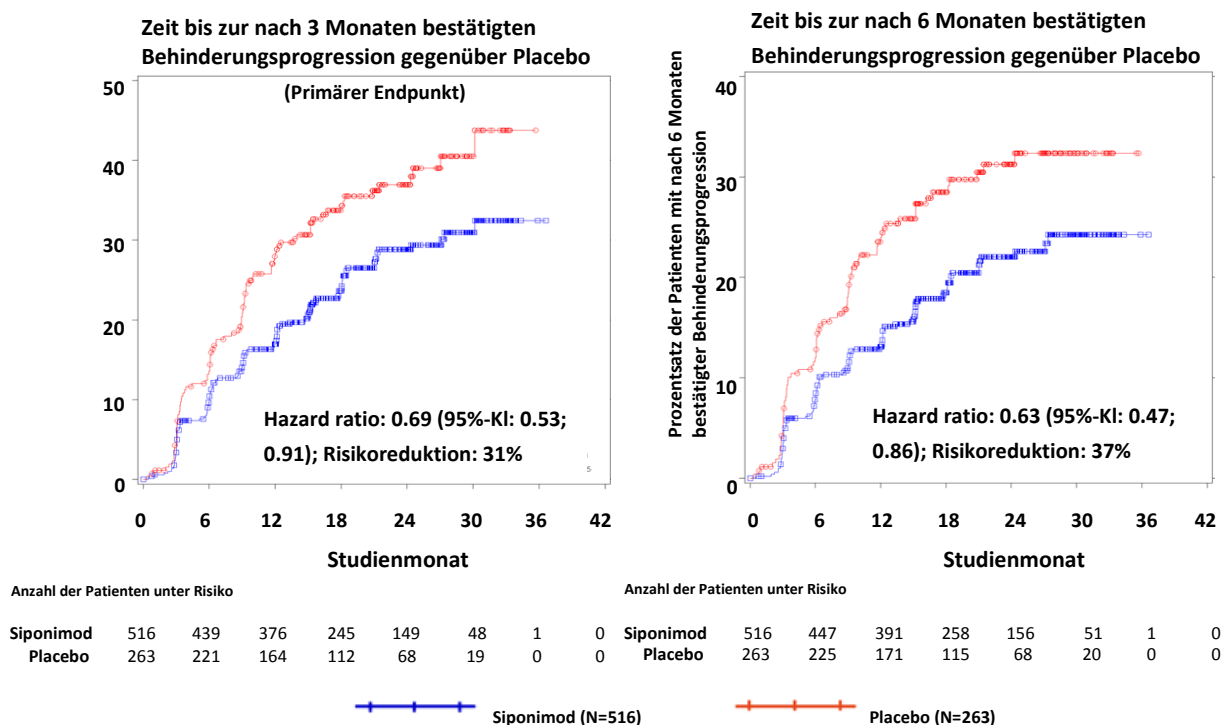
Die Studienergebnisse zeigten eine variable, aber durchgehende Risikoreduktion für die Zeit bis zur nach 3 und 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression unter Siponimod im Vergleich zu Placebo in Untergruppen, die auf dem Geschlecht, dem Alter, der Schubaktivität vor der Studie, der im MRT nachgewiesenen Krankheitsaktivität zu Studienbeginn, der Krankheitsdauer und dem Ausgangsgrad der Behinderung beruhten.

In der Subgruppe der Patienten (n = 779) mit Krankheitsaktivität (definiert als Patienten mit Schub in den 2 Jahren vor der Studie und/oder Vorhandensein von Gd-verstärkenden T1-Läsionen zu Studienbeginn) waren die Baseline-Eigenschaften ähnlich der Gesamtpopulation. Das mediane Alter

betrug 47 Jahre, die mediane Krankheitsdauer 15 Jahre und der mediane EDSS-Wert zu Studienbeginn 6,0.

Die Zeit bis zum Auftreten der nach 3 und 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression war bei mit Siponimod behandelten Patienten mit Krankheitsaktivität signifikant verzögert, um 31 % im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio [HR] 0,69; 95%-KI: 0,53; 0,91) und um 37 % im Vergleich zu Placebo (HR 0,63; 95%-KI: 0,47; 0,86). Die ARR (bestätigte Schübe) war im Vergleich zu Placebo um 46 % reduziert (ARR-Verhältnis 0,54; 95%-KI: 0,39; 0,77). Die relative Ratenreduktion der kumulativen Anzahl von Gd-verstärkenden T1-gewichteten Läsionen über 24 Monate betrug 85 % (Ratenverhältnis 0,155; 95%-KI: 0,104; 0,231) im Vergleich zu Placebo. Die Unterschiede in der Veränderung des T2-Läsionsvolumens und im Prozentsatz der Veränderung des Gehirnvolumens (Durchschnitt über die Monate 12 und 24) im Vergleich zu Placebo betragen -1163 mm³ (95%-KI: -1484, -843 mm³) beziehungsweise 0,141 % (95%-KI: 0,020; 0,261 %).

Abbildung 2 Patienten mit nach 3 und 6 Monaten bestätigter Behinderungsprogression anhand von EDSS-Kaplan-Meier-Kurven – Subgruppe mit aktiver SPMS (vollständiger Analysesatz, Studie A2304)



In der Subgruppe der Patienten (n = 827) ohne Anzeichen und Symptome von Krankheitsaktivität (definiert als Patienten ohne Schub in den 2 Jahren vor der Studie und ohne Vorhandensein von Kontrastmittel anreichernden T1-Läsionen zu Studienbeginn), waren die Auswirkungen auf die nach 3 und 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression gering (die Risikoreduktionen betragen 7 % bzw. 13 %).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Mayzent eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Multipler Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Zeit (t_{\max}) bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (C_{\max}) nach oraler Mehrfachgabe von Siponimod beträgt etwa 4 Stunden (Bereich: 2 bis 12 Stunden). Siponimod wird umfassend resorbiert ($\geq 70\%$, basierend auf der Menge der im Urin ausgeschiedenen Radioaktivität und der in den Fäzes gefundenen Metaboliten auf unendlich extrapoliert). Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Siponimod beträgt ca. 84 %. Bei einmal täglicher Einnahme von 2 mg Siponimod über 10 Tage wurde an Tag 10 eine mittlere C_{\max} von 30,4 ng/ml und eine mittlere AUC_{τ} von 558 h*ng/ml beobachtet. Der Steady State war nach ungefähr 6 Tagen der einmal täglichen Mehrfachgabe von Siponimod erreicht.

Trotz einer Verzögerung von T_{\max} auf 8 Stunden nach einer Einzeldosis wurde die systemische Exposition (C_{\max} und AUC) von Siponimod durch Nahrungsaufnahme nicht verändert, sodass Siponimod unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Siponimod verteilt sich mäßig im Körpergewebe, wobei das mittlere Verteilungsvolumen 124 Liter beträgt. Der im Plasma nachweisbare Anteil von Siponimod beträgt beim Menschen 68 %. Siponimod überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke. Bei gesunden Probanden und Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung beträgt die Proteinbindung von Siponimod mehr als 99,9 %.

Biotransformation

Siponimod wird umfassend metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) und in einem geringeren Ausmaß durch das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %).

Es wird davon ausgegangen, dass sich die pharmakologische Aktivität der Hauptmetaboliten M3 und M17 beim Menschen nicht auf die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Siponimod auswirkt.

In-vitro-Untersuchungen deuteten darauf hin, dass Siponimod und seine systemischen Hauptmetaboliten M3 und M17 bei der therapeutischen Dosierung von 2 mg einmal täglich mit keinem der untersuchten CYP-Enzyme und -Transporter ein Potenzial für klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zeigen und keine klinische Untersuchung erfordern.

CYP2C9 ist polymorph und der Genotyp hat Einfluss darauf, in welchem Ausmaß die beiden oxidativen Stoffwechselwege jeweils zur Gesamtelimination beitragen. PBPK-Modelle deuten auf eine differenzierte, vom CYP2C9-Genotyp abhängige Inhibition und Induktion der CYP3A4-Signalwege hin. Bei verminderter Stoffwechselaktivität von CYP2C9 in den jeweiligen Genotypen ist damit zu rechnen, dass sich Arzneimittel mit Einfluss auf CYP3A4 in stärkerem Maße auf die Exposition gegenüber Siponimod auswirken (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Bei MS-Patienten beträgt die scheinbare systemische Clearance (CL/F) schätzungsweise 3,11 l/h. Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit von Siponimod liegt bei ca. 30 Stunden.

Siponimod wird hauptsächlich durch Metabolisierung und anschließende biliäre/fäkale Ausscheidung aus dem systemischen Kreislauf eliminiert. Im Urin wurde kein unverändertes Siponimod nachgewiesen.

Linearität

Nach mehrfacher einmal täglicher Anwendung von 0,3 bis 20 mg steigt die Konzentration von Siponimod offenbar dosisproportional an.

Steady-State-Plasmakonzentrationen werden nach ca. 6 Tagen der einmal täglichen Gabe erreicht und die Konzentrationen im Steady State entsprechen etwa dem 2- bis 3-Fachen nach der Anfangsdosis. Es wird ein Titrationsschema angewendet, um nach 6-tägiger Gabe die therapeutische klinische Dosis von 2 mg Siponimod zu erreichen. Weitere 4 Behandlungstage sind zum Erreichen der Steady-State-Plasmakonzentrationen erforderlich.

Charakteristika bestimmter Gruppen oder spezieller Populationen

CYP2C9-Genotyp

Der CYP2C9-Genotyp hat Einfluss auf die CL/F von Siponimod. Zwei populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass Patienten mit CYP2C9*1*1- und -*1*2-Genotyp schnelle Metabolisierer sind; CYP2C9*2*2- und -*1*3-Patienten hingegen sind intermediäre Metabolisierer und bei Patienten mit CYP2C9*2*3- und -*3*3-Genotyp handelt es sich um langsame Metabolisierer. Im Vergleich zu CYP2C9*1*1-Patienten weisen Personen mit CYP2C9*2*2-, -*1*3-, -*2*3- und -*3*3-Genotyp um 20 %, 35 bis 38 %, 45 bis 48 % bzw. 74 % geringere CL/F-Werte auf. Bei Patienten mit CYP2C9*2*2-, -*1*3-, -*2*3- und -*3*3-Genotyp ist die Exposition von Siponimod daher im Vergleich zu CYP*1*1-Patienten um ca. 25 %, 61 %, 91 % bzw. 284 % erhöht (siehe Tabelle 4 und die Abschnitte 4.2 und 4.4).

Tabelle 4 Auswirkung des CYP2C9-Genotyps auf die CL/F und systemische Exposition von Siponimod

CYP2C9-Genotyp	Häufigkeit bei Kaukasiern	Geschätzte CL/F (l/h)	% der CL/F beim CYP2C9*1*1-Genotyp	% Zunahme der Exposition gegenüber CYP2C9*1*1
Schnelle Metabolisierer				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Intermediäre Metabolisierer				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Langsame Metabolisierer				
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

Ältere Menschen

Ergebnisse aus der Populationspharmakokinetik deuten darauf hin, dass bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) keine Dosisanpassung erforderlich ist. In den klinischen Studien wurden Patienten bis 61 Jahre eingeschlossen. Siponimod soll bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Die Ergebnisse der Pharmakokinetik der Population deuten darauf hin, dass eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Ethnische Zugehörigkeit

Bei Gabe einer Einzeldosis waren die pharmakokinetischen Parameter bei japanischen und kaukasischen gesunden Probanden ähnlich, was darauf hindeutet, dass keine ethnische Sensibilität bezüglich der Pharmakokinetik von Siponimod besteht.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Siponimod erforderlich. Die mittlere Halbwertszeit und C_{\max} (gesamt und ungebundener Anteil) von Siponimod waren bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und gesunden Probanden vergleichbar. Die totale und ungebundene AUC war im Vergleich zu gesunden Probanden nur leicht erhöht (um 23 bis 33 %). Die Auswirkungen einer Nierenerkrankung im Endstadium oder einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Siponimod wurden nicht untersucht. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung (>99,9 %) von Siponimod wird sich eine Hämodialyse voraussichtlich nicht auf die Gesamtkonzentration und die Konzentration des ungebundenen Anteils von Siponimod auswirken und auf Grundlage dieser Betrachtungen sind keine Dosisanpassungen vorgesehen.

Leberfunktionsstörung

Siponimod darf bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Siponimod erforderlich. Für die untersuchte Einzeldosis von 0,25 mg Siponimod ist die pharmakokinetische AUC des ungebundenen Wirkstoffs bei Patienten mit mäßiger und schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion gegenüber gesunden Probanden um 15 bzw. 50 % erhöht. Die mittlere Halbwertszeit von Siponimod war bei eingeschränkter Leberfunktion unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Mäusen, Ratten und Affen beeinflusste Siponimod das Lymphsystem deutlich (Lymphopenie, lymphoide Atrophie und verringerte Antikörperantwort), was mit seiner primären pharmakologischen Aktivität an S1P1-Rezeptoren in Einklang steht (siehe Abschnitt 5.1).

Dosislimitierende Toxizitäten bei den untersuchten Tierarten waren Nephrotoxizität bei Mäusen, Auswirkungen auf die Entwicklung des Körpergewichts bei Ratten sowie zentralnervöse und gastrointestinale Nebenwirkungen bei Affen. Die Hauptzielorgane für die Toxizität sind bei Nagern Lunge, Leber, Schilddrüse, Nieren und Uterus/Vagina. Bei Affen wurden zusätzlich Auswirkungen auf die Muskeln und die Haut festgestellt. Diese Toxizitäten entwickelten sich bei mehr als 30-fach höheren systemischen Siponimod-Spiegeln als die AUC-basierte Exposition des Menschen bei einer Erhaltungsdosis von 2 mg/Tag.

Siponimod besitzt kein phototoxisches oder Abhängigkeitspotenzial und es war *in vitro* und *in vivo* nicht genotoxisch.

Karzinogenität

In Untersuchungen zur Karzinogenität wurden bei Mäusen Siponimod-induzierte Lymphome, Hämangiome und Hämangiosarkome, bei männlichen Ratten follikuläre Adenome und Karzinome der Schilddrüse identifiziert. Diese Tumorbefunde wurden entweder als mausspezifisch oder auf metabolische Leberanpassungen bei den besonders empfindlichen Rattenarten zurückgeführt und sind von fraglicher Relevanz für den Menschen.

Fertilität und Reproduktionstoxizität

Bis zur höchsten untersuchten Dosis hatte Siponimod keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität von Ratten, was einem ungefähr 19-fachen Sicherheitsabstand, basierend auf der systemischen Exposition (AUC) beim Menschen bei einer Tagesdosis von 2 mg, entspricht.

Es ist bekannt, dass der von Siponimod betroffene Rezeptor (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor) an der Gefäßbildung während der Embryogenese beteiligt ist.

In Studien zur embryofötalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen induzierte Siponimod in Abwesenheit einer maternalen Toxizität embryotoxische Wirkungen. Bei beiden Arten war die pränatale Mortalität erhöht. Während bei Ratten eine höhere Anzahl von Föten mit äußerlichen, skelettalen und viszeralen Missbildungen (z. B. Gaumenspalten und unförmige Schlüsselbeine, Kardiomegalie und Ödeme) festgestellt wurde, wurden bei Kaninchenföten vorwiegend skelettale und viszerale Variationen beobachtet.

In der pränatalen und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten wurde eine erhöhte Anzahl toter (totgeborener oder nach der Geburt vor Tag 4 tot aufgefundener) und missgebildeter Jungtiere (männliche Jungtiere mit urogenitalen Missbildungen und/oder vermindertem anogenitalen Abstand; Jungtiere beiderlei Geschlechts mit Ödemen, geschwollenem weichen Schädel oder gebeugten Hinterbeinen) beobachtet.

Die Expositionsniveaus (AUC) bei den jeweiligen NOAELs für die embryofötale (Ratten und Kaninchen) und prä-/postnatal (Ratten) Entwicklung lagen unter der systemischen Exposition (AUC) beim Menschen bei einer Tagesdosis von 2 mg, sodass kein Sicherheitsspielraum vorhanden ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Glyceroldibehinat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Talkum
Phospholipide aus Sojabohnen
Xanthangummi

Mayzent 2 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Glyceroldibehinat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Talkum
Phospholipide aus Sojabohnen
Xanthangummi

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten

Titrationsspackungen mit 12 Filmtabletten in PA/Al/PVC/Al-Blisterpackung in Wallet-Packungen.
Packungen mit 120 Filmtabletten in PA/Al/PVC/Al-Blisterpackungen.

Mayzent 2 mg Filmtabletten

Packungen mit 28 Filmtabletten in PA/Al/PVC/Al-Blisterpackungen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten

EU/1/19/1414/001-002

Mayzent 2 mg Filmtabletten

EU/1/19/1414/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von Mayzent in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde (NCA) über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten sowie aller weiteren Aspekte des Programms, einigen.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat (MS), in dem Mayzent vermarktet wird, allen Ärzten, die beabsichtigen, Mayzent zu verschreiben, ein aktualisiertes Schulungsspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt wird, einschließlich der:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels;
- Checkliste für Ärzte, die vor der Verschreibung von Mayzent zu beachten ist;
- Leitfaden für Patienten/Betreuer, die allen Patienten zur Verfügung gestellt werden soll;
- Schwangerschaftserinnerungskarte für Frauen im gebärfähigen Alter.

Checkliste für Ärzte:

Die Checkliste für Ärzte muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Mögliche langfristige sicherheitsrelevante Auswirkungen auf langsame CYP2C9-Metabolisierer:
 - Führen Sie vor Behandlungsbeginn eine CYP2C9-Genotypisierung durch, um die Siponimod-Erhaltungsdosis zu bestimmen. Der Test erfordert eine DNA-Probe aus Blut oder Speichel (Wangenabstrich). Der Test soll zwei Allelvarianten von CYP2C9 bestimmen: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) und CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Beide sind Einzelnukleotid-Polymorphismen. Die Genotypisierung kann mithilfe der Sanger-Sequenzierung oder einem PCR-basierten Assay durchgeführt werden. Zur weiteren Abklärung setzen Sie sich bitte mit Ihrem lokalen Labor in Verbindung.
 - Siponimod darf bei homozygoten CYP2C9*3*3-Patienten nicht verschrieben werden.
 - Stellen Sie die Erhaltungsdosis bei Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder *1*3-Genotyp auf 1 mg ein.
- Bradyarrhythmie (einschließlich Überleitungsstörungen) zu Therapiebeginn:
 - Die Behandlung wird mit einer 5-tägigen Titrationspackung begonnen. Starten Sie die Behandlung mit 0,25 mg an Tag 1 und steigern Sie diese bis zu einer täglichen Erhaltungsdosis von 2 mg oder 1 mg an Tag 6, abhängig von der CYP2C9-Stoffwechselaktivität des Patienten.
 - Wird während der ersten 6 Behandlungstage eine Dosis versäumt, muss die Behandlung mit einer neuen Titrationspackung erneut begonnen werden.
 - Wird die Erhaltung-Dosis für 4 oder mehr aufeinanderfolgende Tage hintereinander unterbrochen, muss die Behandlung mit einer neuen Titrationspackung erneut begonnen werden.
 - Notwendigkeit der Überwachung zu Therapiebeginn:
 - Vor Behandlungsbeginn:*
 - Überprüfung der Vitalparameter und Durchführung eines Baseline-EKG vor der Erstgabe von Siponimod bei Patienten mit einer Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz <55 bpm), anamnestisch bekanntem AV-Block 1. oder 2. Grades [Mobitz Typ I] oder anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz (Patienten mit NYHA Klasse I und II).
 - Bis 6 Stunden nach der Erstgabe:*
 - Überwachung der Patienten mit Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz <55 bpm) oder anamnestisch bekanntem AV-Block 1. oder 2. Grades [Mobitz Typ I] oder mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz (Patienten mit NYHA Klasse I und II) für 6 Stunden nach Erstgabe von Siponimod auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie und Durchführung eines EKG nach der 6-stündigen Überwachung.
 - Falls erforderlich, kann die durch Siponimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz durch parenterale Dosen von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.
 - Erweiterte Beobachtung (>6 Stunden nach Erstgabe):*
 - Wenn die Herzfrequenz 6 Stunden nach Erstgabe den niedrigsten Wert erreicht, ist die Überwachung der Herzfrequenz fortzuführen, bis die Herzfrequenz wieder ansteigt, jedoch für mindestens 2 Stunden.

- Verlängern Sie die Überwachung der Herzfrequenz mindestens über Nacht in einer Klinik und bis zur Rückbildung der Befunde bei Patienten, bei denen während der Überwachung bei Therapiebeginn/Reinitiierung pharmakologische Interventionen nötig waren. Wiederholen Sie die Überwachung bei der zweiten Dosis von Siponimod wie bei Erstgabe.
- Es soll ein entsprechendes Management begonnen und die Überwachung fortgesetzt werden, bis zur Rückbildung der Symptome/Befunde, wenn die folgenden Ereignisse beobachtet werden:
 - a. Neuauftreten eines AV-Block 3. Grades zu irgendeiner Zeit
 - b. Wenn das EKG zum 6-Stunden-Zeitpunkt folgende Auffälligkeiten zeigt:
Neu aufgetretener AV-Block 2. Grades oder höhergradiger AV-Block oder QTc-Intervall ≥ 500 ms

Wenn eine pharmakologische Behandlung notwendig ist, sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt werden und die 6-Stunden-Überwachung sollte nach der zweiten Dosis wiederholt werden.
- Mayzent ist kontraindiziert:
 - Bei Patienten, die in den vergangenen 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina Pectoris, einen Schlaganfall/eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten.
 - Bei Patienten mit einem anamnestisch bekanntem AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II, einem AV-Block 3. Grades, einer sinusatrialen Blockierung oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen.
- Mayzent wird nicht empfohlen:
 - Bei Patienten, welche die unten aufgezählten Voraussetzungen aufweisen. Siponimod sollte bei diesen Patienten nur in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt, und ein Kardiologe muss konsultiert werden, um eine geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird mindestens die Überwachung über Nacht empfohlen.
 - QTc-Verlängerung > 500 msec
 - Schwere unbehandelte Schlafapnoe
 - Anamnestisch bekannte symptomatische Bradykardie
 - Anamnestisch bekannte rezidivierende Synkopen
 - Unkontrollierte Hypertonie
 - Gleichzeitige Behandlung mit Klasse Ia (z. B. Quinidin, Procainamid) oder Klasse-III-Antiarrhythmika, Kalziumkanal-Blockern (wie Verapamil, Diltiazem) und anderen Arzneimitteln (z. B. Ivabradin oder Digoxin) die bekanntermaßen die Herzfrequenz senken.
- Infektionen, einschließlich Varizella-Zoster Reaktivierung, Reaktivierung anderer viraler Infektionen, PML und andere seltene opportunistische Infektionen:
 - Bei Patienten, die mit Siponimod behandelt werden, ist das Risiko für Infektionen einschließlich schwerer Infektionen erhöht.
 - Vor Behandlungsbeginn sollte ein aktuelles großes Blutbild (CBC) vorliegen (d. h. nicht älter als 6 Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie erstellt). Es wird empfohlen, Untersuchungen des großen Blutbildes auch regelmäßig während der Behandlung durchzuführen.
 - Vor Behandlungsbeginn mit Siponimod sollte der Antikörperstatus gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) bei Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestische Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Varizellen-Impfung überprüft werden. Bei einem negativen Testergebnis wird eine Impfung empfohlen und die Behandlung mit Siponimod sollte um 1 Monat verschoben werden, um den vollständigen Impferfolg zu gewährleisten.
 - Siponimod ist kontraindiziert bei Patienten mit einem Immundefizienz-Syndrom.
 - Siponimod ist kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekannter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis.

- Beginnen Sie die Behandlung bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion erst, wenn die Infektion abgeklungen ist.
- Eine gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapien (einschließlich Kortikosteroiden) sollte mit Vorsicht erfolgen, da ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht.
- Patienten sollten angewiesen werden, Anzeichen und Symptome von Infektionen während und bis zu einem Monat nach der Behandlung mit Siponimod unverzüglich ihrem Arzt zu melden.
- Überwachen Sie die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Infektionen während und nach der Behandlung mit Siponimod.
 - Unter der Behandlung mit Siponimod wurde ein Fall einer Kryptokokkenmeningitis (KM) gemeldet. Bei Patienten mit Symptomen und Anzeichen einer kryptokokkenbedingten Meningitis sollte eine sofortige diagnostische Beurteilung durchgeführt werden; bei Diagnose sollte eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Die Behandlung mit Siponimod sollte ausgesetzt werden, bis eine KM ausgeschlossen ist.
 - Fälle von Progressiver Multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) wurden mit einem anderen Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulator berichtet. Ärzte sollten auf klinische Symptome oder MRT-Befunde achten, die auf eine PML hinweisen. Besteht Verdacht auf eine PML sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen ist.
- Makulaödem:
 - Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Diabetes mellitus, Uveitis oder zugrundeliegenden/ko-existierenden Netzhauterkrankungen ist zu Behandlungsbeginn und im weiteren Verlauf eine augenärztliche Untersuchung zu veranlassen.
 - Eine augenärztliche Untersuchung wird 3–4 Monate nach Behandlungsbeginn mit Siponimod empfohlen.
 - Patienten sind anzuweisen, immer alle Sehstörungen während der Siponimod-Behandlung zu melden.
 - Beginnen Sie die Siponimod-Behandlung bei Patienten mit Makulaödem erst nach dem Abklingen.
- Reproduktionstoxizität:
 - Siponimod ist kontraindiziert bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Klären Sie Patientinnen über die möglichen schwerwiegenden Risiken für den Fötus auf, die bestehen, wenn Siponimod während der Schwangerschaft eingenommen wird oder wenn die Patientin während der Behandlung schwanger wird.
 - Ein negativer Schwangerschaftstest muss bei Frauen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn vorliegen.
 - Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Behandlungsbeginn und im weiteren Verlauf regelmäßig über die schwerwiegenden Risiken von Siponimod für den Fötus beraten werden, unterstützt durch die schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte.
 - Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für mindestens 10 Tage nach dem Absetzen von Siponimod angewendet werden.
 - Siponimod muss mindestens 10 Tage vor der Planung einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Wenn Siponimod zur Planung einer Schwangerschaft abgesetzt wird, sollte eine mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität bedacht werden.
 - Beraten Sie die Patientin im Falle einer ungewollten Schwangerschaft.
 - Wenn eine Frau während der Behandlung mit Siponimod schwanger wird, muss die Behandlung abgesetzt werden. Schwangere sollten über mögliche schwerwiegende Risiken für den Fötus beraten und Ultraschalluntersuchungen sollten durchgeführt werden.

- Sollte eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Siponimod auftreten oder innerhalb von 10 Tagen nach Beendigung der Behandlung, melden Sie dies bitte Novartis telefonisch [lokale Nummer einfügen] oder auf der Website [URL einfügen], ungeachtet ob nachteilige Ergebnisse beobachtet wurden.
- Novartis hat das Intensive-Monitoring-Programm zum Ausgang von Schwangerschaften (PRIM) eingerichtet. Es handelt sich um ein Register, in welchem mithilfe von verstärkten Follow-up-Mechanismen weitere Informationen über Schwangerschaften bei unmittelbar vor oder während der Schwangerschaft Siponimod-exponierten Patientinnen sowie bezüglich Entwicklung von Säuglingen 12 Monate nach der Entbindung gesammelt werden.
- Weitere Punkte, die zu beachten sind:
 - Führen Sie vor Beginn der Siponimod-Behandlung Leberfunktionstests durch. Wenn Patienten während der Behandlung mit Siponimod Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, führen Sie eine Kontrolle der Leberenzymwerte durch. Brechen Sie die Behandlung ab, wenn sich eine signifikante Leberschädigung bestätigt. Siponimod ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).
 - Achten Sie während der Behandlung mit Siponimod auf bösartige Hauterkrankungen. Patienten, die mit Siponimod behandelt werden, sollten vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenlicht gewarnt werden. Diese Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten. Siponimod ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen.
 - Sollte ein Patient unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Zeichen oder eine schnelle neurologische Verschlechterung entwickeln, sollte unverzüglich eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung durchgeführt und eine MRT-Untersuchung in Betracht gezogen werden.
 - Bei älteren Patienten mit multiplen Komorbiditäten oder fortgeschrittener Krankheit/Behinderung ist Vorsicht geboten (aufgrund möglicher erhöhter Risiken z. B. von Infektionen, bradyarrhythmischen Ereignissen bei Behandlungsbeginn).
 - Wenn Siponimod abgesetzt wird, sollte die Möglichkeit eines erneuten Auftretens einer hohen Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden.
 - Geben Sie Patienten den Leitfaden für Patienten/Betreuer und Frauen im gebärfähigen Alter zusätzlich die Schwangerschaftserinnerungskarte
 - Machen Sie sich mit den Verschreibungsinformationen von Mayzent vertraut.

Leitfaden für Patienten/Betreuer:

Der Leitfaden für Patienten/Betreuer soll die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Was ist Mayzent und wie wirkt es.
- Was ist Multiple Sklerose.
- Die Patienten sollten vor Behandlungsbeginn die Packungsbeilage sorgfältig durchlesen und diese aufbewahren, für den Fall, dass sie während der Behandlung etwas nachlesen müssen.
- Die Wichtigkeit, Nebenwirkungen zu melden.
- Vor Behandlungsbeginn wird zur Bestimmung des CYP2C9-Genotyps eine DNA-Probe aus dem Blut oder Speichel (Wangenabstrich) gewonnen, um die richtige Dosierung von Siponimod zu bestimmen. In bestimmten Fällen wird der Patient möglicherweise nicht mit Siponimod behandelt aufgrund des spezifischen CYP2C9-Genotyp-Status.
- Patienten benötigen eine Windpockenimpfung 1 Monat vor Behandlungsbeginn mit Siponimod, wenn der Patient nicht vor dem Virus geschützt ist.
- Siponimod wird bei Patienten mit Herzerkrankungen oder gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Herzfrequenz senken, nicht empfohlen. Die Patienten sollten jedem Arzt mitteilen, dass sie mit Siponimod behandelt werden.

- Bei Patienten mit bestimmten Herzproblemen ist vor Behandlungsbeginn mit Siponimod ein EKG erforderlich. Wenn der Patient Herzprobleme hat, besteht die Notwendigkeit einer Überwachung (einschließlich einer EKG-Überwachung) für 6 Stunden in einer Klinik nach der ersten Dosis von Siponimod an Tag 1. Information darüber, dass die Überwachung möglicherweise über Nacht verlängert werden muss, wenn der Patient während der ersten 6 Stunden Symptome zeigt.
- Patienten sollten sofort Symptome melden, die auf eine niedrige Herzfrequenz hinweisen (wie Schwindel, Drehschwindel, Übelkeit oder Herzklopfen), nach der ersten Dosis Siponimod und während der Titrationsperiode.
- Vor Therapiebeginn sollte bei Patienten ein aktuelles großes Blutbild erstellt werden.
- Die Anzeichen und Symptome einer Infektion und die Notwendigkeit, diese während und bis zu 1 Monate nach der Behandlung mit Siponimod unverzüglich dem verschreibenden Arzt zu melden.
- Patienten sollten Symptome einer Sehbehinderung während und bis zu einem Monat nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod unverzüglich dem verschreibenden Arzt zu melden.
- Patienten sollten den Arzt aufzusuchen, wenn 1 Dosis während der ersten 6 Behandlungstage oder an 4 oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen nach Beginn der Behandlung mit Siponimod vergessen wurde. Die Behandlung muss dann mit einer neuen Titrationspackung wieder neu begonnen werden.
- Leberfunktionstests sollten vor Beginn der Behandlung durchgeführt und wiederholt werden, wenn es Symptome gibt, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen.
- Die Patienten sollten ihren Ärzten alle unerwarteten neurologischen oder psychiatrischen Symptome/Zeichen (wie z. B. plötzlicher Auftreten von schweren Kopfschmerzen, Verwirrung, Anfällen und Sehstörungen) oder schnelle neurologische Verschlechterungen mitteilen.
- Aufgrund des potenziellen teratogenen Risikos von Siponimod sollten Frauen im gebärfähigen Alter:
 - Sich vor Beginn der Behandlung und danach regelmäßig durch ihren Arzt über die schwerwiegenden Risiken von Siponimod für den Fötus und über die Kontraindikation bei Schwangeren und bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Verhütung informieren, unterstützt durch die Schwangerschaftserinnerungskarte.
 - Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen, der in geeigneten Abständen wiederholt werden sollte.
 - Während der Behandlung und mindestens 10 Tage nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung verwenden, um eine Schwangerschaft aufgrund des möglichen Risikos einer Schädigung des ungeborenen Kindes zu vermeiden.
 - Dem verschreibenden Arzt unverzüglich jede (beabsichtigte oder unbeabsichtigte) Schwangerschaft während der Behandlung und bis zu 10 Tage nach Beendigung der Siponimod-Behandlung melden.
- Die Patienten sollten über das Risiko von Hauttumoren während der Behandlung mit Siponimod informiert werden und vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenlicht gewarnt werden. Außerdem sollten diese Patienten keine Begleitphototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.
- Nach Beendigung der Behandlung mit Mayzent sollten die Patienten ihren Arzt unverzüglich informieren, wenn sich die Krankheitssymptome verschlimmern (z. B. Schwäche oder visuelle Veränderungen) oder wenn sie neue Symptome bemerken.
- Kontaktdaten des Siponimod-Verschreibers.

Schwangerschaftsspezifische Erinnerungskarte für Frauen im gebärfähigen Alter:

Die Schwangerschaftsspezifische Erinnerungskarte soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Siponimod ist während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert.
- Die Ärzte beraten vor Beginn und während der Behandlung regelmäßig über das mögliche teratogene Risiko von Siponimod sowie über die notwendigen Maßnahmen, um das Risiko zu verringern.

- Die Patienten werden von ihrem Arzt über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütung während der Behandlung und für 10 Tage nach Beendigung der Behandlung informiert.
- Vor Beginn der Behandlung muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt und das negative Ergebnis vom Arzt bestätigt werden. Dieser muss in geeigneten Abständen wiederholt werden.
- Während der Behandlung mit Siponimod muss die Patientin eine zuverlässige Verhütung anwenden.
- Während der Behandlung dürfen Frauen nicht schwanger werden. Wenn eine Frau schwanger wird oder schwanger werden will, sollte Siponimod abgesetzt werden. Eine zuverlässige Verhütung sollte mindestens 10 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod aufrechterhalten werden.
- Die Ärzte bieten im Falle einer Schwangerschaft Beratung und Einschätzung der Auswirkungen auf die Schwangerschaft an.
- Bei einer Verschlechterung der Multiplen Sklerose nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod sollten die Patienten sofort ihren Arzt informieren.
- Frauen, die während der Schwangerschaft Siponimod ausgesetzt sind, werden ermutigt, am Intensive-Monitoring-Programm zum Ausgang von Schwangerschaften (PRegnancy Outcomes Intensive Monitoring, PRIM) teilzunehmen, durch das die Ergebnisse der Schwangerschaft überwacht.
- Sollte eine Schwangerschaft während der Behandlung oder innerhalb von 10 Tagen nach Absetzen der Behandlung mit Siponimod auftreten, sollte diese, unabhängig von eventuell beobachteten Nebenwirkungen, sofort dem Arzt gemeldet werden oder Novartis unter der Telefonnummer [Ortsnummer einfügen] oder unter [URL einfügen] mitgeteilt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten
Siponimod

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 0,25 mg Siponimod (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Phospholipide aus Sojabohnen. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Titrationsspackung
12 Filmtabletten
120 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

Titrationssackung mit 12 Filmtabletten
120 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Mayzent 0,25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER INNEREN UMHÜLLUNG

WALLET-PACKUNG MIT BLISTERPACKUNG (Titrationspackung mit 12 Filmtabletten zu 0,25 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten
Siponimod

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 0,25 mg Siponimod (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Phospholipide aus Sojabohnen. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Titrationspackung
12 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tabletten jeden Tag stets zur gleichen Zeit einnehmen.

Behandlungsbeginn

Tag 1

Tag 2

Tag 3

Tag 4

Tag 5

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1414/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (Packung mit 120 Filmtabletten zu 0,25 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten
Siponimod

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mayzent 2 mg Filmtabletten
Siponimod

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2 mg Siponimod (als Hemifumarat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Phospholipide aus Sojabohnen. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1414/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Mayzent 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mayzent 2 mg Filmtabletten
Siponimod

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So
Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten Mayzent 2 mg Filmtabletten Siponimod

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Mayzent und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Mayzent beachten?
3. Wie ist Mayzent einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Mayzent aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Mayzent und wofür wird es angewendet?

Was ist Mayzent?

Mayzent enthält den Wirkstoff Siponimod. Siponimod gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren bezeichnet werden.

Wofür wird Mayzent angewendet?

Mayzent wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität. Eine Krankheitsaktivität bei SPMS liegt dann vor, wenn noch Schübe auftreten oder wenn die MRT (Magnetresonanztomographie)-Bildgebung Entzündungszeichen zeigt.

Wie wirkt Mayzent?

Mayzent hilft, das Zentralnervensystem (ZNS) vor Angriffen des körpereigenen Immunsystems zu schützen. Diese Wirkung wird erreicht, indem das Arzneimittel:

- bestimmte weiße Blutkörperchen (Lymphozyten) daran hindert, sich frei im Körper zu bewegen, und
- diese Zellen vom Gehirn und vom Rückenmark fernhält.

Dies verringert die durch die SPMS hervorgerufene Nervenschädigung. Dadurch hilft Mayzent, die Auswirkungen der Krankheitsaktivität (Verschlechterung der Behinderung, Hirnläsionen und Schübe) zu verlangsamen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Mayzent beachten?

Mayzent darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Siponimod, Erdnüsse, Soja oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie ein Immunschwächesyndrom haben.
- wenn Sie schon einmal eine Progressive Multifokale Leukenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis hatten.
- wenn Sie eine aktive Krebserkrankung haben.
- wenn Sie schwere Leberprobleme haben.
- wenn Sie in den letzten 6 Monaten einen Herzinfarkt, ein Engegefühl in der Brust (instabile Angina pectoris), einen Schlaganfall oder bestimmte Arten von Herzinsuffizienz gehabt haben.
- wenn Sie bestimmte Arten von unregelmäßigem oder anomalem Herzrhythmus (Arrhythmie) haben und Sie keinen Herzschrittmacher haben.
- wenn die Ergebnisse von Blutuntersuchungen zeigen, dass Ihr Körper dieses Arzneimittel nicht ausreichend abbauen kann, dürfen Sie es nicht einnehmen (siehe Abschnitt unten „Blutuntersuchungen vor und während der Behandlung“).
- wenn Sie schwanger sind oder eine Frau im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung anwendet.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **bevor** Sie Mayzent einnehmen,

- wenn Sie eine Infektion haben oder Ihr Immunsystem nicht richtig arbeitet (beispielsweise wegen einer Erkrankung oder aufgrund von Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken; siehe auch „Einnahme von Mayzent zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie nie Windpocken hatten und nicht dagegen geimpft sind. Sollten Sie während der Behandlung mit Mayzent Windpocken bekommen, könnte bei Ihnen ein größeres Risiko für Komplikationen bestehen. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise bitten, dass Sie sich vor Behandlungsbeginn gegen Windpocken impfen lassen.
- wenn Sie irgendeine Impfung planen. Ihr Arzt wird Sie diesbezüglich beraten (siehe „Einnahme von Mayzent zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie an Sehproblemen (insbesondere einer als Makulaödem bezeichneten Erkrankung) oder einer Augenentzündung oder -infektion (Uveitis) leiden oder gelitten haben. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise bitten, vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während Ihrer Behandlung Augenuntersuchungen vornehmen zu lassen. Mayzent kann eine Schwellung in der Makula (der Bereich des Auges, mit dem Sie Umrisse, Farben und Details sehen können) verursachen, die als Makulaödem bezeichnet wird. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Makulaödem entwickelt, ist höher, wenn Sie schon einmal ein solches Ödem oder eine Uveitis (eine Augenentzündung) hatten.
- wenn Sie Diabetes haben. Die Wahrscheinlichkeit, ein Makulaödem (siehe oben) zu entwickeln, ist bei Patienten mit Diabetes höher.
- wenn Sie eine der folgenden Erkrankungen haben (auch wenn Sie behandelt werden): schwere Herzerkrankung, unregelmäßiger oder anomaler Herzschlag (Arrhythmie), Schlaganfall oder andere mit den Blutgefäßen des Gehirns in Zusammenhang stehende Erkrankungen, eine verlangsamte Herzfrequenz, Ohnmachtsanfälle, Störung des Herzrhythmus (auffällige Befunde beim EKG).
- wenn Sie schwere Atemprobleme während des Schlafes haben (Schlafapnoe).
- wenn Sie einen hohen Blutdruck haben, der nicht durch Arzneimittel kontrolliert werden kann. Ihr Blutdruck muss regelmäßig kontrolliert werden.
- wenn Sie Leberprobleme haben oder hatten. Vor der Verordnung von Mayzent wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen zur Kontrolle Ihrer Leberfunktion anordnen.

- wenn Sie schwanger werden können, da Siponimod das ungeborene Baby schädigen kann, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird. Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, wird Ihr Arzt Sie über das Risiko aufklären und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Sie müssen während der Behandlung und bis 10 Tage nach Beendigung der Einnahme eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, **bevor** Sie Mayzent einnehmen.

Achten Sie während der Einnahme von Mayzent auf Folgendes

Informieren Sie während der Einnahme von Mayzent in folgenden Fällen **unverzüglich Ihren Arzt**, da diese schwerwiegend sein können:

- wenn Sie eine Infektion haben. Mayzent senkt die Anzahl der weißen Blutkörperchen. Weiße Blutkörperchen bekämpfen Infektionen, daher können Sie anfälliger für Infektionen sein, während Sie Mayzent einnehmen (und bis zu 3 bis 4 Wochen nach Beendigung der Einnahme). Diese Infektionen könnten schwerwiegend und möglicherweise sogar lebensbedrohlich sein.
- wenn Sie der Meinung sind, dass sich Ihre MS verschlechtert, oder wenn Sie neue oder ungewöhnliche Symptome bemerken. Eine sehr seltene Infektion des Gehirns, die als Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) bezeichnet wird, kann ähnliche Symptome wie die SPMS hervorrufen. Sie kann bei Patienten auftreten, die Arzneimittel wie Mayzent und andere Arzneimittel zur Behandlung von MS einnehmen.
- wenn Sie Fieber haben, sich fühlen, als ob Sie Grippe hätten, oder Kopfschmerzen begleitet von einem steifen Nacken, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit oder Verwirrtheit. Dabei könnte es sich um Symptome einer durch eine Pilzinfektion hervorgerufenen Form der Meningitis (Kryptokokkenmeningitis) handeln.
- wenn Sie Sehstörungen haben, beispielsweise wenn das Zentrum Ihres Blickfeldes verschwommen ist oder Schatten aufweist, wenn sich ein „blinder Fleck“ im Zentrum Ihres Blickfeldes entwickelt oder Sie Probleme mit der Wahrnehmung von Farben oder feinen Details haben. Dabei könnte es sich um Symptome eines Makulaödems handeln. Im Frühstadium werden Sie möglicherweise keinerlei Symptome bemerken, und ein Makulaödem kann einige der gleichen Sehstörungen verursachen wie ein MS-Schub (Optikusneuritis). Möglicherweise wird Sie Ihr Arzt 3 oder 4 Monate nach Beginn der Behandlung und eventuell auch später bitten, eine Augenuntersuchung vornehmen zu lassen. Sollte sich das Vorliegen eines Makulaödems bestätigen, könnte Ihr Arzt Ihnen raten, dass Sie die Behandlung mit Mayzent abbrechen.
- wenn Sie Symptome wie plötzlich auftretende starke Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Anfälle und Sehstörungen haben. Dabei könnte es sich um Symptome einer Erkrankung handeln, die als posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) bezeichnet wird.
- wenn Sie Symptome wie unerklärliche Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Gelbfärbung der Haut oder des Weißen in den Augen oder ungewöhnlich dunklen Urin haben. Dabei könnte es sich um Symptome von Leberproblemen handeln.

Niedrige Herzfrequenz (Bradykardie) und unregelmäßiger Herzschlag

In den ersten Tagen der Behandlung kann Mayzent eine Verlangsamung der Herzfrequenz (Bradykardie) hervorrufen. Möglicherweise werden Sie überhaupt nichts davon bemerken, Sie könnten sich aber auch schwindlig oder müde fühlen. Mayzent kann zu Beginn der Behandlung auch einen unregelmäßigen Herzschlag verursachen. Sollte etwas darauf hindeuten, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten dieser Wirkungen bestehen könnte, wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, Sie am Anfang der Behandlung engmaschiger zu überwachen, oder Sie zunächst an einen Herzspezialisten (Kardiologen) überweisen. Ihr Arzt könnte auch entscheiden, dass Sie Mayzent nicht erhalten sollen.

Untersuchungen vor und während der Behandlung

Wie schnell dieses Arzneimittel im Körper abgebaut (metabolisiert) wird, ist von Patient zu Patient unterschiedlich und die erforderliche Dosis ist daher individuell verschieden. Vor Beginn der Behandlung wird Ihr Arzt eine Blut- oder Speicheluntersuchung durchführen, um die für Sie optimale Dosis zu ermitteln. In seltenen Fällen könnte das Ergebnis der Untersuchung zeigen, dass Sie Mayzent nicht einnehmen sollten.

Vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung könnte Ihr Blut auch hinsichtlich der Anzahl an weißen Blutkörperchen untersucht werden. Falls die Anzahl der weißen Blutkörperchen zu gering ist, muss Ihr Arzt unter Umständen Mayzent bei Ihnen absetzen oder die Dosis verringern.

Vor Beginn der Behandlung wird Ihr Blut auch dahingehend untersucht, ob Ihre Leber richtig arbeitet.

Exposition gegenüber der Sonne und Schutz vor der Sonne

Mayzent schwächt Ihr Immunsystem. Das kann Ihr Hautkrebsrisiko erhöhen. Sie sollten Ihre Exposition gegenüber der Sonne und UV-Strahlen reduzieren durch:

- Das Tragen von angemessen schützender Kleidung.
- Das regelmäßige Auftragen von Sonnencreme mit einem hohen UV-Schutz.

Verschlechterung der MS nach Beendigung der Behandlung mit Mayzent

Beenden Sie die Einnahme von Mayzent nicht oder ändern Sie nicht die Dosis, ohne zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass sich Ihre MS verschlechtert hat, nachdem Sie die Behandlung mit Mayzent beendet haben (siehe „Wenn Sie die Einnahme von Mayzent abbrechen“ in Abschnitt 3).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Es gibt keine Erfahrungen mit Mayzent bei älteren Patienten. Wenn Sie irgendwelche Bedenken haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von Mayzent zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt, wenn Sie folgende Arzneimittel oder Therapien einnehmen bzw. erhalten:

- Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen wie, Amiodaron, Procainamid, Chinidin oder Sotalol. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, Ihnen Mayzent nicht zu verordnen, da es die Wirkung auf den unregelmäßigen Herzschlag verstärken könnte.
- Arzneimittel, die den Herzschlag verlangsamen, wie z. B. Diltiazem oder Verapamil (die zur Arzneimittelgruppe der Kalziumkanal-Blocker gehören), Digoxin oder Ivabradin. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise an einen Herzspezialisten überweisen, da Mayzent in den ersten Tagen nach Beginn der Behandlung eine Verlangsamung Ihres Herzschlags bewirken kann und daher Ihre Arzneimittel eventuell angepasst werden müssen. Falls Sie einen Beta-Blocker wie beispielsweise Atenolol oder Propranolol einnehmen, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise bitten, Ihre Beta-Blocker-Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis Sie Ihre volle Tagesdosis von Mayzent erreicht haben.
- Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen, wie z. B. eine Chemotherapie, das Immunsystem unterdrückende Arzneimittel (Immunsuppressiva) oder andere Arzneimittel zur Behandlung von MS. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise bitten, diese Arzneimittel abzusetzen, um eine verstärkte Wirkung auf das Immunsystem zu vermeiden.

- **Impfstoffe.** Sollten Sie eine Impfung benötigen, fragen Sie erst Ihren Arzt um Rat. Während und bis zu 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Mayzent dürfen Sie nicht mit bestimmten Impfstoffen (abgeschwächten Lebendimpfstoffen) geimpft werden, da diese die Infektion auslösen könnten, die sie eigentlich verhindern sollen (siehe Abschnitt 2).
- **Fluconazol und bestimmte andere Arzneimittel** können bei einigen Patienten die Konzentration von Mayzent im Blut erhöhen und es wird nicht empfohlen, sie gemeinsam mit Mayzent anzuwenden. Ihr Arzt wird Sie dazu beraten.
- **Carbamazepin und bestimmte andere Arzneimittel** können die Konzentration von Mayzent im Blut verringern und daher die Wirksamkeit des Arzneimittels herabsetzen. Ihr Arzt wird Sie diesbezüglich beraten.
- **Modafinil und bestimmte andere Arzneimittel** können bei einigen Patienten die Konzentration von Mayzent im Blut verringern und daher die Wirksamkeit des Arzneimittels herabsetzen. Ihr Arzt wird Sie dahingehend beraten, ob dies für Sie von Bedeutung ist.
- **Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie.** Während der Mayzent-Behandlung kann eine UV-Therapie Ihr Hautkrebsrisiko erhöhen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Während der Schwangerschaft, wenn Sie versuchen, schwanger zu werden, oder wenn Sie schwanger werden könnten und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, dürfen Sie Mayzent nicht einnehmen. Wenn Mayzent während der Schwangerschaft eingenommen wird, besteht das Risiko, dass das ungeborene Baby geschädigt wird. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, wird Ihr Arzt Sie vor Behandlungsbeginn mit Mayzent über dieses Risiko aufklären und er wird Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Sie müssen während der Behandlung mit Mayzent und mindestens 10 Tage nach Beendigung der Einnahme eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden.

Wenn Sie während der Behandlung mit Mayzent schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Ihr Arzt wird die Behandlung abbrechen (siehe „Wenn Sie die Einnahme von Mayzent abbrechen“ im Abschnitt 3). Es werden spezialisierte vorgeburtliche Untersuchungen durchgeführt.

Während der Behandlung mit Mayzent dürfen Sie nicht stillen. Mayzent kann in die Muttermilch übertreten, und es besteht das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen für das Baby.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob Ihre Erkrankung das sichere Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen erlaubt. Es ist nicht zu erwarten, dass Mayzent Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst, wenn Sie Ihre reguläre Behandlungsdosis erhalten. Zu Beginn der Behandlung könnten Sie sich gelegentlich schwindlig fühlen. An Ihrem ersten Behandlungstag mit Mayzent sollten Sie daher kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Mayzent enthält Lactose und Phospholipide aus Sojabohnen

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Wenn Sie allergisch gegen Erdnüsse oder Soja sind, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

3. Wie ist Mayzent einzunehmen?

Die Behandlung mit Mayzent wird von einem Arzt überwacht, der Erfahrung mit der Behandlung von MS hat.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel Mayzent soll eingenommen werden?

Behandlungsbeginn

Sie erhalten eine Titrationspackung, mit der Ihre Dosis über 5 Tage allmählich erhöht wird. Befolgen Sie die Anweisungen auf der Packung (siehe auch die Tabelle „Titrationspackung“).

Zweck der Titrationsphase ist es, das Risiko für Nebenwirkungen auf Ihr Herz zu Beginn der Behandlung zu verringern. Wenn bei Ihnen das Risiko besteht, dass Ihr Herzschlag langsamer oder unregelmäßig wird, könnte ihr Arzt entscheiden, Sie am Anfang der Behandlung engmaschig zu überwachen.

Titrationspackung

Tag	Dosis	Anzahl der einzunehmenden Mayzent 0,25 mg Tabletten
Tag 1	0,25 mg	1 Tablette
Tag 2	0,25 mg	1 Tablette
Tag 3	0,5 mg	2 Tabletten
Tag 4	0,75 mg	3 Tabletten
Tag 5	1,25 mg	5 Tabletten

An Tag 6 wechseln Sie auf Ihre reguläre Behandlungsdosis.

Es wird empfohlen, die Tabletten an den ersten 6 Behandlungstagen morgens einzunehmen mit oder ohne Mahlzeit.

Behandlungsdosis

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg einmal täglich (eine Tablette zu 2 mg Mayzent) mit oder ohne Mahlzeit.

Falls die vor Behandlungsbeginn durchgeführte Blutuntersuchung ergeben hat, dass Ihr Körper Mayzent langsam abbaut (siehe „Untersuchungen vor und während der Behandlung“), wird Ihr Arzt Sie möglicherweise anweisen, nur 1 mg einmal täglich (vier Tabletten zu 0,25 mg) einzunehmen. Wenn dies auf Sie zutrifft, ist die Einnahme von fünf 0,25 mg Tabletten an Tag 5 der Titrationszeit wie oben angegeben trotzdem sicher.

Mayzent ist zum Einnehmen bestimmt. Nehmen Sie die Tablette mit Wasser ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Mayzent eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten von Mayzent eingenommen haben oder versehentlich Ihre erste Tablette aus der Packung mit der Behandlungsdosis anstatt der Titrationspackung genommen haben, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Ihr Arzt kann entscheiden, Sie unter ärztliche Beobachtung zu stellen.

Wenn Sie die Einnahme von Mayzent vergessen haben

Sollten Sie in den ersten 6 Tagen der Behandlung an einem Tag die Einnahme Ihrer Dosis vergessen haben, rufen Sie Ihren Arzt an, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen. Ihr Arzt muss Ihnen eine neue Titrationspackung verordnen. Sie müssen erneut mit Tag 1 beginnen.

Falls Sie eine Dosis ausgelassen haben, wenn Sie bereits die reguläre Behandlungsdosis erhalten (ab Tag 7), holen Sie die Einnahme nach, sobald es Ihnen aufgefallen ist. Sollte die Einnahme der nächsten Dosis kurz bevorstehen, lassen Sie die vergessene Dosis weg und setzen Sie Ihr Behandlungsschema wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie die Einnahme von Mayzent an 4 oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen vergessen haben, rufen Sie Ihren Arzt an, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen. Ihr Arzt muss Ihnen eine neue Titrationspackung verordnen und Sie müssen erneut mit Tag 1 beginnen.

Wenn Sie die Einnahme von Mayzent abbrechen

Beenden Sie die Einnahme von Mayzent nicht und ändern Sie nicht die Dosis, ohne zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Nach Beendigung der Einnahme kann Mayzent noch bis zu 10 Tage in Ihrem Körper nachgewiesen werden. Die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) kann bis zu 3 bis 4 Wochen nach Beendigung der Einnahme von Mayzent niedrig bleiben. Während dieses Zeitraums können weiterhin die in dieser Packungsbeilage beschriebenen Nebenwirkungen auftreten (siehe „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ in Abschnitt 4).

Falls Sie mehr als 4 Tage nach dem Absetzen die Behandlung mit Mayzent wieder aufnehmen müssen, wird Ihr Arzt Ihnen eine neue Titrationspackung verordnen und Sie müssen die Behandlung mit Tag 1 neu beginnen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie der Meinung sind, dass sich Ihre MS nach Beendigung der Behandlung mit Mayzent verschlechtert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ausschlag mit kleinen, flüssigkeitsgefüllten Blasen, die auf geröteter Haut erscheinen (Symptome der Virusinfektion Herpes Zoster, die schwerwiegend sein kann)
- Fieber, Halsschmerzen und/oder wunde Stellen im Mund aufgrund einer Infektion (Lymphopenie)
- Krämpfe, Anfälle
- Sehstörungen wie Schattenbildung oder ein „blinder Fleck“ im zentralen Sehbereich, verschwommenes Sehen, Probleme bei der Erkennung von Farben oder Details (Symptome eines Makulaödems, d. h. einer Schwellung im zentralen Bereich der Netzhaut am Augenhintergrund)
- Unregelmäßiger Herzschlag (atrioventrikulärer Block)
- Langsamer Herzschlag (Bradykardie)

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Kryptokokkeninfektionen (eine bestimmte Pilzinfektion), einschließlich Kryptokokkenmeningitis mit Symptomen wie Kopfschmerzen zusammen mit einem steifen Nacken, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit oder Verwirrtheit.

Andere mögliche Nebenwirkungen

Weitere Nebenwirkungen werden nachfolgend aufgelistet. Wenn eine dieser Nebenwirkungen schwerwiegend wird, **informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker**.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Bluthochdruck (Hypertonie), mitunter mit Symptomen wie Kopfschmerzen und/oder Schwindel
- Blutuntersuchungen zeigen erhöhte Leberenzymwerte

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- neue Muttermale
- Schwindel
- unwillkürliches Zittern des Körpers (Tremor)
- Durchfall
- Übelkeit
- Schmerzen in Händen oder Füßen
- Geschwollene Hände, Fußgelenke, Beine oder Füße (periphere Ödeme)
- Schwäche (Asthenie)
- Ergebnisse von Lungenfunktionstests zeigen verminderte Funktion

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Mayzent aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton/der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie eine Beschädigung der Packung bemerken oder wenn Anzeichen vorliegen, dass die Packung schon einmal geöffnet wurde.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Mayzent enthält

- Der Wirkstoff ist Siponimod.

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten

- Jede Tablette enthält 0,25 mg Siponimod (als Siponimodhemifumarat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Lactose-Monohydrat (siehe „Mayzent enthält Lactose“), mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, .
Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Talkum, Phospholipide aus Sojabohnen, Xanthangummi.

Mayzent 2 mg Filmtabletten

- Jede Tablette enthält 2 mg Siponimod (als Siponimodhemifumarat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Lactose-Monohydrat (siehe „Mayzent enthält Lactose“), mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, .
Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Talkum, Phospholipide aus Sojabohnen, Xanthangummi.

Wie Mayzent aussieht und Inhalt der Packung

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten sind blassrote, runde Filmtabletten mit dem Firmenlogo auf einer Seite und „T“ auf der anderen Seite.

Mayzent 2 mg Filmtabletten sind blassgelbe, runde Filmtabletten mit dem Firmenlogo auf einer Seite und „II“ auf der anderen Seite.

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten sind in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- Titrationspackung als Wallet-Packung mit 12 Tabletten und
- Packung mit 120 Tabletten

Mayzent 2 mg Filmtabletten sind in Packungen mit 28 Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.