

**Mayzent**  
Siponimod

**Postać, skład**

Tabletka powlekana. Każda tabletka powlekana zawiera 0,25 mg, 1 mg lub 2 mg siponimodu (w postaci siponimodu z kwasem fumarowym).

**Wskazania**

Lek Mayzent jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (patrz ChPL).

**Dawkowanie**

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów należy koniecznie wykonać badanie genotypu CYP2C9, aby określić u nich metabolizm leku przy udziale CYP2C9 (patrz ChPL).

U pacjentów z genotypem CYP2C9\*3\*3 nie należy stosować siponimodu.

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie należy rozpoczynać od opakowania przeznaczonego do zwiększania dawki, które wystarcza na 5 dni. Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,25 mg przyjmowanej raz na dobę w 1. i 2. dniu, a następnie pacjent przyjmuje raz na dobę dawkę 0,5 mg w 3. dniu, dawkę 0,75 mg w 4. dniu i dawkę 1,25 mg w 5. dniu tak, by w 6. dniu osiągnąć przepisaną przez lekarza dawkę podtrzymującą siponimodu (patrz Tabela 1).

Podczas pierwszych 6 dni od rozpoczęcia leczenia zalecaną dawkę dobową należy przyjmować raz na dobę rano, z posiłkiem lub bez posiłku.

**Tabela 1** Schemat stopniowego zwiększania dawki aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej

| Zwiększanie dawki                                                                                                                                                                                                                                                        | Dawka, jaką należy przyjąć | Schemat zwiększania dawki | Nazwa dawki                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Dzień 1.                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,25 mg                    | 1 x 0,25 mg               | <b>DAWKA STOPNIOWO ZWIĘKSZANA</b> |
| Dzień 2.                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,25 mg                    | 1 x 0,25 mg               |                                   |
| Dzień 3.                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,5 mg                     | 2 x 0,25 mg               |                                   |
| Dzień 4.                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,75 mg                    | 3 x 0,25 mg               |                                   |
| Dzień 5.                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1,25 mg                    | 5 x 0,25 mg               |                                   |
| Dzień 6.                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2 mg <sup>1</sup>          | 1 x 2 mg <sup>1</sup>     | <b>DAWKA PODTRZYMUJĄCA</b>        |
| <sup>1</sup> U pacjentów z genotypem CYP2C9*2*3 lub *1*3 zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 mg raz na dobę (1 x 1 mg lub 4 x 0,25 mg) (patrz wyżej oraz punkty 4.4 i 5.2). Dodatkowa ekspozycja wynosząca 0,25 mg w dniu 5. nie ma wpływu na bezpieczeństwo pacjenta. |                            |                           |                                   |

Leczenie podtrzymujące

U pacjentów z genotypem CYP2C9\*2\*3 lub \*1\*3 zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 mg.

Zalecana dawka podtrzymująca siponimodu u pacjentów z wszystkimi innymi genotypami CYP2C9 wynosi 2 mg.

Produkt leczniczy Mayzent należy przyjmować raz na dobę.

Pominięcie dawki (dawk) podczas rozpoczynania leczenia

Jeśli w ciągu pierwszych 6 dni leczenia jednego dnia dojdzie do pominięcia stopniowo zwiększanej dawki, leczenie należy rozpocząć ponownie korzystając z nowego opakowania przeznaczonego do zwiększania dawki.

Pominięcie dawki po 6. dniu leczenia

W razie pominięcia dawki należy przyjąć przepisaną dawkę w kolejnym wyznaczonym terminie; nie należy podwajać kolejnej dawki.

Ponowne rozpoczęcie leczenia podtrzymującego po przerwaniu leczenia

Jeśli leczenie podtrzymujące zostanie przerwane na 4 lub więcej kolejnych dawek dobowych, leczenie siponimodem należy ponownie rozpocząć korzystając z nowego opakowania przeznaczonego do zwiększania dawki.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Z uwagi na brak wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności, należy zachować ostrożność stosując lek Mayzent u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz ChPL).

*Zaburzenia czynności nerek*

Na podstawie farmakologicznych badań klinicznych nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Leku Mayzent nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, jednak u tych pacjentów należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie (patrz ChPL).

*Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Mayzent u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.

**Przeciwwskazania**

Zespół niedoboru odporności.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia lub kryptokokowe zapalenie opon mózgowych w wywiadzie.

Czynne nowotwory złośliwe.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh).

Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego (MI), niestabilna dławica piersiowa, udar/przemijający atak niedokrwienny (TIA), zaostrzenie niewydolności serca (wymagające leczenia szpitalnego) lub niewydolność serca klasy III/IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA).

Pacjenci, u których w wywiadzie występuje blok przedsionkowo-komorowy (AV) drugiego stopnia typu Mobitz II, blok AV trzeciego stopnia, blok zatokowo-predsionkowy lub zespół chorego węzła zatokowego, jeśli nie mają wszczepionego rozrusznika serca.

Pacjenci o homozygotycznym genotypie CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3) (słabo metabolizujący).

Podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz ChPL).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

**Środki ostrożności/Ostrzeżenia**

Zakażenia

*Ryzyko zakażeń*

Głównym działaniem farmakodynamicznym siponimodu jest zależne od dawki zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych do 20 - 30% wartości wyjściowych. Działanie to jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych.

Działanie siponimodu na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń.

Przed rozpoczęciem leczenia powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a później co najmniej raz w roku i w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów  $<0,2 \times 10^9/l$  powinna prowadzić do zmniejszenia dawki do 1 mg, ponieważ w badaniach klinicznych dawkę siponimodu zmniejszano u pacjentów z bezwzględną liczbą limfocytów  $<0,2 \times 10^9/l$ . Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów  $<0,2 \times 10^9/l$  u pacjenta już stosującego siponimod w dawce 1 mg powinna prowadzić do przerwania leczenia siponimodem do czasu osiągnięcia wartości  $0,6 \times 10^9/l$  i wówczas można rozważyć wznowienie leczenia siponimodem.

Rozpoczęcie leczenia należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia.

Ponieważ resztkowe działanie farmakologiczne, takie jak zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych może utrzymywać się do 3 - 4 tygodni po zakończeniu leczenia, w tym okresie należy nadal prowadzić czujną obserwację pacjenta pod kątem zakażeń.

Należy pouczyć pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali objawy zakażenia lekarzowi prowadzącemu. Należy rozważyć wstrzymanie leczenia siponimodem w przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia.

Po zastosowaniu siponimodu zgłoszono przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (CM). W przypadku rozpoznania CM należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) po zastosowaniu siponimodu (patrz ChPL). Lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do objawów klinicznych lub wyników obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), które mogą sugerować PML. W przypadku podejrzenia PML leczenie siponimodem należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML. Jeśli potwierdzono PML, leczenie siponimodem należy przerwać.

U pacjentów leczonych modulatorami receptorów sfingozyno-1-fosforanu (ang. sphingosine 1-phosphate, S1P), w tym siponimodem, u których wystąpiła PML i którzy następnie zakończyli leczenie, zgłaszano występowanie zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (ang. immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS). IRIS objawia się pogorszeniem stanu klinicznego pacjenta, które może być szybkie, prowadzić do ciężkich powikłań neurologicznych lub zgonu i często jest związane z występowaniem charakterystycznych zmian w obrazie MRI. Czas do wystąpienia IRIS u pacjentów z PML zazwyczaj wynosił od kilku tygodni do kilku miesięcy po odstawieniu modulatora receptorów S1P. Należy monitorować pacjentów pod kątem rozwoju IRIS i wdrożyć odpowiednie leczenie powiązanego z nim stanu zapalnego.

#### Zakażenie wirusem opryszczki

Po zastosowaniu siponimodu w dowolnym momencie podczas leczenia występowały przypadki zakażenia wirusem opryszczki (w tym przypadki zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu spowodowane przez wirusy ospy wietrznej i półpaśca [VZV]). Jeśli wystąpi opryszczkowe zapalenie opon mózgowych lub opon mózgowych i mózgu, należy przerwać stosowanie siponimodu i zastosować odpowiednie leczenie zakażenia.

#### Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia siponimodem u pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się pełny cykl szczepień przeciwko ospie, po którym należy odczekać 1 miesiąc zanim rozpocznie się leczenie, aby wystąpił pełny efekt szczepienia.

Należy unikać stosowania żywych szczepionek atenuowanych podczas przyjmowania siponimodu i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Inne rodzaje szczepionek mogą być mniej skuteczne, jeśli zostaną podane podczas leczenia siponimodem.

Zaleca się przerwanie leczenia 1 tydzień przed planowanym szczepieniem i nie wznawianie go 4 tygodni po szczepieniu. Jeśli leczenie siponimodem jest przerwane z powodu szczepienia, należy wziąć pod uwagę możliwy nawrót aktywności choroby.

#### Jednoczesne leczenie przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne

Należy zachować ostrożność podając jednocześnie leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne (w tym kortykosteroidy) ze względu na ryzyko addycyjnego działania na układ immunologiczny podczas takiej terapii (patrz ChPL).

#### Obrzęk plamki żółtej

Większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Ponieważ przypadki obrzęku plamki żółtej występowały również podczas długotrwałego leczenia, pacjenci powinni zgłaszać zaburzenia widzenia występujące w dowolnym momencie podczas leczenia siponimodem i zaleca się ocenę dna oka obejmującą badanie plamki żółtej.

Nie należy rozpoczynać leczenia siponimodem u pacjentów z obrzękiem plamki żółtej aż do jego ustąpienia. Siponimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej w wywiadzie lub występującą wcześniej/współwystępującą chorobą siatkówki, ze względu na potencjalne zwiększenie ryzyka obrzęku plamki żółtej. Zaleca się, by u tych pacjentów wykonywać badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas stosowania siponimodu, aby wykryć obrzęk plamki żółtej.

Zaleca się przerwanie leczenia siponimodem, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk plamki żółtej. Przed podjęciem

decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia siponimodem po ustąpieniu obrzęku płamki żółtej, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta.

### Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia siponimodem powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może także wiązać się z opóźnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Dlatego na początku leczenia stosuje się schemat stopniowego zwiększania dawki umożliwiający osiągnięcie dawki podtrzymującej w dniu 6.

Największe dobowe zmniejszenie średniej częstości akcji serca mierzonej co godzinę, podane w wartościach bezwzględnych obserwuje się w dniu 1., ze średnim zmniejszeniem tętna o 5 do 6 uderzeń na minutę.

Zmniejszenie częstości akcji serca po podaniu dawki leku w kolejnych dniach jest mniej wyraźne. Podczas dalszego nieprzerwanego podawania leku częstość akcji serca zaczyna zwiększać się po dniu 6. i osiąga wartości takie same, jak w grupie otrzymującej placebo w ciągu 10 dni od rozpoczęcia leczenia.

Częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę była rzadko obserwowana. W większości przypadków opóźnienia przewodzenia przedsionkowo-komorowego objawiały się jako bloki przedsionkowo-komorowe (AV) pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w zapisie elektrokardiograficznym). Większość zdarzeń bradykardii lub opóźnień przewodzenia przedsionkowo-komorowego była w większości bezobjawowa, przemijająca, ustępowała w ciągu 24 godzin i nie wymagała przerwania leczenia. W przypadku wystąpienia objawów po podaniu dawki (zawroty głowy, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem i ból głowy), należy wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne i kontynuować monitorowanie pacjenta do czasu ustąpienia objawów. W razie konieczności zmniejszenie częstości akcji serca wywołane przez siponimod można odwrócić podając pozajelitowe dawki atropiny lub izoprenaliny.

*Zalecenia dotyczące rozpoczynania leczenia u pacjentów z pewnymi występującymi wcześniej chorobami serca*

W ramach środków ostrożności pacjenci z następującymi chorobami serca powinni być poddani obserwacji przez 6 godzin po podaniu pierwszej dawki siponimodu w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii:

- bradykardia zatokowa (częstość akcji serca <55 uderzeń na minutę),
- blok przedsionkowo-komorowy pierwszego lub drugiego stopnia [typu Mobitz I] w wywiadzie,
- zawał mięśnia sercowego w wywiadzie,
- niewydolność serca w wywiadzie (pacjenci z niewydolnością serca klasy I i II wg NYHA).

U tych pacjentów zaleca się, by przed podaniem dawki i pod koniec okresu obserwacji wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG). Jeśli po podaniu dawki wystąpi bradyarytmia lub objawy związane z zaburzeniami przewodzenia lub jeśli badanie EKG wykonane po 6 godzinach od podania dawki wykaże nowy blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub wyższego stopnia lub QTc  $\geq 500$  ms, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie i kontynuować obserwację pacjenta aż do ustąpienia tych objawów/wyników. Jeśli konieczne jest leczenie farmakologiczne, należy kontynuować monitorowanie pacjenta do następnego dnia i powtórzyć 6-godzinne monitorowanie po podaniu drugiej dawki.

Ze względu na ryzyko poważnych zaburzeń rytmu serca lub istotnej bradykardii, siponimodu nie należy stosować u pacjentów z:

- występującymi w wywiadzie objawową bradykardią lub nawracającymi omdleniami,
- niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub
- ciężkim, nieleczonym bezdechem sennym.

U tych pacjentów leczenie siponimodem należy rozważyć wyłącznie, jeśli przewidywane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia oraz należy skonsultować się z kardiologiem przed rozpoczęciem leczenia, aby ustalić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania stanu pacjenta.

Wnikliwe badanie QT wykazało brak istotnego bezpośredniego wpływu siponimodu na wydłużenie odstępu QT oraz brak potencjalnego arytmogennego działania siponimodu związanego z wydłużeniem odstępu QT. Rozpoczęcie leczenia może spowodować zmniejszenie częstości akcji serca i pośrednie wydłużenie odstępu QT w fazie stopniowego zwiększania dawki.

Stosowanie siponimodu nie było badane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, prokainamidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków przeciwarrytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków torsade de pointes u pacjentów z bradykardią. Ponieważ rozpoczęcie leczenia powoduje zmniejszenie częstości akcji serca, siponimodu nie należy stosować jednocześnie z tymi produktami

leczniczymi podczas rozpoczynania leczenia.

Doświadczenie ze stosowaniem siponimodu jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki blokujące kanały wapniowe spowalniające czynność serca (takie jak werapamil lub diltiazem) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. iwabradyna lub digoksyna), ponieważ te produkty lecznicze nie były badane u pacjentów otrzymujących siponimod w badaniach klinicznych. Jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie addycyjne na częstość akcji serca na ogół nie należy rozpoczynać leczenia siponimodem u pacjentów przyjmujących jednocześnie te substancje (patrz punkt 4.5). U tych pacjentów leczenie siponimodem należy rozważać wyłącznie, jeśli przewidywane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia.

Jeśli podczas rozpoczynania leczenia siponimodem rozważa się jednoczesne leczenie jedną z wyżej wymienionych substancji, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca lub odpowiedniego monitorowania podczas rozpoczynania leczenia.

#### Czynność wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia siponimodem należy zapoznać się z ostatnimi (tj. wykonanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny.

U pacjentów, u których podczas leczenia wystąpią objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby, należy zbadać aktywność enzymów wątrobowych i przerwać leczenie siponimodem, jeśli potwierdzone będzie istotne uszkodzenie wątroby. Wznowienie terapii będzie zależało od stwierdzenia innej przyczyny uszkodzenia wątroby oraz od korzyści dla pacjenta wynikających ze wznowienia leczenia w porównaniu z ryzykiem nawrotu zaburzeń czynności wątroby.

#### Nowotwory skóry

U pacjentów otrzymujących siponimod, a zwłaszcza u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu, zgłaszano występowanie raka podstawnokomórkowego (ang. basal cell carcinoma, BCC) i innych nowotworów skóry, w tym raka kolczystokomórkowego (ang. squamous cell carcinoma, SCC) oraz czerniaka złośliwego (patrz ChPL). U wszystkich pacjentów zaleca się przeprowadzenie badania skóry w chwili rozpoczynania leczenia, a następnie co 6 do 12 miesięcy biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. Podczas dłuższego leczenia należy utrzymać wymóg dokładnego badania skóry. Należy doradzić pacjentom, by niezwłocznie zgłaszali lekarzowi prowadzącemu wszelkie podejrzanym zmiany skórne. Pacjentów leczonych siponimodem należy przestrzec przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry. Pacjenci ci nie powinni jednocześnie otrzymywać fototerapii promieniowaniem UVB lub fotochemioterapii PUVA.

#### Nieoczekiwane neurologiczne lub psychiczne objawy podmiotowe/przedmiotowe

Po zastosowaniu innego modulatora receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P) zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). Zdarzeń takich nie zgłaszano po zastosowaniu siponimodu w programie rozwoju leku.

#### Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby, należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia siponimodem zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie działań dotychczas stosowanych leków na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytopenii).

Ze względu na charakterystykę i czas trwania immunosupresyjnych działań alemtuzumabu opisanych w informacji o tym produkcie, nie zaleca się rozpoczynania leczenia siponimodem po leczeniu alemtuzumabem. Leczenie siponimodem można na ogół rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru.

#### Wpływ na ciśnienie krwi

Pacjenci z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wykluczeni z badań klinicznych; u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia siponimodem.

Podczas leczenia siponimodem należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi.

### Genotyp CYP2C9

Przed rozpoczęciem leczenia siponimodem u pacjentów należy wykonać badanie genotypu CYP2C9, aby określić aktywność izoenzymu CYP2C9 (patrz punkt 4.2). Pacjenci o homozygotycznym genotypie CYP2C9\*3 (genotyp CYP2C9\*3\*3: około 0,3 do 0,4% populacji) nie powinni być leczeni siponimodem. Stosowanie siponimodu u tych pacjentów powoduje znaczne zwiększenie stężenia siponimodu w osoczu. Aby uniknąć zwiększonej ekspozycji na siponimod zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 mg na dobę u pacjentów z genotypem CYP2C9\*2\*3 (1,4 1,7% populacji) oraz u pacjentów z genotypem \*1\*3 (9 12% populacji).

### Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względu na ryzyko dla płodu siponimod jest przeciwwskazany podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o tym ryzyku dla płodu, muszą uzyskać negatywny wynik testu ciążowego i stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez co najmniej 10 dni po zakończeniu leczenia (patrz ChPL).

### Przerwanie leczenia siponimodem

Po przerwaniu leczenia innym modulatorem receptora S1P rzadko zgłaszano występowanie ciężkiego zaostrzenia choroby, w tym efektu z odbicia. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby po przerwaniu leczenia siponimodem.

Po przerwaniu leczenia siponimodem lek utrzymuje się we krwi przez okres do 10 dni. Rozpoczęcie innego leczenia w tym czasie spowoduje jednoczesną ekspozycję na siponimod.

Po zakończeniu leczenia siponimodem z powodu PML zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (PML-IRIS) (patrz punkt „Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia” powyżej).

U zdecydowanej większości (90%) pacjentów z SPMS liczba limfocytów powraca do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 10 dni od zakończenia leczenia. Jednak resztkowe działania farmakodynamiczne, takie jak zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych, mogą utrzymywać się do 3-4 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki. Stosowanie leków immunosupresyjnych w tym okresie może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego należy zachować ostrożność przez 3 do 4 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki.

### Wpływ na wyniki badań hematologicznych

Siponimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi poprzez ich redystrybucję do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych siponimodem. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej objętości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.

### Substancje pomocnicze

Tabletki zawierają lecytynę sojową. Pacjenci z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję nie powinni przyjmować siponimodu.

Tabletki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

### **Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa siponimodu scharakteryzowano na podstawie danych pochodzących z głównego badania klinicznego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stwierdzonymi w głównej części badania A2304 były: ból głowy (15%) i nadciśnienie tętnicze (12,6%). Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużenia długoterminowego badania A2304 były zgodne z obserwowanymi w części głównej badania. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. Ponadto, częstość występowania każdego działania niepożądanego opiera się na następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Bardzo często:** ból głowy, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie wyników badań czynności wątroby. **Często:** półpasiec, znamiona barwnikowe, rak podstawnokomórkowy, limfopenia, zawroty głowy, napady drgawkowe, drżenie, obrzęk płamki żółtej, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy (pierwszego i drugiego stopnia), nudności, biegunka, ból kończyny, obrzęk obwodowy, astenia, zmniejszenie wyników badań czynności płuc. **Niezbyt często:** rak kolczystokomórkowy, czerniak złośliwy. **Rzadko:** postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS). **Nieznana częstość:** kryptokokowe zapalenie opon mózgowych.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zakażenia*

W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS całkowita częstość występowania zakażeń była porównywalna u pacjentów leczonych siponimodem i u pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 49,0% w porównaniu z 49,1%). Jednak zgłoszono zwiększenie częstości występowania zakażeń wirusem półpaśca u pacjentów leczonych siponimodem (2,5%) w porównaniu z placebo (0,7%). Po zastosowaniu siponimodu w dowolnym momencie podczas leczenia występowały przypadki zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu spowodowane przez wirusy ospy wietrznej i półpaśca. Po zastosowaniu siponimodu zgłaszano także przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (CM).

##### *Obrzęk płamki*

Obrzęk płamki żółtej był częściej zgłaszany u pacjentów otrzymujących siponimod (1,8%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (0,2%). Chociaż większość przypadków wystąpiła w ciągu 3 do 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia siponimodem, zgłaszano także przypadki występujące u pacjentów leczonych siponimodem przez ponad 6 miesięcy (patrz ChPL).

##### *Bradyarytmia*

Rozpoczęcie leczenia siponimodem powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Bradykardię zgłaszano u 6,2% pacjentów leczonych siponimodem w porównaniu z 3,1% pacjentów otrzymujących placebo, a blok AV zgłaszano u 1,7% pacjentów leczonych siponimodem w porównaniu z 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca obserwuje się w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu dawki leku.

Przemijające, zależne od dawki zmniejszenie częstości akcji serca obserwowano w początkowej fazie podawania leku, a efekt plateau występował po podaniu dawek  $\geq 5$  mg. Zdarzenia bradyarytmii (bloki AV i zahamowania zatokowe) były wykrywane częściej podczas leczenia siponimodem w porównaniu z placebo. Większość bloków AV i zahamowań zatokowych występowało po podaniu dawek większych od dawki terapeutycznej wynoszącej 2 mg, ze znacznie większą częstością występowania tych zdarzeń u pacjentów niepoddanych stopniowemu zwiększaniu dawki niż u pacjentów stopniowo zwiększających dawkę do dawki podtrzymującej.

Zmniejszenie częstości akcji serca wywołane siponimodem można odwrócić za pomocą atropiny lub izoprenaliny.

##### *Ciśnienie krwi*

W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS nadciśnienie tętnicze zgłaszano częściej u pacjentów leczonych siponimodem (12,6%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (9,0%). Leczenie siponimodem powodowało zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi występujące na wczesnym etapie po rozpoczęciu leczenia. Działanie to osiągnęło maksymalne nasilenie po około 6 miesiącach leczenia (ciśnienie skurczowe 3 mmHg, ciśnienie rozkurczowe 1,2 mmHg) i pozostawało stabilne w późniejszym okresie. Działanie to utrzymywało się w miarę kontynuowania leczenia.

##### *Czynność wątroby*

U pacjentów z SM leczonych siponimodem zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie zwiększenie aktywności ALAT). W badaniu III fazy u pacjentów z SPMS podwyższone wyniki prób wątrobowych były obserwowane częściej u pacjentów leczonych siponimodem (11,3%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (3,1%), głównie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych (ALAT/AspAT) i GGT. W większości przypadków zwiększona aktywność wystąpiła w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Aktywność ALAT powróciła do normy w ciągu około 1 miesiąca po przerwaniu leczenia siponimodem.

##### *Napady drgawkowe*

Novartis Europharm Limited

Skrócona Informacja o Leku

MAYZENT

Napady drgawkowe zgłaszano u 1,7% pacjentów leczonych siponimodem w porównaniu z 0,4% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS.

*Zaburzenia układu nerwowego*

W badaniach klinicznych miały miejsce rzadkie zdarzenia dotyczące układu nerwowego u pacjentów leczonych fingolimodem w większych dawkach (1,25 lub 5,0 mg), w tym udary niedokrwienne i krwotoczne oraz nietypowe zaburzenia neurologiczne, takie jak incydenty zbliżone do ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (ADEM, ang. *acute disseminated encephalomyelitis*).

*Układ oddechowy*

Podczas leczenia siponimodem obserwowano nieznaczne zmniejszenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1 – ang. forced expiratory volume in 1 second) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (ang. DLCO – *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*). W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS w 3. i 6. miesiącu leczenia średnie zmiany w FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej w grupie leczonej siponimodem wyniosły 0,1 l w każdym punkcie czasowym, przy braku zmian w grupie placebo. Te obserwacje wskazywały na nieco większe wartości (średnia zmiana w FEV1 o około 0,15 l w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z zaburzeniami układu oddechowego, takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) lub astma, leczonych siponimodem. Podczas długotrwałego leczenia to zmniejszenie nie przekładało się na klinicznie istotne zdarzenia niepożądane i nie wiązało się ze zwiększeniem liczby zgłaszanych przypadków kaszlu lub duszności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu leku do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (patrz ChPL).

**Pozwolenia** Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr: EU/1/19/1414/001-008.

Lek wydawany na receptę (Rp).

**Podmiot odpowiedzialny:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irlandia

**Uwaga:** Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

PEŁNA INFORMACJA O LEKU JEST DOSTĘPNA W Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. (22) 375 4 888

**Opracowano:** 05/2025