SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Mayzent®, 0,25 mg, film tablete
Mayzent®, 2 mg, film tablete

INN: siponimod

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mayzent, 0,25 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 0,25 mg siponimoda u obliku siponimod fumarne kiseline.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 59,1 mg laktoze (u obliku laktoza, monohidrata) i 0,092 mg sojinog lecitina.

Mayzent, 2 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 2 mg siponimoda u obliku siponimod fumarne kiseline.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 57,3 mg laktoze (u obliku laktoza, monohidrata) i 0,092 mg sojinog lecitina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Mayzent, 0,25 mg, film tablete

Bledocrvena, okrugla, bikonveksna film tableta zakošenih ivica, prečnika 6,1 mm, sa oznakom „T“ sa jedne strane i logom Novartisa sa druge strane.

Mayzent, 2 mg, film tablete

Bledožuta, okrugla, bikonveksna film tableta zakošenih ivica, prečnika 6,1 mm, sa oznakom „II“ sa jedne strane i logom Novartisa sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Mayzent je indikovan za terapiju kod odraslih pacijenata sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom (SPMS) sa aktivnom bolešću koja je potvrđena relapsima ili nalazima zapaljenske aktivnosti na snimcima (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju siponimodom treba da započne i nadgleda lekar koji ima iskustva u lečenju multiple skleroze.

Pre početka terapije, pacijentima mora da se uradi genotipizacija CYP2C9, kako bi se odredio njihov CYP2C9 status metabolizera (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2).

Kod pacijenata sa genotipom CYP2C9*3*3 se ne sme primenjivati siponimod (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Doziranje

Početak terapije
Terapija mora da se započne sa pakovanjem za titraciju koja traje 5 dana. Terapija se započinje sa 0,25 mg jednom dnevno prvog i drugog dana, nakon čega slede doze koje se uzimaju jednom dnevno od 0,5 mg trećeg dana, 0,75 mg četvrtog dana i 1,25 mg petog dana, kako bi se postigla propisana doza održavanja siponimoda kod pacijenta počevši od 6. dana (videti Tabelu 1).

Tokom prvih 6 dana od početka terapije, preporučenu dnevnu dozu treba uzimati jednom dnevno i to ujutro sa ili bez hrane.

Tabela 1 Režim titracije doze radi postizanja doze održavanja

Titracija	Doza titracije	Režim titracije	Doza
1. dan	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
2. dan	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
3. dan	0,5 mg	2 x 0,25 mg	**TITRACIJA**
4. dan	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
5. dan	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
6. dan	2 mg[1]	1 x 2 mg[1]	**ODRŽAVANJE**

[1] Kod pacijenata sa genotipom CYP2C9*2*3 ili *1*3, preporučena doza održavanja je 1 mg (1 x 1 mg ili 4 x 0,25 mg) i uzima se jednom dnevno (videti tekst iznad i odeljke 4.4 i 5.2). Dodatna izloženost od 0,25 mg 5. dana ne ugrožava bezbednost pacijenta.

Terapija održavanja
Kod pacijenata sa genotipom CYP2C9*2*3 ili *1*3, preporučena doza održavanja je 1 mg (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Preporučena doza održavanja siponimoda kod pacijenata sa svim ostalim genotipovima CYP2C9 kod kojih je lek indikovan je 2 mg.

Lek Mayzent se uzima jednom dnevno.

Propuštena(e) doza(e) tokom početka terapije
Ako se tokom prvih 6 dana terapije propusti titracijska doza jednog od tih dana, terapiju je potrebno ponovo započeti sa novim pakovanjem za titraciju.

Propuštena doza nakon 6. dana
Ako se propusti doza, propisanu dozu je potrebno uzeti kada je sledeća doza i planirana; sledeća doza se ne udvostručuje.

Ponovno započinjanje terapije održavanja nakon prekida terapije
Ako se terapija održavanja prekine propuštanjem 4 ili više uzastopnih dnevnih doza, primenu siponimoda je potrebno ponovno započeti sa novim pakovanjem za titraciju.

Posebne populacije
Stariji pacijenti
Siponimod nije ispitivan kod pacijenata starosti 65 godina i više. Klinička ispitivanja su uključivala pacijente starosti do 61 godine. Siponimod mora oprezno da se primenjuje kod starijih pacijenata zbog nedovoljno

podataka o bezbednosti i efikasnosti primene (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Na osnovu ispitivanja kliničke farmakologije, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Siponimod se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C) (videti odeljak 4.3). Iako nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre, potreban je oprez pri započinjanju terapije kod tih pacijenata (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost siponimoda kod dece i adolescenata uzrasta od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Oralna upotreba. Siponimod se može uzimati sa ili bez hrane.
Film tablete progutati cele sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, ili na kikiriki, soju ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Sindrom imunodeficijencije.
- Progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili kriptokokni meningitis u anamnezi.
- Aktivni maligniteti.
- Teško oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C).
- Pacijenti koji su u prethodnih 6 meseci imali infarkt miokarda (IM), nestabilnu anginu pektoris, moždani udar/tranzitorni ishemijski atak (engl. *transient ischaemic attack*, TIA), dekompenzovanu insuficijenciju srca (koja zahteva bolničko lečenje), ili insuficijenciju srca NYHA (engl. *New York Heart Association,* NYHA) klase III/IV (videti odeljak 4.4).
- Pacijenti koji u anamnezi imaju atrioventrikularni (AV) blok drugog stepena *Mobitz* tipa II, AV blok trećeg stepena, sinoatrijalni srčani blok ili sindrom bolesnog sinusnog čvora, ako nemaju pejsmejker (videti odeljak 4.4).
- Pacijenti koji su homozigotni za genotip CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (spori metabolizeri).
- Tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efektivnu kontracepciju (videti odeljke 4.4 i 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Infekcije

Rizik od infekcija

Ključno farmakodinamsko dejstvo siponimoda je dozno zavisno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi za oko 20-30% od početnih vrednosti. Ovo je posledica reverzibilne sekvestracije limfocita u limfoidnim tkivima (videti odeljak 5.1).

Delovanje siponimoda na imunski sistem može da poveća rizik od infekcija (videti odeljak 4.8).

Pre započinjanja terapije, treba imati što skorije rezultate kompletne krvne slike (tj. rezultate dobijene u poslednjih 6 meseci ili nakon prekida prethodne terapije). Procena kompletne krvne slike takođe se preporučuje 3 do 4 meseca nakon započinjanja terapije i najmanje jednom godišnje nadalje, i u slučaju znakova infekcije. Ako se potvrdi da je apsolutni broj limfocita < 0,2 x 10^9/l, doza treba da se smanji na

1 mg, zato što je u kliničkim ispitivanjima doza siponimoda redukovana kod pacijenata sa apsolutnim brojem limfocita < 0,2 x 10^9/l. Kod potvrđenog apsolutnog broja limfocita < 0,2 x 10^9/l kod pacijenata koji već dobijaju 1 mg siponimoda, terapiju siponimodom treba obustaviti dok broj limfocita ne dostigne vrednost od 0,6 x 10^9/l, kada može da se razmatra ponovno uvođenje siponimoda.

Potrebno je odložiti početak terapije kod pacijenata sa teškom aktivnom infekcijom dok se ona ne izleči. Budući da rezidualni farmakodinamska dejstva, kao što su uticaji na snižavanje broja limfocita u perifernoj krvi, mogu da traju i 3 do 4 nedelje nakon obustave primene leka, potrebno je i dalje praćenje infekcije tokom ovog perioda (videti u nastavku deo „Prekid terapije siponimodom“).

Pacijente je potrebno uputiti da odmah prijave simptome infekcije svom lekaru. Potrebno je primeniti efektivne dijagnostičke i terapijske protokole kod pacijenata sa simptomima infekcije dok su na terapiji. Ako se kod pacijenta razvije ozbiljna infekcija, potrebno je razmotriti privremenu obustavu terapije siponimodom.

Tokom terapije siponimodom prijavljeni su slučajevi kriptokoknog meningitisa (KM). Pacijenti sa simptomima i znacima koji ukazuju na KM treba odmah da budu upućeni na dijagnostičku procenu. Terapija siponimodom treba da se obustavi dok se ne isključi KM. Ako se postavi dijagnoza KM, potrebno je započeti odgovarajuće lečenje.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
Prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod pacijenata koji su na terapiji siponimodom (videti odeljak 4.8). Lekari treba da prate kliničke simptome ili nalaze snimanja magnetnom rezonancom (MR) koji bi mogli da ukazuju na PML. Ako se sumnja na PML, potrebno je prekinuti terapiju siponimodom dok se ne isključi PML. Ako je PML potvrđena, terapiju siponimodom treba obustaviti.

Inflamatorni sindrom imunske rekonstitucije (engl. *Immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) je prijavljivan kod pacijenata na terapiji modulatorima receptora sfingozin-1-fosfata (S1P), uključujući siponimod, kod kojih se pojavio PML i koji su posledično obustavili terapiju. IRIS predstavlja kliničko pogoršanje stanja pacijenta koje može biti rapidno, može dovesti do ozbiljnih neuroloških komplikacija ili smrti, i često je povezan sa karakterističnim promenama na MR snimku. Kod pacijenata sa PML, IRIS se uglavnom pojavljuje nekoliko nedelja do meseci nakon obustave modulatora S1P receptora. Potrebno je sprovoditi praćenje zbog mogućeg razvoja IRIS-a i odgovarajuće terapije povezane sa inflamacijom.

Infekcija herpes virusom
Slučajevi infekcije virusom herpesa (uključujući slučajeve meningitisa ili meningoencefalitisa izazvanih *varicella zoster* virusima [VZV]) su zabeleženi u bilo kom periodu tokom terapije siponimodom. Ako se pojave meningitis ili meningoencefalitis uzrokovani virusom herpesa, primenu siponimoda treba obustaviti i primeniti adekvatnu terapiju za prisutnu infekciju. Preporučuje se da se pacijenti koji nemaju varičelu u anamnezi koju je potvrdio lekar ili nemaju dokumentaciju o potpunom ciklusu vakcinacije protiv VZV, testiraju na antitela na VZV pre početka terapije siponimodom (videti u nastavku deo „Vakcinacija“).

Vakcinacija
Preporučuje se potpuni ciklus vakcinacije vakcinom protiv varičele kod pacijenata koji su negativni na antitela pre početka terapije siponimodom, nakon čega početak lečenja treba da se odloži za 1 mesec kako bi se omogućilo ispoljavanje kompletnog efekta vakcinacije (videti odeljak 4.8).

Treba izbegavati primenu živih atenuisanih vakcina dok pacijenti uzimaju siponimod i tokom 4 nedelje nakon obustave lečenja (videti odeljak 4.5).

Druge vrste vakcina bi mogle da budu manje efikasne ako se primenjuju tokom terapije siponimodom (videti odeljak 4.5). Preporučuje se obustava terapije 1 nedelju pre planirane vakcinacije i do 4 nedelje nakon nje. Ako se obustavlja lečenje siponimodom zbog vakcinacije, potrebno je uzeti u obzir mogući povratak aktivnosti bolesti (videti u nastavku deo „Prekid terapije siponimodom“).

Istovremeno lečenje primenom terapija sa antineoplastičnim, imunomodulatornim ili imunosupresivnim dejstvom
Ako se uz siponimod istovremeno primenjuje terapija sa antineoplastičnim, imunomodulatornim ili imunosupresivnim dejstvom (uključujući kortikosteroide), potreban je oprez zbog rizika od aditivnih efekata na imunski sistem tokom takve terapije (videti odeljak 4.5).

Edem makule

Edem makule sa ili bez simptoma poremećaja vida prijavljivan je češće kod pacijenata na terapiji siponimodom (1,8%) nego na placebu (0,2%) u fazi III kliničkog ispitivanja (videti odeljak 4.8). Većina slučajeva se javila tokom prva 3-4 meseca terapije. Stoga se preporučuje oftalmološki pregled 3-4 meseca nakon započinjanja terapije. Slučaj edema makule se takođe javio kod dugotrajne terapije, pacijenti treba da prijave poremećaje vida u bilo kom trenutku dok su na terapiji siponimodom i preporučuje se pregled očnog dna, uključujući i makulu.

Ne treba započinjati terapiju siponimodom kod pacijenata sa edemom makule dok se on ne povuče.

Siponimod treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa dijabetes melitusom, uvetitisom ili postojećim/pratećim oboljenjem retine u anamnezi zbog potencijalnog povećanja rizika od edema makule (videti odeljak 4.8). Preporučuje se da ovi pacijenti pre uvođenja terapije imaju oftalmološki pregled i kasnije redovne kontrole dok primaju terapiju siponimodom radi otkrivanja edema makule.

Nije procenjivan nastavak terapije siponimodom kod pacijenata koji imaju edem makule. Preporučuje se da se primena siponimoda obustavi ako se kod pacijenta razvije edem makule. Kod donošenja odluke o tome da li terapija siponimodom treba da se ponovo uvede, pošto se edem makule povuče, treba da se uzmu u obzir potencijalne koristi i rizici za svakog pacijenta posebno.

Bradiaritmija

Početak terapije siponimodom dovodi do prolaznog smanjenja srčane frekvencije i može takođe da bude povezano sa odlaganjima u atrioventrikularnom sprovođenju (videti odeljke 4.8 i 5.1). Na početku lečenja se primenjuje režim titracije doze do postizanja doze održavanja 6. dana (videti odeljak 4.2).

Nakon prve doze titracije, smanjenje srčane frekvencije započinje u roku od jednog sata i smanjenje 1. dana postiže maksimum nakon približno 3 do 4 sata. Uz nastavak titracije prema višoj dozi, dalje smanjenje srčane frekvencije uočava se u narednim danima, pri čemu se maksimalno smanjenje u odnosu na 1. dan (početak) postiže 5. do 6. dana. Najveće dnevno smanjenje u apsolutnoj časovnoj prosečnoj srčanoj frekvenciji, nakon uzimanja doze, zapaža se 1. dana, pri čemu se puls smanjivao u proseku 5 do 6 otkucaja u minuti. Smanjenja vrednosti srčane frekvencije nakon primene doze u narednim danima su manje izražena. Uz kontinuirano doziranje srčana frekvencija počinje da se povećava nakon 6. dana i dostiže vrednosti kao uz placebo unutar 10 dana od početka terapije.

Vrednosti srčane frekvencije ispod 40 otkucaja u minuti bile su retko zapažane. Odlaganja u atrioventrikularnom sprovođenju su se manifestovala u većini slučajeva kao atrioventrikularni (AV) blokovi prvog stepena (produžen PR interval na elektrokardiogramu). U kliničkim ispitivanjima, AV blokovi drugog stepena, obično *Mobitz* tipa I (*Wenckebach*), bili su opaženi kod manje od 1,7% pacijenata u vreme početka terapije.

Većina događaja sa bradiaritmijom ili odlaganjima u atrioventrikularnom sprovođenju su bili asimptomatski, prolazni i povlačili se u roku od 24 sata i nisu zahtevali obustavu lečenja. Ako se pojave simptomi nakon primene doze (vrtoglavica, bol nesrčanog porekla u grudnom košu i glavobolja), treba započeti sa adekvatnim kliničkim vođenjem i praćenje treba nastaviti dok se simptomi ne povuku. Ako je neophodno, smanjenje srčane frekvencije koje je izazvano siponimodom može da se poništi parenteralnim dozama atropina ili izoprenalina.

Preporuka za početak terapije kod pacijenata sa određenim već postojećim srčanim stanjima
Kao mera opreza, potrebno je pacijente sa sledećim srčanim stanjima opservirati tokom perioda od 6 sati nakon prve doze siponimoda zbog mogućih znakova i simptoma bradikardije (videti takođe odeljak 4.3):
- sinusna bradikardija (srčana frekvencija < 55 otkucaja u minuti),
- AV blok prvog ili drugog stepena (*Mobitz* tip I) u anamnezi,
- infarkt miokarda u anamnezi, ili
- srčana insuficijencija u anamnezi (pacijenti sa NYHA klasom I i II).

Kod ovih pacijenata se preporučuje sprovođenje elektrokardiograma (EKG-a) pre primene doze i na kraju perioda opservacije. Ako nakon primene doze dođe do bradiaritmije ili simptoma povezanih sa sprovođenjem ili ako EKG 6 sati nakon doze pokaže novonastali AV blok drugog ili višeg stepena ili QTc ≥ 500 milisekundi, treba da se započne sa odgovarajućim protokolom i nastavi posmatranje dok se simptomi/nalazi ne povuku. Ako je potrebna farmakološka terapija, praćenje tokom noći treba nastaviti i potrebno je ponoviti 6-časovno praćenje nakon druge doze.

Zbog rizika od ozbiljnih poremećaja srčanog ritma ili značajne bradikardije, siponimod **ne treba da se koristi** kod pacijenata koji imaju:
- simptomatsku bradikardiju ili rekurentnu sinkopu u anamnezi,
- nekontrolisanu hipertenziju, ili
- tešku nelečenu apneu u snu.

Kod ovih pacijenata terapiju siponimodom treba razmotriti samo ako su očekivane koristi veće od potencijalnih rizika, i potrebno je tražiti savet od kardiologa pre početka terapije kako bi se odredila najprimerenija strategija praćenja.

Temeljno ispitivanje QT-a je pokazalo da nema značajnog direktnog efekta na produženje QT intervala i da siponimod nije povezan sa aritmogenim potencijalom povezanim sa produženjem QT-a. Početak terapije može da dovede do smanjenja srčane frekvencije i indirektnog produžavanja QT intervala tokom faze titracije. Siponimod nije bio ispitivan kod pacijenata sa značajnim produženjem QT intervala (QTc > 500 milisekundi) ili onih koji su bili na terapiji lekovima koji produžavaju QT interval. Ako se terapija siponimodom razmatra kod pacijenata sa već postojećim značajnim produženjem QT intervala ili koji su već na terapiji lekovima koji produžavaju QT interval i imaju poznate aritmogene karakteristike, potrebno je tražiti savet od kardiologa pre početka terapije kako bi se odredila najprimerenija strategija praćenja tokom započinjanja terapije.

Siponimod nije bio ispitivan kod pacijenata sa aritmijama kod kojih je bilo potrebno lečenje antiaritmicima klase Ia (npr. hinidin, prokainamid) ili klase III (npr. amjodaron, sotalol). Antiaritmici klase Ia i klase III povezivani su sa slučajevima *torsades de pointes* kod pacijenata sa bradikardijom. Budući da započinjanje terapije dovodi do smanjenja srčane frekvencije, siponimod ne treba da se primenjuje istovremeno sa tim lekovima tokom započinjanja terapije.

Iskustvo je ograničeno kod pacijenata koji primaju istovremenu terapiju blokatorima kalcijumskih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju (kao što su verapamil ili diltiazem) ili drugim lekovima koji mogu da smanje srčanu frekvenciju (npr. ivabradin ili digoksin) zato što ti lekovi nisu bili ispitivani kod pacijenata koji su dobijali siponimod u kliničkim ispitivanjima. Istovremena primena ovih lekova tokom započinjanja terapije može da bude povezana sa teškom bradikardijom i srčanim blokom. Zbog potencijalnog aditivnog dejstva na srčanu frekvenciju, terapija siponimodom generalno ne treba da se započinje kod pacijenata koji se istovremeno leče ovim lekovima (videti odeljak 4.5). Kod ovakvih pacijenata, terapiju siponimodom treba razmotriti samo ako očekivane koristi prevazilaze moguće rizike.

Ako se razmatra istovremena terapija jednim od gore navedenih lekova tokom započinjanja terapije siponimodom, potrebno je tražiti savet od kardiologa u vezi sa prelaskom na lek koji ne smanjuje srčanu frekvenciju ili odgovarajućim praćenjem započinjanja terapije.

Bradiaritmijsko dejstvo je izraženije kada se siponimod dodaje terapiji beta-blokatorom. Kod pacijenata koji primaju stabilnu dozu beta blokatora potrebno je proveriti srčanu frekvenciju u stanju mirovanja pre početka terapije. Ako je srčana frekvencija u stanju mirovanja > 50 otkucaja u minuti sa hroničnom terapijom beta-blokatorom, siponimod može da se uvede. Ako je srčana frekvenca ≤ 50 otkucaja u minuti, potrebno je

prekinuti lečenje beta-blokatorom, dok početna srčana frekvencija ne bude >50 otkucaja u minuti. Potom terapija siponimodom može da se započne, a lečenje beta-blokatorom može da se ponovno započne nakon što se doza siponimoda titracijom poveća na ciljnu dozu održavanja (videti odeljak 4.5).

Funkcija jetre

Pre početka terapije siponimodom, potrebno je imati skorije (tj. od poslednjih 6 meseci) rezultate vrednosti transaminaza i bilirubina.

U kliničkom ispitivanju faze III su bili zabeležene vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) tri puta veće od gornje granice normalnih vrednosti (GGN) kod 5,6% pacijenata koji su primali 2 mg siponimoda, u poređenju sa 1,5% pacijenata koji su primali placebo (videti odeljak 4.8). U kliničkim ispitivanjima lečenje je bilo obustavljeno u slučaju kada su povećanja bila veća od tri puta, a pacijenti su pokazivali simptome povezane sa funkcijom jetre ili ako su povećanja bila veća od pet puta. U kliničkom ispitivanju faze III, 1% svih obustava terapija ispunjavao je jedan od ovih kriterijuma.

Kod pacijenata kod kojih se razviju simptomi koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre, potrebno je proveriti vrednosti enzima jetre, a siponimod obustaviti ako se potvrdi značajno oštećenje jetre. Ponovni nastavak terapije zavisi od toga da li postoji potvrđen drugi uzrok oštećenja jetre i od toga da li pacijent ima koristi od nastavka terapije nasuprot riziku za ponovnu pojavu disfunkcije jetre.

Iako nema podataka prema kojima bi se utvrdilo da su pacijenti sa postojećim oboljenjem jetre pod povećanim rizikom od pojave povišenih vrednosti rezultata funkcionalnih testova jetre tokom primene siponimoda, potreban je oprez kod pacijenata sa značajnim oboljenjem jetre u anamnezi.

Kutane neoplazme

Prijavljivani su slučajevi karcinoma bazalnih ćelija (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i drugih neoplazmi kože, uključujući karcinom skvamoznih ćelija (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC) i maligni melanom, kod pacijenata koji su primali siponimod, posebno kod pacijenata kojima je terapija duže trajala (videti odeljak 4.8).

Preporučuje se pregled kože kod svih pacijenata na početku terapije, a zatim svakih 6 do 12 meseci uzimajući u obzir kliničku procenu. Tokom dužeg trajanja terapije potrebno je sprovoditi temeljne preglede kože. Pacijente treba savetovati da odmah prijave svom lekaru bilo koju sumnjivu leziju na koži. Pacijente lečene siponimodom je potrebno upozoriti da se ne izlažu sunčevoj svetlosti bez zaštite. Ovi pacijenti ne smeju istovremeno da primaju fototerapiju UV-B zračenjem ili PUVA-fotohemioterapiju.

Neočekivani neurološki ili psihijatrijski simptomi/znaci

Prijavljeni su retki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior encephalopathy syndrome*, PRES) kod primene drugog modulatora sfingozin 1-fosfat (S1P) receptora. Takvi događaji nisu bili prijavljeni za siponimod tokom razvojnog programa. Međutim, ako se kod pacijenata koji su na terapiji siponimodom razviju bilo koji neočekivani neurološki ili psihijatrijski simptomi/znaci (npr. kognitivni deficiti, promene u ponašanju, kortikalne smetnje vida ili bilo koji drugi neurološki kortikalni simptomi/znaci ili bilo koji simptom/znak koji ukazuje na povećanje intrakranijalnog pritiska) ili ubrzano neurološko pogoršanje, potrebno je odmah zakazati kompletan fizikalni i neurološki pregled i razmotriti snimanje MR-om.

Prethodno lečenje primenom terapija sa imunosupresivnim ili imunomodulatornim dejstvom

Prilikom prevođenja pacijenata sa bilo koje druge terapije koja modifikuje tok bolesti, u obzir se mora uzeti poluvreme eliminacije i mehanizam dejstva druge terapije radi izbegavanja aditivnih imunskih efekata, uz istovremeno smanjivanje rizika od reaktivacije bolesti. Određivanje broja limfocita u perifernoj krvi (KKS) se preporučuje pre započinjanja terapije siponimodom da bi se osiguralo da su se imunski efekti prethodne terapije (npr. citopenija) povukli.

Zbog karakteristika i trajanja imunosupresivnog dejstva alemtuzumaba opisanog u njegovom Sažetku karakteristika leka, ne preporučuje se započinjanje terapije siponimodom nakon alemtuzumaba.

Terapija siponimodom se, generalno, može započeti odmah nakon prestanka uzimanja beta-interferona ili glatiramer-acetata.

Uticaj na krvni pritisak

Pacijenti sa hipertenzijom koja nije kontrolisana lekovima su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja i savetuje se posebna nega pacijenata koji imaju nekontrolisanu hipertenziju, a uzimaju siponimod.

Hipertenzija je bila češće prijavljivana kod pacijenata koji su dobijali siponimod (12,6%) nego kod onih koji su dobijali placebo (9,0%) u kliničkom ispitivanju faze III kod pacijenata sa SPMS-om. Terapija siponimodom je imala kao posledicu povećanje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska koje je počelo rano nakon početka terapije, dostižući maksimum dejstva nakon otprilike 6 meseci terapije (sistolni 3 mmHg, dijastolni 1,2 mmHg) i nakon toga je ostajalo stabilizovano. Ovaj efekat se održao uz nastavak terapije.

Potrebno je redovno pratiti krvni pritisak tokom terapije siponimodom.

Genotip CYP2C9

Pre započinjanja terapije siponimodom pacijentima treba da se uradi genotipizacija CYP2C9 kako bi se odredio njihov CYP2C9 status metabolizera (videti odeljak 4.2). Pacijenti koji su homozigotni za CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3 genotip: otprilike 0,3 do 0,4% populacije) ne treba lečiti siponimodom. Primena siponimoda kod tih pacijenata dovodi do znatnog povećanja koncentracije siponimoda u plazmi. Preporučena doza održavanja je 1 mg dnevno kod pacijenata sa genotipom CYP2C9*2*3 (1,4-1,7% populacije) i kod pacijenata sa genotipom *1*3 (9-12% populacije) kako bi se izbegla povećana izloženost siponimodu (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Žene u reproduktivnom periodu

Zbog rizika po fetus, siponimod je kontraindikovan tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efektivnu kontracepciju. Pre početka terapije, žene u reproduktivnom periodu moraju biti informisane o riziku po fetus, moraju da imaju negativan test na trudnoću i moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i još najmanje 10 dana nakon prekida terapije (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Prekid terapije siponimodom

Teška egzacerbacija bolesti, uključujući povratak bolesti, retko je bila prijavljena nakon prekida terapije drugim modulatorom S1P receptora. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost teške egzacerbacije bolesti nakon obustave terapije siponimodom. Pacijente treba pratiti zbog uočavanja relevantnih znakova moguće teške egzacerbacije ili povratka visoke aktivnosti bolesti nakon obustave siponimoda i treba započeti sa odgovarajućom terapijom prema potrebi.

Nakon prekida terapije siponimodom, siponimod ostaje u krvi do 10 dana. Započinjanje drugih terapija tokom tog intervala će dovesti do istovremene izloženosti siponimodu.

Nakon obustave terapije siponimodom zbog pojave PML, preporučuje se praćenje pacijenata zbog razvoja inflamatornog sindroma imunske rekonstitucije (PML-IRIS) (videti gore odeljak „Progresivna multifokalna leukoencefalopatija“).

Kod velike većine (90%) pacijenata obolelih od SPMS-a, broj limfocita vraća se u normalan opseg u roku od 10 dana od obustave terapije. Međutim, rezidualno farmakodinamsko dejstvo, kao što je snižavanje broja limfocita u perifernoj krvi, može potrajati do 3-4 nedelje nakon poslednje doze. Primena imunosupresiva tokom ovog perioda može da dovede do aditivnog dejstva na imunski sistem pa je zato potreban oprez tokom

3 do 4 nedelje nakon poslednje doze.

Interferencija sa hematološkim testiranjem

Budući da siponimod smanjuje broj limfocita u krvi putem redistribucije u sekundarne limfoidne organe, broj limfocita u perifernoj krvi ne može da se koristi za evaluaciju statusa podgrupe limfocita kod pacijenata na terapiji siponimodom. Laboratorijski testovi koji uključuju primenu cirkulišućih mononuklearnih ćelija zahtevaju veće volumene krvi zbog smanjenja broja cirkulišućih limfocita.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži sojin lecitin. Pacijenti koji su preosetljivi na kikiriki ili soju ne smeju da uzimaju siponimod (videti odeljak 4.3).

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozo-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Primena terapija sa antineoplastičnim, imunomodulatornim ili imunosupresivnim dejstvom

Siponimod nije bio ispitivan u kombinaciji sa terapijama sa antineoplastičnim, imunomodulatornim ili imunosupresivnim dejstvom. Potreban je oprez tokom istovremene primene zbog rizika od aditivnih imunskih dejstava tokom takve terapije i u nedeljama nakon prekida primene bilo kog od ovih lekova (videti odeljak 4.4).

Zbog karakteristika i trajanja imunosupresivnog dejstva alemtuzumaba opisanog u njegovom Sažetku karakteristika leka, ne preporučuje se započinjanje terapije siponimodom nakon alemtuzumaba, osim ako je jasno da su koristi od terapije veće od rizika za pojedinačnog pacijenta (videti odeljak 4.4).

Antiaritmici, lekovi koji produžavaju QT interval, lekovi koji mogu da smanje srčanu frekvenciju

Tokom započinjanja terapije siponimodom kod pacijenata ne treba istovremeno da se koriste antiaritmici klase Ia (npr. hinidin, prokainamid) ili klase III (npr. amjodaron, sotalol), lekovi koji produžavaju QT interval sa poznatim aritmogenim osobinama, blokatori kalcijumskih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju (kao što su verapamil ili diltiazem) ili drugi lekovi koje mogu da smanje srčanu frekvenciju (npr. ivabradin ili digoksin) zbog potencijalnog aditivnog dejstva na srčanu frekvenciju (videti odeljak 4.4). Nema dostupnih podataka o istovremenoj primeni ovih lekova sa siponimodom. Istovremena primena ovih lekova tokom započinjanja terapije može da bude povezana sa teškom bradikardijom i srčanim blokom. Zbog mogućeg aditivnog dejstva na srčanu frekvenciju, terapija siponimodom generalno ne treba da se započinje kod pacijenata koji se istovremeno leče tim lekovima (videti odeljak 4.4). Ako se razmatra terapija siponimodom, potrebno je zatražiti savet od kardiologa u vezi sa prelaskom na lek koji ne smanjuje srčanu frekvenciju ili odgovarajućim praćenjem na početku lečenja.

Beta-blokatori

Potreban je oprez kad se započinje terapija siponimodom kod pacijenata koji primaju beta-blokatore zbog aditivnog dejstva na smanjenje srčane frekvencije (videti odeljak 4.4). Terapija beta-blokatorom može da se započne kod pacijenata koji primaju stabilne doze siponimoda.

Negativno hronotropno dejstvo istovremene primene siponimoda i propranolola bilo je procenjivano u posebnom farmakodinamsko/bezbednosnom ispitivanju. Dodavanje propranolola siponimodu u stanju farmakokinetičke/farmakodinamske ravnoteže imalo je manje izraženo negativno hronotropno dejstvo (manje nego aditivno) u poređenju sa dodavanjem siponimoda propranololu u stanju farmakokinetičke/farmakodinamske ravnoteže (aditivno dejstvo na srčanu frekvenciju).

Vakcinacija

Primena živih atenuisanih vakcina može da nosi rizik od infekcije i zato je treba izbegavati tokom terapije siponimodom i 4 nedelje nakon terapije (videti odeljak 4.4).

Vakcine mogu da budu manje efektivne tokom i do 4 nedelje nakon terapije siponimodom. Smatra se da efikasnost vakcinacije nije kompromitovana ako se terapija siponimodom obustavi 1 nedelju pre vakcinacije i nastavi još 4 nedelje nakon vakcinacije. U fazi I studije koja je sprovedena na zdravim dobrovoljcima, istovremena terapija siponimodom i vakcinom protiv gripa ili kraća pauza u terapiji (od 10 dana pre do 14 dana nakon vakcinacije) je pokazala inferiornu stopu odgovora (oko 15% do 30% nižu) u poređenju sa placebom, dok efikasnost PPV 23 vakcine nije bila ugrožena istovremenom terapijom siponimodom (videti odeljak 4.4).

Potencijal drugih lekova da utiču na farmakokinetiku siponimoda

Citohrom P450 (CYP2C9) je glavni enzim za metabolizam za siponimod, koji čini 79,5% metabolizma u ekstenzivnim metabolizatorima sa genotipom CYP2C9*1*1. Rezidualna eliminacija siponimoda pripisuje se različitim drugim citohromima, od kojih je svaki odgovoran za manji deo eliminacije.

CYP2C9 inhibitori
Ne preporučuje se istovremena upotreba siponimoda i lekova koji izazivaju umerenu ili jaku inhibiciju CYP2C9 jer se očekuje klinički značajno povećanje izloženosti siponimodu za 2 odnosno 4 puta.

Istovremena primena 200 mg flukonazola (umerenog CYP2C9/CYP3A4 dualnog inhibitora) dnevno u stanju ravnoteže i pojedinačne doze od 4 mg siponimoda kod zdravih dobrovoljaca sa genotipom CYP2C9*1*1 je dovela do dvostrukog povećanja vrednosti površine ispod krive (engl. *area under the curve,* AUC) siponimoda. Prema proceni potencijala za interakciju lekova koristeći fiziološki zasnovano farmakokinetičko (engl. *physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) modelovanje, predviđa se povećanje vrednosti AUC-a od najviše 2,2 puta sa bilo kojim tipom umerenog CYP2C9 inhibitora, zavisno od genotipa CYP2C9.

CYP2C9 i CYP3A4 induktori
Siponimod može da se kombinuje sa većinom tipova induktora CYP2C9 i CYP3A4. Međutim, zbog očekivanog smanjenja izloženosti siponimodu, potrebno je razmotriti prikladnost i moguću korist od terapije kada se siponimod kombinuje:
- sa dualnim, snažnim CYP3A4/umerenim CYP2C9 induktorima (npr. rifampicin, karbamazepin) kod svih pacijenata, bez obzira na genotip. Istovremena primena 2 mg siponimoda i 600 mg rifampicina smanjila je $AUC_{tau,ss}$ siponimoda za 57%, a $C_{max,ss}$ siponimoda za 45%, kod CYP2C9*1*1 ispitanika.
- sa umerenim CYP3A4 induktorima (npr. efavirenz, modafinil) kod pacijenata sa genotipom CYP2C9*1*3 ili *2*3. Najizraženije smanjenje izloženosti siponimodu, za 35% ($AUC_{tau,ss}$) i 39% ($C_{max,ss}$), predviđa se nakon istovremene primene 1 mg siponimoda dnevno i 600 mg efavirenza dnevno kod pacijenata sa genotipom CYP2C9*1*3, u poređenju s onima koji imaju genotip CYP2C9*1*1 i primaju preporučenu dozu od 2 mg siponimoda bez drugih lekova. Nema dostupnih kliničkih podataka o kombinaciji siponimoda s umerenim induktorima CYP3A4.

Oralni kontraceptivi

Istovremena primena sa siponimodom nije potvrdila klinički značajna dejstva na farmakokinetiku i farmakodinamiku oralnog kontraceptiva sa kombinacijom etinilestradiola i levonorgestrela. Stoga, efikasnost ispitivanog oralnog kontraceptiva se održala tokom lečenja siponimodom.

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, međutim, ne očekuje se uticaj siponimoda na efikasnost oralnih kontraceptiva.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod žena

Siponimod je kontraindikovan kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efektivnu kontracepciju (videti odeljak 4.3). Zbog toga, pre započinjanja terapije, kod žena u reproduktivnom periodu, mora postojati negativan rezultat testa na trudnoću i potrebno je obezbediti savetovanje o ozbiljnom riziku po fetus. Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i najmanje deset dana nakon poslednje doze siponimoda (videti odeljak 4.4).

Specifične mere su takođe uključene u Edukativni materijal za lekare. Ove mere moraju da budu implementirane pre nego što se siponimod propiše pacijentkinji i tokom terapije.

Kada se obustavlja terapija siponimodom zbog planiranja trudnoće, treba imati u vidu mogući povratak aktivnosti bolesti (videti odeljak 4.4).

Trudnoća

Podaci o primeni siponimoda kod trudnica ne postoje ili su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksičnost i fetotoksičnost uzrokovanu siponimodom kod pacova i kunića kao i teratogenost kod pacova, uključujući embriofetalne smrti i koštane ili visceralne malformacije pri nivoima izloženosti koje se mogu uporediti sa izloženošću kod ljudi pri dnevnoj dozi od 2 mg (videti odeljak 5.3). Uz to, kliničko iskustvo sa drugim modulatorom sfingozin 1-fosfat receptora ukazalo je na dvostruko veći rizik od velikih kongenitalnih malformacija kad se primenjuje tokom trudnoće, u poređenju sa stopom zabeleženom u opštoj populaciji.

Posledično, siponimod je kontraindikovan tokom trudnoće (videti odeljak 4.3). Potrebno je obustaviti primenu siponimoda najmanje 10 dana pre nego što se planira trudnoća (videti odeljak 4.4). Ako žena ostane trudna tokom terapije, primena siponimoda mora da se obustavi. Potrebno je dati medicinski savet o riziku od štetnih efekata po fetus povezanih sa terapijom i uraditi preglede ultrazvukom.

Dojenje

Nije poznato da li se siponimod ili njegovi glavni metaboliti izlučuju u majčino mleko. Siponimod i njegovi metaboliti izlučuju se u mleko pacova. Siponimod ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Dejstvo siponimoda na plodnost kod ljudi nije procenjivano. Siponimod nije imao dejstvo na muške reproduktivne organe kod pacova i majmuna ili na parametre plodnosti kod pacova.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Siponimod nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, povremeno može doći do vrtoglavice kad se započinje terapija siponimodom. Zbog toga, pacijenti ne treba da upravljaju vozilom ili rukuju mašinama tokom prvog dana započinjanja terapije siponimodom (videti odeljak 4.4).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil siponimoda je zasnovan na podacima iz osnovne kliničke studije. Najčešće neželjene reakcije zabeležene u osnovnom delu studije A2304 su bile glavobolja (15%) i hipertenzija (12,6%). Bezbednosne informacije iz dela dugotrajne ekstenzije studije A2304 su bile u skladu sa onima koje su zapažene u osnovnom delu studije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su poređane prema učestalosti, sa najučestalijim na početku. Dodatno, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju navedena je prema sledećoj konvenciji: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), retko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), veoma retko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 2 Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije	
Često	Herpes zoster
Retko	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
Nepoznato	Kriptokokni meningitis
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Često	Melanocitni mladež Karcinom bazalnih ćelija
Povremeno	Karcinom skvamoznih ćelija Maligni melanom
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Često	Limfopenija
Poremećaji imunskog sistema	
Retko	Inflamatorni sindrom imunske rekonstitucije (IRIS)
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	Glavobolja
Često	Vrtoglavica Epileptični napad Tremor
Poremećaji oka	
Često	Makularni edem
Kardiološki poremećaji	
Često	Bradikardija Atrioventrikularni blok (prvog i drugog stepena)
Vaskularni poremećaji	
Veoma često	Hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	Mučnina Dijareja
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često	Bol u ekstremitetu
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	Periferni edem Astenija
Ispitivanja	
Veoma često	Povišene vrednosti testova funkcije jetre
Često	Smanjene vrednosti testa funkcije pluća

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije
U kliničkom ispitivanju faze III kod pacijenata sa SPMS-om ukupna stopa infekcija je bila uporediva između pacijenata na siponimodu i onih koji su primali placebo (49,0% u odnosu na 49,1%). Međutim, prijavljeno je povećanje stope herpes zoster infekcija kod siponimoda (2,5%) u poređenju sa placebom (0,7%).

Slučajevi meningitisa ili meningoencefalitisa izazvanih *varicella zoster* virusima su zabeleženi u bilo kom

periodu tokom terapije siponimodom. Slučajevi kriptokoknog meningitisa (KM) su takođe prijavljivani tokom terapije siponimodom (videti odeljak 4.4).

Edem makule
Edem makule bio je češće prijavljivan kod pacijenata koji su primali siponimod (1,8%) nego kod onih koji su primali placebo (0,2%). Iako se većina slučajeva pojavila u toku 3 do 4 meseca od početka primene siponimoda, bilo je i prijavljenih slučajeva kod pacijenata koji su na terapiji siponimodom duže od 6 meseci (videti odeljak 4.4). Neki pacijenti su imali zamućen vid ili smanjenu oštrinu vida, a drugi su bili asimptomatski i dijagnoza im je postavljena na rutinskom oftalmološkom pregledu. Edem makule se generalno popravio ili povukao spontano nakon obustave terapije. Rizik od povratka nakon ponovnog uvođenja leka nije bio procenjen.

Bradiaritmija
Započinjanje terapije siponimodom dovodi do prolaznog smanjenja srčane frekvencije, i takođe može da bude povezano sa odlaganjem u atrioventrikularnom sprovođenju (videti odeljak 4.4). Bradikardija je bila prijavljena kod 6,2% pacijenata na terapiji siponimodom u poređenju sa 3,1% na placebu i AV blok kod 1,7% pacijenata na terapiji siponimodom u poređenju sa 0,7% na placebu (videti odeljak 4.4).

Maksimalno smanjenje srčane frekvencije je zabeleženo u prvih 6 sati nakon doze.

Prolazno, dozno zavisno smanjenje srčane frekvencije je bilo zabeleženo tokom faze inicijalnog doziranja i stabilizovano je sa dozama od ≥ 5 mg. Događaji bradiaritmije (AV blokovi i sinusne pauze) su bili zabeleženi uz veću incidencu kod terapije siponimodom u poređenju sa placebom.

Većina AV blokova i sinusnih pauza pojavili su se iznad terapijske doze od 2 mg, sa primetno većom incidencom u uslovima bez titracije doze u poređenju sa titracijom doze.

Smanjenje srčane frekvencije koje je uzrokovano siponimodom može da se poništi atropinom ili izoprenalinom.

Testovi funkcije jetre
Povišene vrednosti enzima jetre (uglavnom povišena vrednost ALT) su bili prijavljivani kod pacijenata obolelih od MS-a koji su na terapiji siponimodom. U ispitivanju faze III kod pacijenata sa SPMS-om, povećanja vrednosti rezultata u testovima funkcije jetre su bila češće zabeležena kod pacijenata koji su primali siponimod (11,3%) nego kod onih koji su primali placebo (3,1%), uglavnom zbog povišenja vrednosti transaminaza jetre (ALT/AST) i GGT-a. Većina povišenja vrednosti se javila tokom 6 meseci od početka terapije. Vrednosti ALT su se vratile na normalne tokom približno 1 meseca nakon obustave primene siponimoda (videti odeljak 4.4).

Krvni pritisak
U kliničkom ispitivanju faze III kod pacijenata sa SPMS-om, hipertenzija je bila češće zabeležena kod pacijenata koji su primali siponimod (12,6%) nego kod onih koji su dobijali placebo (9,0%). Terapija siponimodom je dovela do povišenja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska koje je nastupilo brzo nakon početka terapije, dostižući maksimalno dejstvo posle približno 6 meseci terapije (sistolni 3 mmHg, dijastolni 1,2 mmHg) i nakon toga je bilo stabilizovano. Ovaj efekat se održao sa nastavkom terapije.

Epileptični napadi
U kliničkom ispitivanju faze III kod pacijenata sa SPMS-om, epileptični napadi su bili prijavljeni kod 1,7% pacijenata na terapiji siponimodom u poređenju sa 0,4% pacijenata koji su dobijali placebo.

Respiratorni efekti
Manja smanjenja vrednosti forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) i difuznog kapaciteta pluća za ugljen-monoksid (DLCO) su bila zabeležena kod terapije siponimodom. Nakon 3. i 6. meseca terapije u kliničkom ispitivanju faze III kod pacijenata sa SPMS-om, srednja vrednost promena u odnosu na početne vrednosti FEV_1 u grupi sa siponimodom su bile -0,1 L u svim vremenskim trenucima, bez promena kod grupe pacijenata koji su dobijali placebo. Ova zapažanja su bila nešto izraženija (srednja

vrednost promene FEV_1 približno 0,15 l u odnosu na početnu vrednost) kod pacijenata sa respiratornim poremećajima poput hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) ili astme, a koji su bili na terapiji siponimodom. Kod hronične terapije ovo smanjenje nije dovelo do klinički značajnih neželjenih događaja i nije bilo povezano sa povećanim brojem prijava kašlja ili dispneje (videti odeljak 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kod zdravih ispitanika utvrđeno je da je najveća pojedinačna podnošljiva doza 25 mg, na osnovu pojave simptomatske bradikardije nakon pojedinačnih doza od 75 mg. Nekoliko ispitanika je primilo neplanirane doze do 200 mg dnevno tokom 3 do 4 dana i imalo asimptomatska blaga do umerena prolazna povišenja vrednosti rezultata testova funkcije jetre.

Jedan pacijent (sa depresijom u anamnezi) koji je uzeo 84 mg siponimoda imao je blago povećanje vrednosti transaminaza jetre.

Ako prekomerna doza predstavlja prvo izlaganje siponimodu ili se dogodi tokom faze titracije doze siponimoda, važno je da se pazi na znake i simptome bradikardije, što bi moglo da uključi praćenje preko noći. Potrebno je redovno meriti puls i krvni pritisak i uraditi elektrokardiogram (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Nema specifičnog antidota za siponimod. Ni dijaliza, ni izmena plazme ne bi dovele do značajnog uklanjanja siponimoda iz tela.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, modulatori sfingozin-1 fosfat (S1P) receptora
ATC šifra: L04AE03

Mehanizam dejstva
Siponimod je modulator sfingozin 1-fosfat (S1P) receptora. Siponimod se selektivno vezuje za dva od pet G-protein vezanih receptora (GPCR) za S1P, tačnije za S1P1 i S1P5. Delujući kao funkcionalni antagonist na S1P1 receptore na limfocitima, siponimod sprečava izlazak iz limfnih čvorova. To smanjuje recirkulaciju T-ćelija u centralnom nervnom sistemu (CNS) da bi se ograničilo centralno zapaljenje.

Farmakodinamska dejstva

Smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi
Siponimod indukuje dozno zavisno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi tokom 6 sati od prve doze, zbog reverzibilne sekvestracije limfocita u limfoidnim tkivima.

Uz kontinuirano dnevno doziranje broj limfocita nastavlja da se smanjuje postižući medijanu najniže vrednosti (90% CI) broja limfocita od približno 0,560 (0,271-1,08) ćelija/nanolitar kod tipičnog pacijenta sa SPMS-om i CYP2C9*1*1 ili *1*2 koji nije japanskog porekla, što iznosi 20-30% početne vrednosti. Mali broj limfocita održava se uz svakodnevno doziranje.

Kod velike većine (90%) obolelih od SPMS-a broj limfocita vraća se u normalan opseg unutar 10 dana od prekida terapije. Nakon prekida terapije siponimodom rezidualno dejstvo na smanjenje broja perifernih limfocita može da se zadrži do 3-4 nedelje nakon poslednje doze.

Srčana frekvencija i ritam
Siponimod dovodi do prolaznog smanjenja srčane frekvencije i atrioventrikularnog sprovođenja na početku terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8), što je mehanistički povezano sa aktivacijom ulaznih ispravljačkih kalijumovih kanala povezanih sa G proteinom (engl. *G protein coupled inwardly rectifying potassium channels,* GIRK) putem stimulacije S1P1 receptora koja dovodi do ćelijske hiperpolarizacije i smanjene ekscitabilnosti. Zbog svog funkcionalnog antagonizma na S1P1 receptorima, inicijalna titracija siponimoda uzastopno desenzibiliše GIRK kanale dok se ne postigne doza održavanja.

Potencijal produženja QT intervala
Dejstva terapijskih (2 mg) i supraterapijskih (10 mg) doza siponimoda na srčanu repolarizaciju bili su ispitivani u temeljnom ispitivanju QT-a. Rezultati nisu ukazivali na aritmogeni potencijal povezan sa produženjem QT-a uz siponimod. Siponimod je povećao srednju vrednost QTcF-a korigovanu za placebo i prilagođenu prema početnoj vrednosti (ΔΔQTcF) za više od 5 milisekundi, uz maksimalno srednje dejstvo od 7,8 milisekundi (2 mg) odnosno 7,2 milisekundi (10 mg) 3 sata nakon doze. Gornja granica jednostranog 95% CI za ΔΔQTcF u svim vremenskim trenucima ostala je ispod 10 milisekundi. Kategorijska analiza nije otkrila vrednosti QTc intervala tokom lečenja iznad 480 milisekundi, ni povećanja QTc intervala u odnosu na početni za više od 60 milisekundi, niti korigovanu ili nekorigovanu vrednost QT/QTc intervala koja je premašivala 500 milisekundi.

Plućna funkcija
Terapija siponimodom sa pojedinačnom ili višestrukim dozama tokom 28 dana nije povezana sa klinički značajnim povećanjima otpora u disajnim putevima koji je meren forsiranim ekspirijumskim volumenom u prvoj sekundi (FEV_1) i forsiranim ekspirijumskim protokom (FEF) tokom ekspiracije 25 do 75% forsiranog vitalnog kapaciteta ($FEF_{25-75\%}$). Blagi trend smanjenja vrednosti FEV_1 bio je primećen pri neterapijskim pojedinačnim dozama (> 10 mg). Višestruke doze siponimoda bile su povezane sa blagim do umerenim promenama u FEV_1 i $FEF_{25-75\%}$ koje nisu zavisile od doze i doba dana i nisu bile povezane sa bilo kojim kliničkim znacima povećanog otpora u disajnim putevima.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost siponimoda je bila ispitivana u studiji faze III u kojoj su se kod pacijenata sa SPMS-om procenjivale doze od 2 mg uzimane jednom dnevno.

Studija A2304 (EXPAND) za SPMS
Osnovni deo studije A2304 je bilo randomizovano, dvostruko slepo, placebo-kontrolisano ispitivanje faze III, rukovođeno događajima i trajanjem praćenja, kod pacijenata sa SPMS-om koji su imali dokumentovane dokaze progresije u prethodne 2 godine bez relapsa ili nezavisno od relapsa, bez dokaza o relapsu tokom 3 meseca pre uključivanja u studiju i sa rezultatima na proširenoj skali statusa invalidnosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) od 3,0 do 6,5 pri ulasku u studiju. Medijana početne vrednosti EDSS-a bila je 6,0. Pacijenti starosti iznad 61 godine nisu bili uključeni. Što se tiče aktivnosti bolesti, glavne karakteristike na osnovu kojih se određuje zapaljenska aktivnost u SPMS-u mogu biti relapsi ili snimci (tj. Gd-pojačane T1 lezije ili aktivne [nove ili one koje se uvećavaju] T2 lezije).

Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 za primanje 2 mg siponimoda jednom dnevno ili placeba. Kliničke procene su sprovedene na skriningu i svaka 3 meseca i u vreme relapsa. Procene MR-om su bile sprovedene na skriningu i svakih 12 meseci.

Primarni parametar praćenja ishoda studije je bio vreme do 3-mesečne potvrđene progresije invalidnosti (engl. *confirmed disability progression*, CDP) određene kao povećanje vrednosti EDSS-a za najmanje 1 bod u odnosu na početnu vrednost (povećanje od 0,5 bodova kod pacijenata sa početnim EDSS-om od 5,5 ili više) koje se održalo 3 meseca. Ključni sekundarni parametri praćenja ishoda su bili vreme do 3-mesečnog potvrđenog pogoršanja od najmanje 20% u odnosu na početni rezultat na testu hodanja uz merenje vremena (engl. *timed 25-foot walk test*, T25W) i promena volumena T2 lezija u odnosu na početnu vrednost. Dodatni sekundarni parametri praćenja ishoda uključivali su vreme do 6-mesečnog CDP-a, procenat promene u volumenu mozga i mere aktivnosti zapaljenske bolesti (godišnja stopa relapsa, lezije na MR-u). Promena u brzini kognitivnog procesuiranja prema rezultatu na testu analogije simbola i brojeva (engl. *Symbol Digit Modality Test*) je bila eksploratorna mera ishoda.

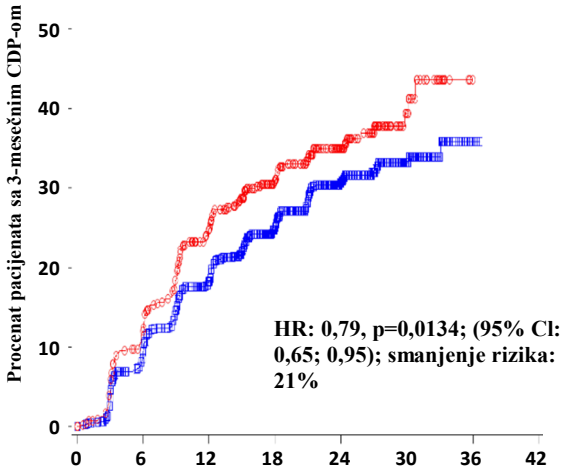
Trajanje studije je bilo različito za pojedinačne pacijente (medijana trajanja studije je bila 21 mesec, opseg: 1 dan do 37 meseci).

Studija je uključila randomizaciju 1651 pacijenta ili na 2 mg siponimoda (N=1105) ili na placebo (N=546); 82% pacijenata na terapiji siponimodom i 78% pacijenata lečenih placebom je završilo studiju. Medijana godina života je bila 49 godina, medijana trajanja bolesti je bila 16 godina, a medijana rezultata na EDSS-u bila je 6,0 na početku. Ukupno 64% pacijenata nije imalo relapse tokom 2 godine pre uključivanja u studiju, a 76% nije imalo gadolinijumom (Gd) pojačane lezije na svom početnom MR snimku. Ukupno 78% pacijenata je prethodno imalo terapiju za MS.

Vreme do početka 3-mesečnog i 6-mesečnog CDP-a bilo je značajno odloženo sa siponimodom, sa smanjenjem rizika od 3-mesečnog CDP-a za 21% u poređenju sa placebom (*hazard ratio* [HR] 0,79, p=0,0134) i smanjenjem rizika od 6-mesečnog CDP-a za 26% u poređenju sa placebom (HR 0,74, p=0,0058).

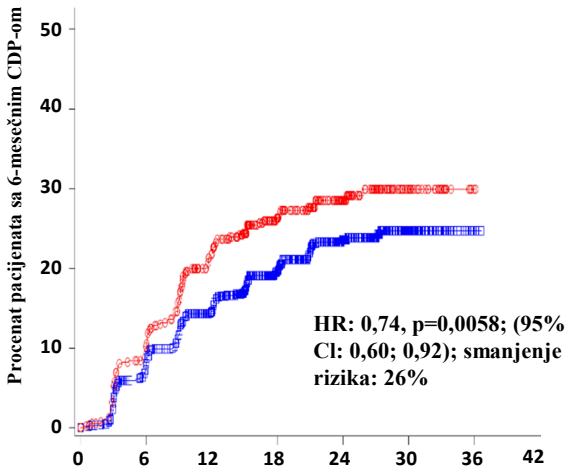
Slika 1 **Pacijenti sa 3-mesečnim i 6-mesečnim CDP-om na osnovu EDSS-a - *Kaplan-Meier*-ove krive (analiza celokupnih podataka, studija A2304)**

Vreme do 3-mesečnog CDP-a u odnosu na placebo
(primarni parameter praćenja)



Broj pacijenata pod rizikom	Mesec ispitivanja							
Siponimod	1099	947	781	499	289	101	4	0
Placebo	546	463	352	223	124	35	0	0

Vreme do 6-mesečnog CDP-a u odnosu na placebo



Broj pacijenata pod rizikom	Mesec ispitivanja							
Siponimod	1099	960	811	525	306	106	5	0
Placebo	546	473	361	230	128	37	1	0

Siponimod (N=1099) Placebo (N=546)

Tabela 3 Klinički rezultati i rezultati MR-a u studiji A2304

Parametri praćenja ishoda	**A2304 (EXPAND)**	
	Siponimod 2 mg (n=1099)	**Placebo (n=546)**
Klinički parametri praćenja ishoda		
Primarni parametar praćenja efikasnosti: Udeo pacijenata sa 3-mesečnom potvrđenom progresijom invalidnosti (primarni parametar praćenja ishoda)	26,3%	31,7%
Smanjenje rizika[1]	21% (p=0,0134)	
Udeo pacijenata sa 3-mesečnim potvrđenim povećanjem od 20% u vremenskom testu hodanja 25 stopa (7,62 metra) (T25W)	39,7%	41,4%
Smanjenje rizika[1]	6% (p=0,4398)	
Procent pacijenata sa 6-mesečnom potvrđenom progresijom invalidnosti	19,9%	25,5%
Smanjenje rizika[1]	26% *[(p=0,0058)]*[6]	
Godišnja stopa relapsa (engl. *annual relapse rate*, ARR)	0,071	0,152
Smanjenje stope[2]	55% *[(p<0,0001)]*[6]	
Parametri praćenja na MR-u		
Promena volumena T2 lezija u odnosu na početnu vrednost (mm^3)[3]	+184 mm^3	+879 mm^3
Razlika u promeni volumena T2 lezija	-695 mm^3 (p<0,0001)[7]	
Procenat promene volumena mozga u odnosu na početnu vrednost (95% CI)[3]	-0,497%	-0,649%
Razlika u procentu promene volumena mozga	0,152% *[(p=0,0002)]*[6]	
Prosečan kumulativni broj Gd-pojačanih T1 lezija (95% CI)[4]	0,081	0,596
Smanjenje stope	86% *[(p<0,0001)]*[6]	
Udeo pacijenata sa pogoršanjem od 4 boda na testu analogije simbola i brojeva (SDMT)[5]	16,0%	20,9%
Smanjenje rizika[1]	25% *[(p=0,0163)]*[6]	

[1] Iz *Cox*-ovog modelovanja tokom vremena do progresije
[2] Iz modela za rekurentne događaje
[3] Prosek tokom 12. i 24. meseca
[4] Do 24. meseca
[5] Potvrđeno nakon 6 meseci
[6] *[Nominalna p-vrednost za parametre koje nisu uključeni u hijerarhijsko testiranje niti prilagođeni za višestrukost]*
[7] p-vrednost nije potvrđujuća; postupak hijerarhijskog testiranja završen je pre dostizanja parametra praćenja ishoda

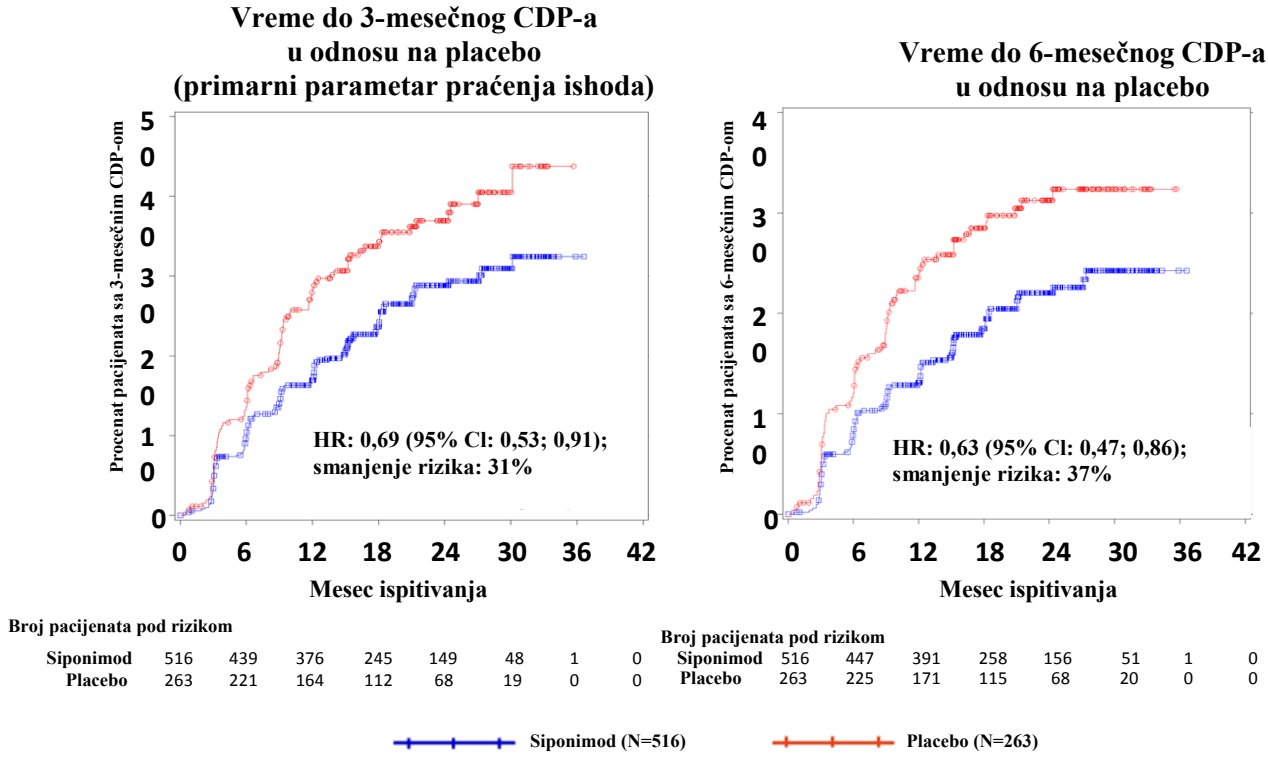
Rezultati studije su pokazali varijabilno ali dosledno smanjenje rizika u vremenu do 3-mesečnog i 6-mesečnog CDP-a sa siponimodom u poređenju sa placebom u podgrupama definisanim na osnovu pola, godina života, aktivnosti relapsa pre studije, početne aktivnosti bolesti na MR-u, trajanja bolesti i stepena invalidnosti na početku.

U podgrupi pacijenata (n=779) sa aktivnom bolešću (definisani kao pacijenti sa relapsom tokom 2 godine pre studije i/ili prisustvom Gd-pojačanih T1 lezija na početku), početne karakteristike su bile slične ukupnoj populaciji. Medijana godina života je bila 47 godina, medijana trajanja bolesti je bila 15 godina i medijana EDSS rezultata na početku je bila 6,0.

Vreme do pojave 3-mesečnog i 6-mesečnog CDP-a je bilo značajno odloženo kod pacijenata na terapiji

siponimodom sa aktivnom bolešću, za 31% u poređenju sa placebom (*hazard ratio* [HR] 0,69; 95% CI: 0,53; 0,91) odnosno za 37% u poređenju sa placebom (HR 0,63; 95% CI: 0,47; 0,86). Vrednost ARR (potvrđeni relapsi) je bila smanjena za 46% (stopa ARR 0,54; 95% CI: 0,39; 0,77) u poređenju sa placebom. Relativno smanjenje stope kumulativnog broja Gd-pojačanih T1 lezija tokom 24 meseca je bilo 85% (vrednost stope 0,155; 95% CI: 0,104; 0,231) u poređenju sa placebom. Razlike u promeni volumena T2 lezija i u procentu promene volumena mozga (prosek tokom 12 meseci i 24 meseca) u poređenju sa placebom bile su -1163 mm^3 (95% CI: -1484; -843 mm^3) odnosno 0,141% (95% CI: 0,020; 0,261%).

Slika 2 **Pacijenti sa 3-mesečnim i 6-mesečnim CDP-om na osnovu EDSS a - *Kaplan Meier-ove* krive – podgrupa sa aktivnom SPMS-om (analiza celokupnih podataka, studija A2304)**



U podgrupi pacijenata (n=827) bez znakova i simptoma aktivnosti bolesti (definisani kao pacijenti bez relapsa tokom 2 godine pre ispitivanja i bez prisutnosti Gd-pojačanih T1 lezija na početku), dejstva na 3-mesečni i 6-mesečni CDP bila su mala (smanjenje rizika iznosilo je 7%, odnosno, 13%).

Post-hoc analiza studije A2304 (EXPAND) je pokazala da je siponimod odložio progresiju do EDSS ≥7,0 (tj. vremena za invalidska kolica, što se održavalo do kraja studije) dovodeći do smanjenja rizika od 38% (HR iz *Cox*-ovog modelovanja 0,62; 95% CI: 0,41, 0,92). *Kaplan-Meier*-ova procena procenata pacijenata koji su progredirali do EDSS ≥7,0 u 24. mesecu je bila 6,97% u grupi sa siponimodom, a 8,72% u grupi sa placebom. U podgrupi pacijenata sa aktivnom SPMS, smanjenje rizika je bilo 51% (HR 0,49; 95% CI: 0,27, 0,90) i *Kaplan-Meier*-ova procena u 24. mesecu je bila 6,51% u grupi sa siponimodom i 8,69% u grupi sa placebom. S obzirom da ovi podaci potiču iz istraživanja, treba ih oprezno tumačiti.

Osnovni deo (CP, engl. *core part*) studije A2304 je nastavljen kao otvorena studija sa jednom grupom (EP, engl. *extension part*). Cilj EP je bio istraživačke prirode i postavljen je tako da bi se ispitala dugotrajna efikasnost i bezbednost siponimoda tokom dodatnih 7 godina terapije. Od ukupnog broja randomizovanih pacijenata, 68% (n=1120) je započelo, a 29% (n=485) završilo EP studiju A2304. *Kaplan-Meier*-ova procena procenta pacijenata sa 6-mesečnim CDP u 108. mesecu je bila 64,7% u grupi koja je kontinuirano primala siponimod i 68,4% u grupi pacijenata koji su prešli sa placeba na siponimod nakon CP studije. Kod pacijenata sa aktivnom SPMS, *Kaplan-Meier*-ova procena procenta pacijenata sa 6-mesečnim CDP u 108.

mesecu je bila 62,9% u grupi koja je kontinuirano primala siponimod i 68,1% u grupi pacijenata koji su prešli sa placeba na siponimod nakon CP studije.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove (EMA) odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja siponimoda u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji multiple skleroze (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Vreme (T_{max}) do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi (C_{max}) nakon višestruke oralne primene siponimoda iznosi oko 4 sata (raspon: 2 do 12 sati). Resorpcija siponimoda je ekstenzivna (≥ 70%, na osnovu količine radioaktivnosti izlučene u urinu i količine metabolita u stolici, ekstrapolirano u beskonačnost). Apsolutna oralna bioraspoloživost siponimoda iznosi približno 84%. Za 2 mg siponimoda koji se daje jednom dnevno tokom 10 dana, srednja vrednost C_{max} od 30,4 nanograma/ml i srednja vrednost AUC_{tau} od 558 h*nanograma/ml su bile zabeležene 10. dana. Stanje ravnoteže bilo je dostignuto nakon višestruke primene siponimoda tokom približno 6 dana jednom dnevno.

Uprkos odlaganju T_{max} na 8 sati nakon pojedinačne doze, unos hrane nije imao dejstvo na sistemsku izloženost siponimodu (C_{max} i AUC), pa siponimod može da se uzima bez obzira na obroke (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Siponimod se distribuira u tkiva sa umerenim srednjim volumenom distribucije od 124 litra. Frakcija siponimoda koja se nalazi u plazmi kod ljudi je 68%. Siponimod lako prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Vezivanje siponimoda za proteine iznosi > 99,9% kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

Biotransformacija

Siponimod se ekstenzivno metaboliše, uglavnom putem polimorfnog CYP2C9 (79,5% kod osoba s ekstenzivnim metabolizmom koji imaju genotiop CYP2C9*1*1), a njegov ukupni doprinos eliminaciji siponimoda zavisi od njegovog genotipa i aktivnosti enzima. Preostala eliminacija siponimoda pripisuje se različitim drugim citohromima, uključujući CYP3A4 (6,4%), koji se smatraju manje značajnim kod svih genotipova CYP2C9.

Ne očekuje se da će farmakološka aktivnost glavnih metabolita M3 i M17 doprineti kliničkoj efikasnosti i bezbednosti siponimoda kod ljudi.

In vitro ispitivanja ukazala su na to da siponimod i njegovi glavni sistemski metaboliti M3 i M17 ne pokazuju klinički značajan potencijal za interakcije sa lekovima pri terapijskoj dozi od 2 mg jednom dnevno za sve ispitivane CYP enzime i transportere, tako da ne zahtevaju kliničko ispitivanje.

Eliminacija

Prividni sistemski klirens (CL/F) od 3,11 l/h je bio procenjivan kod pacijenata sa MS-om. Prividno poluvreme eliminacije siponimoda iznosi približno 30 sati.

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

Lek – lek interakcija (engl. *drug-drug interaction,* DDI)

Uticaj umerenih inhibitora CYP2C9 na izloženost siponimodu je primećen i predviđen da bude do 2 puta veći za AUC i 1,6 puta veći za C_{max} kod svih genotipova CYP2C9 pri dozi održavanja. Predviđanja DDI-a za snažne inhibitore CYP2C9 rezultirala su približno 4 puta većim povećanjem izloženosti u poređenju sa CYP2C9*1*1. Zato se ne preporučuje istovremena primena umerenih ili snažnih inhibitora CYP2C9 (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena 500 mg klaritromicina (snažnog CYP3A4 inhibitora) dnevno u stanju dinamičke ravnoteže i pojedinačne doze siponimoda od 0,25 mg kod zdravih dobrovoljaca sa genotipom CYP2C9*1*3 dovela je do povećanja AUC siponimoda za 1,09 puta, što nije bilo klinički značajno.

Linearnost

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

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

Karakteristike posebnih grupa ili posebnih populacija

Genotip CYP2C9
Genotip CYP2C9 ima uticaj na vrednost CL/F siponimoda. Dve populacione farmakokinetičke analize ukazale su da se ispitanici sa CYP2C9*1*1 i *1*2 ponašaju kao brzi metabolizeri, ispitanici sa *2*2 i *1*3 kao srednje brzi metabolizeri, a ispitanici sa *2*3 i *3*3 kao spori metabolizeri. U poređenju sa ispitanicima CYP2C9*1*1, pojedinci sa genotipovima CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 odnosno *3*3 imaju redom 20%, 35-38%, 45-48% odnosno 74% manje vrednosti CL/F. Zbog toga je izloženost siponimodu približno 25%, 61%, 91% odnosno 284% veća kod CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 odnosno *3*3 ispitanika, u poređenju sa ispitanicima *1*1 (videti Tabelu 4) (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Postoje drugi, manje česti polimorfizmi CYP2C9 izoenzima. Farmakokinetika siponimoda nije procenjena kod ovakvih ispitanika. Neki polimorfizmi kao što su *5, *6, *8, i *11 su povezani sa smanjenjem ili gubitkom funkcije enzima. Procenjeno je da CYP2C9 *5, *6, *8 i *11 aleli imaju kombinovanu učestalost od oko 10% u populaciji afričkog porekla, 2% kod Latino/Latinoamerikanaca i < 0,4% kod pripadnika bele rase i Azijata.

Tabela 4 Uticaj genotipa CYP2C9 na vrednost CL/F siponimoda i sistemsku izloženost

Genotip CYP2C9	**Učestalost kod pripadnika bele rase**	**Procenjeni CL/F (l/h)**	**% od CYP2C9*1*1 CL/F**	**% povećanja izloženosti u odnosu na CYP2C9*1*1**
Brzi metabolizeri				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Srednje brzi metabolizeri				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Spori metabolizeri				
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

Stariji pacijenti
Rezultati populacione farmakokinetike ukazuju na to da nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (starosti od 65 i starijih). Nije bilo pacijenata starijih od 61 godine koji su bili uključeni u kliničke studije. Siponimod mora da se oprezno upotrebljava kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Pol
Rezultati populacione farmakokinetike ukazuju na to da nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu pola.

Rasa/etničko poreklo
Farmakokinetički parametri pojedinačne doze se nisu razlikovali između zdravih Japanaca i pripadnika bele rase, što upućuje na to da nema etničke osetljivosti u farmakokinetici siponimoda.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze siponimoda kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Srednje vrednosti poluvremena eliminacije siponimoda i C_{max} (ukupni i nevezani) mogu da se uporede između ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ispitanika. Vrednosti AUC za ukupni i nevezani siponimod su bile samo blago povećane (za 23 do 33%) u poređenju sa zdravim ispitanicima. Dejstva oboljenja bubrega u završnom stadijumu ili hemodijalize na farmakokinetiku siponimoda nisu bili ispitivani. Zbog visokog stepena vezivanja siponimoda za proteine plazme (> 99,9%), ne očekuje se da će hemodijaliza promeniti koncentraciju ukupnog i nevezanog siponimoda i nije predviđeno prilagođavanje doze na osnovu ovih razmatranja.

Oštećenje funkcije jetre
Siponimod ne sme da se primenjuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3). Nisu potrebna prilagođavanja doze siponimoda kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Vrednost AUC za farmakokinetiku nevezanog siponimoda je veća za 15% kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre i za 50% kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, u poređenju sa zdravim ispitanicima za ispitivanu pojedinačnu dozu od 0,25 mg. Srednje poluvreme eliminacije siponimoda je bilo nepromenjeno kod oštećenja funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama toksičnosti ponovljenih doza kod miševa, pacova i majmuna, siponimod je imao izražen uticaj na limfoidni sistem (limfopenija, limfoidna atrofija i smanjen odgovor antitela), što je u skladu sa njegovom primarnom farmakološkom aktivnošću na S1P1 receptorima (videti odeljak 5.1).

Toksičnosti koje su ograničavale dozu kod životinjskih vrsta su bile nefrotoksičnost kod miševa, povećanje telesne mase kod pacova i neželjena dejstva u CNS-u i gastrointestinalnom sistemu kod majmuna. Glavni ciljni organi toksičnosti kod glodara su uključivali pluća, jetru, štitastu žlezdu, bubreg i uterus/vaginu. Kod majmuna je dodatno zapažen efekat na mišiće i kožu. Ove toksičnosti su se razvile pri koncentracijama siponimoda koje su više od 30 puta veće od izloženosti kod ljudi koja je zasnovana na vrednosti AUC pri dozama održavanja od 2 mg/dan.

Siponimod nije pokazao fototoksični potencijal ili potencijal za zavisnost i nije bio genotoksičan ni *in vitro,* niti *in vivo*.

Karcinogenost

U ispitivanjima karcinogenosti, siponimod je indukovao limfom, hemangiom i hemangiosarkom kod miševa, dok su kod mužjaka pacova bili potvrđeni folikularni adenom i karcinom štitaste žlezde. Ti nalazi tumora su se smatrali ili specifičnim za miševe ili su pripisani metaboličkim adaptacijama jetre kod posebno osetljivih vrsta pacova a njihova važnost za ljude je upitna.

Plodnost i reproduktivna toksičnost

Siponimod nije uticao na plodnost mužjaka i ženki pacova do najveće ispitivane doze, što predstavlja

približno 19 puta veću bezbednosnu granicu na osnovu sistemske izloženosti kod ljudi (AUC) pri dnevnoj dozi od 2 mg.

Poznato je da je receptor na koji siponimod ima uticaj (sfinozin 1-fosfat receptor) uključen u stvaranje krvnih sudova tokom embriogeneze.

U studijama embriofetalnog razvoja sprovedenim na pacovima i kunićima, siponimod je indukovao embriotoksična dejstva bez toksičnosti za majku. Kod obe vrste je bio povećan prenatalni mortalitet. Dok je kod pacova bio zapažen veći broj fetusa sa spoljnim, skeletnim i visceralnim malformacijama (npr. rascep nepca i nepravilne ključne kosti, kardiomegalija i edem), kod fetusa kunića su predominantno bile zapažene skeletne i visceralne varijacije.

U studijama prenatalnog i postnatalnog razvoja sprovedenim na pacovima, bio je povećani broj smrti (mrtvorođeni ili pronađeni uginuli pre 4. dana postnatalno) i malformacija mladunaca (muški mladunci sa urogenitalnim malformacijama i/ili smanjenom anogenitalnom distancom; mladunci oba pola sa edemom, otečenom mekanom lobanjom, ili savijenim zadnjim udovima).

Nivo izloženosti (AUC) pri odgovarajućim NOAEL vrednostima za embriofetalni (pacovi i kunići) i pre-/postnatalni (pacovi) razvoj su bili ispod sistemske izloženosti kod ljudi (AUC) pri dnevnoj dozi od 2 mg i zbog toga posledično ne postoji bezbednosna margina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Mayzent, 0,25 mg, film tablete

Jezgro tablete

laktoza, monohidrat
celuloza, mikrokristalna
krospovidon
gliceroldibehenat
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film (obloga) tablete

polivinilalkohol
titan-dioksid (E171)
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
gvožđe (III)-oksid, crni (E172)
talk
sojin lecitin
ksantan guma

Mayzent, 2 mg, film tablete

Jezgro tablete

laktoza, monohidrat
celuloza, mikrokristalna
krospovidon
gliceroldibehenat
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film (obloga) tablete

polivinilalkohol
titan-dioksid (E171)
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
talk
sojin lecitin
ksantan guma

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Mayzent, 0,25 mg, film tablete, 12 kom, blister, 1 x 12 kom (pakovanje za titraciju doze):

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC/Al blister koji sadrži 12 film tableta.
Intermedijerno pakovanje je kartonski omotač u obliku novčanika, koji sadrži 1 blister.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 intermedijerno pakovanje (ukupno 12 film tableta) i Uputstvo za lek.

Mayzent, 0,25 mg, film tablete, 120 kom, blister, 10 x 12 kom:

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC/Al blister koji sadrži 12 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 blistera (ukupno 120 film tableta) i Uputstvo za lek.

Mayzent, 2 mg, film tablete, 28 kom, blister, 2 x 14 kom:

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC/Al blister koji sadrži 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Mayzent, 0,25 mg, film tablete, 12 kom, blister, 1 x 12 kom: 003247497 2025

Mayzent, 0,25 mg, film tablete, 120 kom, blister, 10 x 12 kom: 003248284 2025

Mayzent, 2 mg, film tablete, 28 kom, blister, 2 x 14 kom: 003248803 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.01.2021.

Datum obnove dozvole: 11.05.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2026.