MAYZENT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés
Mayzent 1 mg comprimés pelliculés
Mayzent 2 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient de l'acide fumarique de siponimod équivalent à 0,25 mg de siponimod.

Excipients à effet notoire
Chaque comprimé contient 59,1 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 0,092 mg de lécithine de soja.

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient de l'acide fumarique de siponimod équivalent à 1 mg de siponimod.

Excipients à effet notoire
Chaque comprimé contient 58,3 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 0,092 mg de lécithine de soja.

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient de l'acide fumarique de siponimod équivalent à 2 mg de siponimod.

Excipients à effet notoire
Chaque comprimé contient 57,3 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 0,092 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de couleur rouge clair, rond, biconvexe et à bords biseautés d'environ 6,1 mm de diamètre, avec le logo du laboratoire sur une face et « T » sur l'autre face.

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de couleur blanc-violet, rond, biconvexe et à bord biseautés d'environ 6,1 mm de diamètre, avec le logo du laboratoire sur une face et « L » sur l'autre face.

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de couleur jaune clair, rond, biconvexe et à bords biseautés d'environ 6,1 mm de diamètre, avec le logo du laboratoire sur une face et « II » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mayzent est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme secondairement progressive (SEP-SP) active telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par siponimod doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

Avant le début du traitement, les patients doivent faire un génotypage du CYP2C9 afin de déterminer leur statut métabolique CYP2C9 (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Chez les patients présentant le génotype CYP2C9*3*3, le siponimod ne doit pas être utilisé (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Posologie

Initiation du traitement
Le traitement doit être initié avec un conditionnement de titration contenant des comprimés pour 5 jours. Le traitement débute avec l'administration d'une dose quotidienne de 0,25 mg les 1ers et 2èmes jours, puis 0,5 mg le 3ème jour, 0,75 mg le 4ème jour, et 1,25 mg le 5ème jour, afin d'atteindre la dose d'entretien de siponimod prescrite au patient à compter du 6ème jour (voir Tableau 1).

Au cours des 6 premiers jours d'initiation du traitement, la dose quotidienne recommandée doit être prise une fois par jour le matin, avec ou sans nourriture.

Tableau 1 Schéma de titration posologique pour atteindre la dose d'entretien

Titration	Dose	Schéma	Dose
Jour 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	**TITRATION**
Jour 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Jour 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Jour 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Jour 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Jour 6	2 mg[1]	1 x 2 mg[1]	**ENTRETIEN**

[1] Chez les patients présentant le génotype CYP2C9*2*3 ou *1*3, la dose d'entretien recommandée est de 1 mg une fois par jour (1 x 1 mg ou 4 x 0,25 mg) (voir ci-dessus et les rubriques 4.4 et 5.2). Une exposition additionnelle de 0,25 mg le 5ème jour ne remet pas en cause la sécurité du patient.

Traitement d'entretien
Chez les patients présentant le génotype CYP2C9*2*3 ou *1*3, la dose d'entretien recommandée est de 1 mg (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients présentant tous les autres génotypes du CYP2C9, la dose d'entretien recommandée de siponimod est de 2 mg.

Mayzent se prend une fois par jour.

Oubli de dose(s) lors de l'initiation du traitement
En cas d'oubli de dose au cours des 6 premiers jours d'initiation du traitement, le traitement doit être réinitié avec un nouveau conditionnement de titration.

Oubli de dose après le 6ème jour
En cas d'oubli de dose, la dose prescrite doit être prise lors de la prochaine administration prévue ; la dose suivante ne doit pas être doublée.

Réinitiation du traitement d'entretien après interruption
Si le traitement d'entretien est interrompu à raison de 4 doses quotidiennes consécutives ou plus, le siponimod doit être réinitié avec un nouveau conditionnement de titration.

Populations particulières
Patients âgés
Le siponimod n'a pas été étudié chez les patients agés de 65 ans et plus. Des patients jusqu'à l'âge de 61 ans ont été inclus dans les études cliniques. Le siponimod doit être administré avec prudence chez les patients âgés en raison de l'insuffisance de données de sécurité et d'efficacité (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
D'après les études de pharmacologie clinique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Le siponimod ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3). Bien qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, il convient d'initier le traitement avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du siponimod chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Le siponimod se prend avec ou sans nourriture.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à la cacahuète, au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Syndrome d'immunodéficience.
- Antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou de méningite à cryptocoques.
- Cancers en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- Patients ayant présenté dans les 6 derniers mois un infarctus du myocarde (IM), un angor instable, un accident vasculaire cérébral (AVC)/accident ischémique transitoire (AIT), une insuffisance cardiaque décompensée (nécessitant une hospitalisation) ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la classification *New York Heart Association* (NYHA) (voir rubrique 4.4).
- Patients avec des antécédents de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du second degré de type Mobitz II, de BAV du troisième degré, de bloc sino-auriculaire ou de maladie du sinus, en l'absence de port de pacemaker (voir rubrique 4.4).
- Patients homozygotes pour le génotype CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (métaboliseurs lents).
- Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

Risque d'infections
Un effet pharmacodynamique majeur du siponimod est la réduction dose-dépendante du taux de lymphocytes périphériques pouvant aller jusqu'à 20-30 % de sa valeur initiale. Cela est dû à une séquestration réversible des lymphocytes dans les organes lymphoïdes (voir rubrique 5.1).

Les effets du siponimod sur le système immunitaire peuvent augmenter le risque d'infections (voir rubrique 4.8).

Avant d'initier le traitement, une numération formule sanguine (NFS) récente (réalisée au cours des 6 derniers mois ou après l'arrêt d'un traitement antérieur) doit être disponible. Il est également recommandé de faire des contrôles réguliers de la NFS 3 ou 4 mois après l'instauration du traitement puis au moins 1 fois par an ainsi qu'en présence de signes d'infection. Un taux de lymphocytes <0,2 x 10^9/l, s'il est confirmé, doit conduire à réduire la dose à 1 mg, car, dans les études cliniques, la dose de siponimod était réduite chez les patients présentant un taux de lymphocytes <0,2 x 10^9/l. La confirmation d'un taux de lymphocytes <0,2 x 10^9/l chez un patient recevant déjà le siponimod à la dose de 1 mg doit conduire à l'interruption du traitement jusqu'à ce que le taux atteigne 0,6 x 10^9/l, moment auquel la réinitiation du siponimod pourra être envisagée.

Chez les patients présentant une infection active sévère, l'initiation du traitement doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection. Étant donné que des effets pharmacodynamiques résiduels, tels qu'une diminution du taux de lymphocytes périphériques, peuvent persister pendant 3 à 4 semaines après l'arrêt du traitement, une vigilance est recommandée quant à l'apparition d'éventuelles infections pendant cette période (voir ci-dessous la rubrique « Arrêt du traitement par siponimod »).

Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme d'infection. Des stratégies diagnostiques et thérapeutiques efficaces doivent être mises en place chez les patients présentant des symptômes d'infection durant le traitement. L'interruption du traitement par siponimod doit être envisagée chez un patient qui développe une infection grave.

Des cas de méningite à cryptocoques (MC) ont été rapportés avec le siponimod. Les patients présentant des symptômes et signes compatibles avec une MC doivent faire l'objet d'une recherche diagnostique rapide. Le traitement par siponimod doit être interrompu jusqu'à l'exclusion du diagnostic de MC. Si une MC est diagnostiquée, un traitement approprié doit être initié.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés avec le siponimod (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent surveiller l'apparition de symptômes cliniques ou d'anomalies à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pouvant évoquer une LEMP. En cas de suspicion de LEMP, le traitement par siponimod doit être interrompu jusqu'à l'exclusion du diagnostic. En cas de confirmation d'une LEMP, le traitement par siponimod doit être interrompu.

Un syndrome inflammatoire de reconstitution immune (IRIS) a été rapporté chez des patients traités par des modulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P), y compris le siponimod, qui avaient développé une LEMP et avaient par la suite arrêté le traitement. L'IRIS se présente sous la forme d'un déclin clinique de l'état du patient qui peut être rapide, peut entraîner de graves complications neurologiques ou le décès, et est souvent associé à des changements caractéristiques à l'IRM. Le délai d'apparition de l'IRIS chez les patients atteints de LEMP était généralement de quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement par le modulateur du récepteur à la S1P. Une surveillance du développement de l'IRIS et un traitement approprié de l'inflammation associée doivent être entrepris.

Infection virale herpétique
Des cas d'infection virale herpétique (y compris des cas de méningite ou méningo-encéphalite causés par des virus varicelle-zona [VZV]) sont survenus à tout moment lors du traitement par le siponimod. En cas de méningite herpétique ou de méningo-encéphalite, le siponimod doit être arrêté et un traitement approprié doit être administré pour l'infection correspondante. Les patients sans antécédent de varicelle confirmé médicalement ou sans documentation d'une vaccination complète contre le VZV doivent faire l'objet d'une sérologie vis-à-vis du VZV avant l'initiation du traitement par siponimod (voir ci-dessous la rubrique « Vaccination »).

Vaccination
Chez les patients ayant une sérologie négative, une vaccination complète contre la varicelle est recommandée avant l'initiation du traitement par siponimod. L'initiation du traitement doit ensuite être différée d'un mois afin d'obtenir l'efficacité complète de la vaccination (voir rubrique 4.8).

L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant le traitement par siponimod et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.5).

D'autres types de vaccins peuvent être moins efficaces s'ils sont administrés pendant le traitement par siponimod (voir rubrique 4.5). Il est recommandé d'interrompre le traitement 1 semaine avant la vaccination et jusqu'à 4 semaines après. En cas d'arrêt du traitement par siponimod en raison d'une vaccination, un possible « effet rebond » de la maladie doit être considéré (voir rubrique ci-dessous « Arrêt du traitement par siponimod »).

Traitement concomitant par des agents antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs
Les traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs (dont les corticoïdes) doivent être co-administrés avec prudence en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire (voir rubrique 4.5).

Œdème maculaire

Dans l'étude clinique de phase III, des œdèmes maculaires avec ou sans symptômes visuels ont été rapportés plus fréquemment sous siponimod (1,8 %) que sous placebo (0,2 %) (voir rubrique 4.8). La majorité des cas sont survenus au cours des 3 à 4 premiers mois de traitement. Il est par conséquent recommandé de réaliser un bilan ophtalmologique 3 à 4 mois après l'initiation du traitement. Des cas d'œdème maculaire étant également survenus à plus long-terme, les patients doivent signaler l'apparition de troubles visuels à tout moment du traitement par siponimod, et un examen du fond d'œil, comprenant la macula, est recommandé.

Le traitement par siponimod ne doit pas être instauré chez les patients présentant un oedème maculaire et ce, jusqu'à sa guérison.

Le siponimod doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de diabète, d'uvéite ou des maladies rétiniennes sous-jacentes/coexistantes en raison d'une augmentation potentielle du risque d'œdème maculaire (voir rubrique 4.8). Chez ces patients, il est recommandé de réaliser un bilan ophtalmologique avant l'initiation du traitement et régulièrement ensuite afin de détecter l'apparition éventuelle d'un œdème maculaire.

La poursuite du traitement par siponimod chez les patients présentant un œdème maculaire n'a pas été évaluée. En cas d'oedème maculaire, il est recommandé d'interrompre le traitement par siponimod. La décision de reprendre ou non le traitement par siponimod après la résolution de l'œdème maculaire doit prendre en compte les bénéfices et les risques potentiels pour le patient.

Bradyarythmie

L'initiation du traitement par siponimod entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et peut également être associée à des retards de conduction auriculo-ventriculaire (voir rubriques 4.8 et 5.1). Un schéma de titration posologique est donc mis en place au début du traitement pour atteindre la dose d'entretien le 6ème jour (voir rubrique 4.2).

Après la première dose, la fréquence cardiaque commence à diminuer pendant la première heure, la diminution du 1er jour étant maximale 3-4 heures après environ. En poursuivant la titration, des diminutions de la fréquence cardiaque sont encore observées les jours suivants, la diminution maximale par rapport au 1er jour (valeur initiale) étant atteinte les 5ème et 6ème jours. La plus forte diminution quotidienne post-dose de la fréquence cardiaque horaire moyenne absolue est observée le 1er jour, le pouls diminuant en moyenne de 5 à 6 battements par minute (bpm). Les diminutions post-dose les jours suivants sont moins prononcées. Avec la poursuite du traitement, la fréquence cardiaque commence à augmenter après le 6ème jour et atteint les niveaux observés sous placebo dans les 10 jours suivant le début du traitement.

Des fréquences cardiaques inférieures à 40 bpm ont rarement été observées. Dans la plupart des cas, les retards de conduction auriculo-ventriculaire se sont manifestés par des blocs auriculo-ventriculaires (BAV) du premier degré (allongement de l'intervalle PR sur l'électrocardiogramme). Au cours des études cliniques, des BAV du deuxième degré, généralement de type Mobitz I (-Wenckebach), ont été observés chez moins de 1,7 % des patients lors de l'initiation du traitement.

La plupart des événements bradyarythmiques ou des retards de conduction auriculo-ventriculaire étaient asymptomatiques, transitoires et se sont résolues dans les 24 heures sans nécessiter l'arrêt du traitement. En cas d'apparition de symptômes post-dose (étourdissements, douleurs thoraciques non cardiaques et céphalées), une prise en charge clinique appropriée doit être initiée et la surveillance doit être poursuivie jusqu'à la résolution des symptômes. Si nécessaire, la diminution de la fréquence cardiaque induite par le siponimod peut être inversée par l'administration parentérale d'atropine ou d'isoprénaline.

Recommandations relatives à l'initiation du traitement chez les patients présentant certaines affections cardiaques préexistantes
Par mesure de précaution, les patients présentant les affections cardiaques suivantes doivent rester sous observation pendant 6 heures après l'administration de la première dose de siponimod afin de surveiller la survenue éventuelle de signes et symptômes de bradycardie (voir également rubrique 4.3) :

- bradycardie sinusale (fréquence cardiaque <55 bpm),
- antécédents de BAV du premier ou du deuxième degré (type Mobitz I),
- antécédents d'infarctus du myocarde,
- antécédents d'insuffisance cardiaque (patients de classe NYHA I et II).

Chez ces patients, il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme (ECG) avant l'administration et à la fin de la période d'observation. En cas de symptômes liés à un trouble de la conduction ou à une bradyarythmie post-dose ou si l'ECG réalisé 6 heures après l'initiation montre l'apparition d'un BAV du deuxième degré ou plus ou d'un intervalle QTc ≥500 ms, une prise en charge appropriée doit être mise en place et la surveillance doit être poursuivie jusqu'à la résolution des symptômes/anomalies. Si un traitement pharmacologique est nécessaire, la surveillance doit être prolongée jusqu'au lendemain et une surveillance de 6 heures doit être effectuée après la deuxième dose.

En raison du risque de troubles graves du rythme cardiaque ou de bradycardie importante, le siponimod **ne doit pas être utilisé** chez les patients présentant :

- des antécédents de bradycardie symptomatique ou de syncopes à répétition,
- une hypertension artérielle non contrôlée, ou
- des apnées du sommeil sévères non traitées.

Chez ces patients, le traitement par siponimod ne doit être envisagé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels, et il convient de demander l'avis d'un cardiologue avant l'initiation du traitement afin de déterminer les mesures de surveillance les plus appropriées.

Une étude spécifique de l'intervalle QT a démontré l'absence d'effet direct significatif sur l'allongement de l'intervalle QT et le siponimod n'est pas associé à un potentiel effet arythmogène lié à l'allongement de l'intervalle QT. L'initiation du traitement peut entraîner une diminution de la fréquence cardiaque et un allongement indirect de l'intervalle QT pendant la période de titration. Le siponimod n'a pas été étudié chez les patients présentant un allongement significatif de l'intervalle QT (QTc >500 ms) ou qui ont été traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT. Si un traitement par siponimod est envisagé chez des patients présentant un allongement préexistant significatif de l'intervalle QT ou recevant déjà un traitement par un médicament allongeant l'intervalle QT avec des propriétés arythmogènes connues, il convient de demander l'avis d'un cardiologue avant l'initiation du traitement afin de déterminer les mesures de surveillance les plus appropriées.

Le siponimod n'a pas été étudié chez les patients présentant des arythmies nécessitant un traitement par des antiarythmiques de classe Ia (p. ex. quinidine, procaïnamide) ou de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol). Les antiarythmiques de classe Ia et de classe III ont été associés à des cas de torsades de pointes chez des patients présentant une bradycardie. L'initiation du traitement entraînant une diminution de la fréquence cardiaque, le siponimod ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec ces médicaments lors de l'initiation du traitement.

L'expérience est limitée chez les patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs calciques bradycardisants (comme le vérapamil ou le diltiazem) ou d'autres médicaments susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque (p. ex. l'ivabradine ou la digoxine), ces médicaments n'ayant pas été étudiés chez les patients traités par siponimod au cours des études cliniques. L'utilisation concomitante de ces médicaments lors de l'initiation du traitement peut être associée à une bradycardie sévère et à un bloc cardiaque. En raison d'effets additifs potentiels sur la fréquence cardiaque, un traitement par siponimod ne doit généralement pas être initié chez les patients recevant de façon concomittante ces médicaments (voir rubrique 4.5). Chez ces patients, un traitement par siponimod ne devra être enviagé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

Si un traitement concomitant par l'une des substances ci-dessus est envisagé lors de l'initiation du traitement par siponimod, l'avis d'un cardiologue doit être sollicité afin d'évaluer leur remplacement par un traitement non bradycardisant ou de définir les mesures de surveillance les plus appropriées.

Les effets bradyarythmiques sont plus prononcés lorsque le siponimod est associé à un traitement bêtabloquant. Chez les patients recevant une dose stable de bêtabloquant, la fréquence cardiaque au repos doit être prise en compte avant l'initiation du traitement. Si elle est >50 bpm sous traitement chronique par bêtabloquant, le traitement par siponimod peut être initié. Si elle est ≤50 bpm, alors le traitement par bêtabloquant doit être interrompu jusqu'à ce que la fréquence cardiaque soit >50 bpm. Le traitement par siponimod peut ensuite être mis en route et le traitement par bêtabloquant réintroduit une fois que la dose de siponimod a été progressivement augmentée jusqu'à la dose d'entretien (voir rubrique 4.5).

Fonction hépatique

Des valeurs récentes (obtenues au cours des 6 derniers mois) des transaminases et de la bilirubine doivent être disponibles avant d'initier le traitement par siponimod.

Dans l'étude clinique de phase III, des taux d'alanine-aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate-aminotransférase (ASAT) correspondant à trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observés chez 5,6 % des patients traités par siponimod 2 mg contre 1,5 % des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques, le traitement était arrêté si l'élévation était supérieure à 3 fois la LSN et que le patient présentait des symptômes liés à la fonction hépatique ou si l'élévation était supérieure à 5 fois la LSN. Dans l'étude clinique de phase III, 1% des arrêts de traitement répondaient à l'un de ces critères.

Chez les patients développant des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique pendant le traitement, les taux d'enzymes hépatiques doivent être contrôlés et le traitement par siponimod arrêté si une atteinte hépatique significative est confirmée. La décision de reprendre le traitement doit être fondée sur l'existence ou non d'une autre cause d'atteinte hépatique et sur les bénéfices de la reprise du traitement pour le patient par rapport aux risques de récurrence du dysfonctionnement hépatique.

Bien qu'il n'existe pas de données permettant d'établir que les patients présentant une hépatopathie préexistante aient un risque accru de développer une élévation des paramètres hépatiques pendant le traitement par siponimod, la prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique significative.

Tumeurs cutanées

Des cas de carcinomes basocellulaires et autres tumeurs cutanées, y compris de carcinome spino-cellulaire et mélanome malin, ont été rapportés chez des patients traités par siponimod, en particulier chez les patients avec une durée de traitement plus longue (voir rubrique 4.8).

Un examen cutané est recommandé pour tous les patients à l'initiation du traitement, puis tous les 6 à 12 mois en tenant compte de l'évaluation clinique. Des examens cutanés approfondis doivent être maintenus lors d'une durée de traitement plus longue. Les patients doivent être informés de signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte à leur médecin. Les patients traités par siponimod doivent être avertis du risque encouru d'une exposition solaire sans protection. Ces patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante par UVB ou de photo-chimiothérapie par UVA (PUVA).

Symptômes/signes neurologiques ou psychiatriques inattendus

De rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés avec un autre modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P). Aucun de ce type n'a été rapporté avec le siponimod dans le programme de développement. Cependant, si un patient sous traitement par siponimod présente des symptômes/signes neurologiques ou psychiatriques inattendus (tels que déficits cognitifs, modifications du comportement, troubles visuels corticaux ou tout autre symptôme/signe neurologique cortical, ou tout symptôme/signe évocateur d'une augmentation de la pression intracrânienne) ou une accélération de la détérioration neurologique, un examen complet clinique et neurologique doit être immédiatement programmé et une IRM doit être envisagée.

Traitement antérieur par des immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

En cas de relais d'un autre traitement de fond de la sclérose en plaques par siponimod, la demi-vie et le mode d'action du traitement antérieur doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire tout en minimisant le risque de réactivation de la maladie. Une numération des lymphocytes périphériques (NFS) est recommandée avant l'initiation du traitement par siponimod afin de s'assurer de la résolution des effets immunitaires du traitement antérieur (telle que la cytopénie).

En raison des caractéristiques et de la durée des effets immunosuppresseurs de l'alemtuzumab, décrits dans son résumé des caractéristiques du produit, l'initiation d'un traitement par siponimod après l'alemtuzumab n'est pas recommandée.

Le traitement par siponimod peut généralement être initié immédiatement après l'arrêt de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère.

Effets sur la pression artérielle

Les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée par un médicament ont été exclus des études cliniques et une prudence particulière est recommandée en cas d'administration de siponimod chez des patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée.

Dans l'étude clinique de phase III conduite chez des patients atteints de SEP-SP, une hypertension artérielle a été rapportée plus fréquemment chez les patients sous siponimod (12,6 %) que chez ceux sous placebo (9,0 %). Le traitement par siponimod a entraîné une augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique rapidement après le début du traitement, l'effet étant maximal après environ 6 mois de traitement (systolique 3 mmHg, diastolique 1,2 mmHg) et se stabilisant par la suite. Cet effet a persisté avec la poursuite du traitement.

La pression artérielle doit être surveillée régulièrement pendant le traitement par siponimod.

Génotype du CYP2C9

Avant le début du traitement par siponimod, les patients doivent faire un génotypage du CYP2C9 afin de déterminer leur statut métabolique CYP2C9 (voir rubrique 4.2). Les patients homozygotes pour le CYP2C9*3 (génotype CYP2C9*3*3 : environ 0,3 à 0,4 % de la population) ne doivent pas être traités par siponimod. L'utilisation du siponimod chez ces patients entraîne des taux plasmatiques substantiellement élevés de siponimod. La dose d'entretien recommandée est de 1 mg une fois par jour chez les patients présentant les génotypes CYP2C9*2*3 (1,4-1,7 % de la population) et *1*3 (9-12 % de la population) afin d'éviter une exposition accrue au siponimod (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Femmes en âge de procréer

En raison du risque pour le fœtus, le siponimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace. Avant l'instauration du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque pour le fœtus, doivent présenter un test de grossesse négatif et doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 10 jours après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Arrêt du traitement par siponimod

Une exacerbation sévère de la maladie, notamment un effet rebond, a été rarement rapporté après l'arrêt d'un autre modulateur des récepteurs à la S1P. L'éventualité d'une exacerbation sévère de la maladie après l'arrêt du traitement par siponimod doit être envisagée. Les patients doivent être surveillés afin de rechercher des signes évocateurs d'une possible exacerbation sévère ou d'une reprise d'activité importante de la maladie lors de l'arrêt du siponimod et un traitement approprié doit être initié si nécessaire.

Après l'arrêt du traitement par siponimod, le siponimod reste dans le sang jusqu'à 10 jours. L'initiation d'autres traitements pendant cet intervalle entraînera une exposition concomitante au siponimod.

Après l'arrêt du traitement par siponimod à la suite de la survenue d'une LEMP, il est recommandé de surveiller les patients pour détecter l'apparition d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immune (LEMP-IRIS) (voir rubrique ci-dessus « Leucoencéphalopathie multifocale progressive »).

Chez la grande majorité (90 %) des patients atteints de SEP-SP, le taux de lymphocytes revient à la normale dans les 10 jours suivant l'arrêt du traitement. Cependant, des effets pharmacodynamiques résiduels, comme une diminution du taux de lymphocytes périphériques, peuvent persister jusqu'à 3 à 4 semaines après la dernière dose. L'utilisation d'immunosuppresseurs pendant cette période pouvant entraîner un effet additif sur le système immunitaire, il convient donc de faire preuve de prudence pendant les 3 à 4 semaines qui suivent la dernière dose.

Interférence avec les analyses hématologiques

Le siponimod induisant une diminution du taux sanguin des lymphocytes par redistribution dans les organes lymphoïdes secondaires, la numération des lymphocytes périphériques ne peut pas être utilisée pour évaluer le statut des sous-groupes de lymphocytes chez un patient traité par siponimod. En raison de la réduction du nombre de lymphocytes circulants, des volumes de sang plus importants sont nécessaires pour les analyses biologiques impliquant l'utilisation des cellules mononucléées circulantes.

Excipients

Les comprimés contiennent de la lécithine de soja. Les patients présentant une hypersensibilité à la cacahuète ou au soja ne doivent pas prendre le siponimod (voir rubrique 4.3).

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs

Le siponimod n'a pas été étudié en association avec des traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire au cours du traitement et pendant les semaines qui suivent l'arrêt de l'administration de ces médicaments (voir rubrique 4.4).

En raison des caractéristiques et de la durée des effets immunosuppresseurs de l'alemtuzumab, décrits dans son résumé des caractéristiques du produit, l'initiation d'un traitement par siponimod après l'alemtuzumab n'est pas recommandée sauf si les bénéfices escomptés du traitement l'emportent clairement sur les risques encourus par le patient (voir rubrique 4.4).

Médicaments antiarythmiques, médicaments allongeant l'intervalle QT, médicaments susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque

Lors de l'initiation du traitement, le siponimod ne doit pas être utilisé de façon concomitante chez les patients recevant des antiarythmiques de classe Ia (p. ex. quinidine, procaïnamide) ou de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol), des médicaments allongeant l'intervalle QT et présentant des propriétés arythmogènes connues, des inhibiteurs calciques bradycardisants (comme le vérapamil ou le diltiazem) ou d'autres médicaments susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque (p. ex. l'ivabradine ou la digoxine) en raison des effets additifs potentiels sur la fréquence cardiaque (voir rubrique 4.4). Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation concomitante de ces médicaments avec le siponimod. L'utilisation concomitante de ces médicaments pendant l'initiation du traitement pourrait être associée à une bradycardie sévère et à un bloc cardiaque. En raison de l'effet additif potentiel sur le ralentissement de la fréquence cardiaque, le traitement par siponimod ne doit généralement pas être instauré chez les patients traités de façon concomitante avec ces médicaments (voir rubrique 4.4). Si un traitement par siponimod est envisagé, l'avis d'un cardiologue doit être sollicité afin d'évaluer la possibilité d'une alternative par un traitement non bradycardisant ou de définir les mesures de surveillance les plus appropriées à mettre en place.

Bêtabloquants

La prudence s'impose lorsqu'un traitement par siponimod est initié chez des patients recevant des bêtabloquants en raison des effets additifs sur le ralentissement de la fréquence cardiaque (voir rubrique 4.4). Un traitement bêtabloquant peut être initié chez les patients recevant des doses stables de siponimod.

L'effet chronotrope négatif de la co-administration de siponimod et de propranolol a été évalué dans une étude de pharmacodynamie/sécurité dédiée. L'ajout de propranolol au siponimod à l'état d'équilibre pharmacocinétique/pharmacodynamique a eu des effets chronotropes négatifs moins prononcés (moins qu'additifs) que lors de l'ajout de siponimod au propranolol à l'état d'équilibre pharmacocinétique/pharmacodynamique (effet additif sur la FC).

Vaccination

L'utilisation de vaccins vivants atténués peut exposer le patient à un risque d'infection et doit par conséquent être évitée pendant le traitement par siponimod et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Pendant le traitement par siponimod et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement, les vaccinations peuvent être moins efficaces. L'efficacité de la vaccination n'est pas considérée comme moins efficace si le traitement par siponimod est interrompu 1 semaine avant la vaccination et jusqu'à 4 semaines après la vaccination. Dans une étude dédiée de phase I chez des volontaires sains, un traitement concomitant par siponimod avec des vaccins contre la grippe ou une interruption de traitement plus courte (de 10 jours avant jusqu'à 14 jours après la vaccination) a montré des taux de réponse inférieurs (environ 15% à 30% plus faibles) par rapport au placebo, alors que l'efficacité d'une vaccination PPV-23 n'a pas été compromise par un traitement concomitant par siponimod (voir rubrique 4.4).

Autres médicaments susceptibles d'affecter la pharmacocinétique du siponimod

Le cytochrome P450 (CYP2C9) est l'enzyme principale de métabolisation du siponimod, représentant 79,5% du métabolisme chez les métaboliseurs rapides présentant le génotype CYP2C9*1*. L'élimination résiduelle du siponimod est attribuée à divers autres cytochromes, chacun étant responsable d'une fraction mineure de l'élimination.

Inhibiteurs du CYP2C9
L'utilisation concomitante de siponimod avec des médicaments entraînant une inhibition modérée ou puissante du CYP2C9 n'est pas recommandée car une augmentation cliniquement significative de l'exposition au siponimod est attendue d'un facteur de 2 ou 4, respectivement.

La co-administration de fluconazole (inhibiteur modéré double du CYP2C9/CYP3A4) à raison de 200 mg par jour à l'état d'équilibre et d'une dose unique de siponimod à 4 mg chez des volontaires sains présentant le génotype CYP2C9*1*1 a entraîné un doublement de l'aire sous la courbe (ASC) du siponimod. L'évaluation du potentiel d'interactions du médicament à l'aide d'une modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) permet de prédire, au maximum, une augmentation de 2,2 fois de l'ASC, en fonction du génotype CYP2C9 et ce quelque soit le type d'inhibiteurs modérés du CYP2C9.

Inducteurs du CYP2C9 et du CYP3A4
Le siponimod peut être associé avec la plupart des types d'inducteurs du CYP2C9 et du CYP3A4. Cependant, en raison d'une réduction attendue de l'exposition au siponimod, la pertinence et le bénéfice éventuel du traitement doivent être évalués en cas d'association du siponimod avec :

- des inducteurs doubles puissants du CYP3A4/modérés du CYP2C9 (p. ex. rifampicine, carbamazépine) chez tous les patients, quel que soit leur génotype. La co-administration de 2 mg de siponimod et 600 mg de rifampicine a diminué l'$ASC_{tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ du siponimod de 57% et 45% respectivement, chez les sujets CYP2C9*1*1.
- des inducteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. efavirenz, modafinil) chez les patients présentant le génotype CYP2C9*1*3 ou *2*3. La co-administration de 1 mg de siponimod par jour et de 600 mg d'efavirenz par jour chez des patients présentant le génotype CYP2C9*1*3, comparé à ceux présentant le génotype CYP2C9*1*1, et recevant leur dose recommandée de 2 mg de siponimod sans médication concomitante, permet de prédire la réduction la plus prononcée de l'exposition au siponimod de 35% ($ASC_{tau,ss}$) et de 39% ($C_{max,ss}$). Aucune donnée clinique n'est disponible pour le siponimod combiné avec des inducteurs modérés du CYP3A4.

Contraceptifs oraux

La co-administration avec le siponimod n'a pas révélé d'effets cliniquement pertinents sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du contraceptif oral combiné éthinylestradiol-lévonorgestrel. En conséquence, l'efficacité du contraceptif oral étudié a été maintenue sous traitement par siponimod.

Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions avec des contraceptifs oraux contenant d'autres progestatifs, cependant il n'est pas attendu d'effet du siponimod sur l'efficacité des contraceptifs oraux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Le siponimod est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace (voir rubrique 4.3). Par conséquent, avant l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, un résultat négatif au test de grossesse doit être disponible et une information sur le risque grave encouru pour le fœtus doit leur être délivrée. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par siponimod et au moins dix jours après la dernière dose de siponimod (voir rubrique 4.4).

Des mesures spécifiques sont également incluses dans le kit d'information médicale. Ces mesures doivent être prises en compte avant que le siponimod ne soit prescrit aux femmes et pendant le traitement.

Quand le traitement est arrêté en raison d'un projet de grossesse, l'éventualité d'une reprise de la maladie doit être considérée (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du siponimod chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont démontré une embryotoxicité et une fœtotoxicité induites par le siponimod chez le rat et le lapin ainsi qu'une tératogénicité chez le rat, y compris une mortalité embryo-fœtale et des malformations squelettiques ou viscérales à des niveaux d'exposition comparables à une exposition humaine à la dose quotidienne de 2 mg (voir rubrique 5.3). De plus, l'expérience clinique acquise avec un autre modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate indique un risque de malformations congénitales deux fois plus élevé lors d'une administration pendant la grossesse en comparaison au taux observé dans la population générale.

Par conséquent, le siponimod est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Le siponimod doit être arrêté au moins 10 jours avant un projet de grossesse (voir rubrique 4.4). Si une femme débute une grossesse pendant le traitement, le siponimod doit être arrêté. Le médecin devra expliquer le risque d'effets nocifs pour le fœtus associé au traitement, et des échographies doivent être effectuées.

Allaitement

Il n'y a pas de données cliniques permettant de déterminer si le siponimod ou ses principaux métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Le siponimod et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez le rat. Le siponimod ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet du siponimod sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Le siponimod n'a pas eu d'effet sur les organes génitaux mâles chez le rat et le singe ni sur les paramètres de la fertilité chez le rat.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le siponimod n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, des sensations vertigineuses peuvent survenir occasionnellement au début du traitement par siponimod. Par conséquent, les patients ne doivent pas conduire des véhicules ou utiliser des machines le premier jour de l'initiation du traitement par siponimod (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du siponimod est basé sur les données de l'étude clinique principale. Les effets indésirables les plus fréquents identifiés dans la phase principale de l'étude A2304 étaient les céphalées (15 %) et l'hypertension (12,6 %). Les informations relatives à la sécurité issues de la phase d'extension de l'étude à long terme A2304 étaient cohérentes avec celles observées dans la phase principale.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets les plus fréquents apparaissant en premier. Les fréquences ont été définies selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 2 Tableau récapitulatif des effets indésirables

Infections et infestations	
Fréquent	Zona
Rare	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Fréquence indéterminée	Méningite à cryptocoques
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)	
Fréquent	Nævus mélanocytaire Carcinome basocellulaire
Peu fréquent	Carcinome spino-cellulaire Mélanome malin
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Lymphopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Syndrome inflammatoire de reconstitution immune (IRIS)
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité y compris éruption cutanée, urticaire et angio-œdème
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensation vertigineuse Crise épileptique Tremblements
Affections oculaires	
Fréquent	Œdème maculaire
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie Bloc auriculo-ventriculaire (premier et deuxième degrés)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées Diarrhée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs des extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	

Fréquent	Œdème périphérique Asthénie
Investigations	
Très fréquent	Élévation des paramètres biologiques hépatiques
Fréquent	Diminution des paramètres fonctionnels respiratoires

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections
Dans l'étude clinique de phase III conduite chez des patients atteints de SEP-SP, le taux global d'infections était comparable entre les patients sous siponimod et ceux sous placebo (49,0 % *versus* 49,1 %, respectivement). Cependant, une augmentation de la fréquence des zonas a été rapportée sous siponimod (2,5 %) par rapport au placebo (0,7 %).

Des cas de méningite ou méningo-encéphalite causés par des virus varicelle-zona sont survenus à tout moment lors du traitement par siponimod. Des cas de méningite à cryptocoques (MC) ont également été rapportés avec le siponimod (voir rubrique 4.4).

Œdème maculaire
Un œdème maculaire a été rapporté plus fréquemment chez les patients recevant le siponimod (1,8 %) que chez ceux recevant le placebo (0,2 %). Même si la majorité des cas est survenue au cours des 3 à 4 premiers mois de traitement par siponimod, des cas ont également été rapportés après 6 mois de traitement par siponimod (voir rubrique 4.4). Certains patients ont présenté une vision trouble ou une diminution de l'acuité visuelle, mais d'autres étaient asymptomatiques et ont été diagnostiqués lors d'un examen ophtalmologique de routine. L'œdème maculaire a généralement regressé ou s'est résorbé spontanément après l'arrêt du traitement. Le risque de récidive après réintroduction du traitement n'a pas été évalué.

Bradyarythmie
L'initiation du traitement par siponimod entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et peut également être associé à des retards de conduction auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4). Une bradycardie a été rapportée chez 6,2 % des patients traités par siponimod *versus* 3,1 % des patients sous placebo et un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) a été rapporté chez 1,7 % des patients traités par siponimod *versus* 0,7 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4).

La diminution maximale de la fréquence cardiaque est observée dans les 6 heures suivant l'administration.

Une diminution dose-dépendante transitoire de la fréquence cardiaque a été observée lors de la phase initiale de titration et s'est stabilisée aux doses ≥5 mg. Des événements bradyarythmiques (BAV et pauses sinusales) ont été détectés avec une incidence plus élevée sous traitement par siponimod que sous placebo.

La plupart des BAV et des pauses sinusales sont survenus au-dessus de la dose thérapeutique de 2 mg, avec une incidence notablement plus élevée en l'absence de titration qu'avec titration de la dose.

La diminution de la fréquence cardiaque induite par le siponimod peut être inversée par l'administration d'atropine ou d'isoprénaline.

Fonction hépatique
Des élévations des enzymes hépatiques (principalement des élévations des taux d'ALAT) ont été rapportées chez les patients atteints de SEP et traités par siponimod. Dans l'étude de phase III conduite chez des patients atteints de SEP-SP, les élévations des paramètres hépatiques ont été plus fréquemment observées chez les patients sous siponimod (11,3 %) que chez ceux sous placebo (3,1 %), principalement en raison d'élévations des transaminases hépatiques (ALAT/ASAT) et des gammaGT. La majorité de ces élévations se sont produites dans les 6 premiers mois du traitement. Les taux d'ALAT sont revenus à la normale environ 1 mois après l'arrêt du traitement par siponimod (voir rubrique 4.4).

Pression artérielle
Dans l'étude clinique de phase III conduite chez des patients atteints de SEP-SP, une hypertension a été rapportée plus fréquemment chez les patients sous siponimod (12,6 %) que chez ceux sous placebo (9,0 %). Le traitement par siponimod a entraîné une augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique rapidement après le début du traitement, l'effet étant maximal après environ 6 mois de traitement (systolique 3 mmHg, diastolique 1,2 mmHg) et se stabilisant par la suite. Cet effet a persisté avec la poursuite du traitement.

Crises épileptiques
Dans l'étude clinique de phase III conduite chez des patients atteints de SEP-SP, des crises épileptiques ont été rapportés chez 1,7 % des patients traités par siponimod contre 0,4 % sous placebo.

Effets respiratoires
Des diminutions mineures des valeurs du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) ont été observées avec le traitement par siponimod. Dans l'étude clinique de phase III conduite chez des patients atteints de SEP-SP, les variations moyennes du VEMS par rapport aux valeurs initiales étaient de -0,1 L dans le groupe siponimod après 3 mois et 6 mois de traitement, alors qu'aucune variation n'était observée dans le groupe placebo. Ces observations étaient légèrement plus élevées (variations moyennes du VEMS d'environ 0,15 L par rapport aux valeurs initiales) chez les patients présentant des troubles respiratoires tels qu'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou un asthme et traités par siponimod. Sous traitement chronique, cette réduction ne s'est pas traduite par des événements indésirables cliniquement significatifs et n'a pas été associée à une augmentation des signalements de toux ou de dyspnée (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Chez les sujets sains, la dose unique maximale tolérée a été déterminée comme étant de 25 mg sur la base de la survenue d'une bradycardie symptomatique après des doses uniques de 75 mg. Certains sujets ont reçu accidentellement des doses allant jusqu'à 200 mg par jour pendant 3 à 4 jours et ont présenté des élévations transitoires, légères à modérées et asymptomatiques des paramètres hépatiques.

Un patient (avec des antécédents de dépression) ayant pris 84 mg de siponimod a présenté une légère élévation des transaminases hépatiques.

Si le surdosage a lieu lors d'une première exposition au siponimod ou pendant la période de titration de siponimod, il est important de surveiller l'apparition éventuelle de signes et symptômes d'une bradycardie, pouvant impliquer une surveillance jusqu'au lendemain matin. Des mesures régulières du pouls et de la pression artérielle sont requises et des électrocardiogrammes doivent être réalisés (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucun antidote spécifique n'est disponible pour le siponimod. Le siponimod ne peut pas être éliminé significativement par dialyse ou échange plasmatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, modulateurs du récepteur à la sphingosine-1-phosphate (S1P), Code ATC : L04AE03

Mécanisme d'action

Le siponimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P). Le siponimod se lie sélectivement à deux des cinq récepteurs à la S1P couplés aux protéines G (RCPG), à savoir S1P1 et S1P5. En agissant comme un antagoniste fonctionnel sur les récepteurs S1P1 sur les lymphocytes, le siponimod les empêche de sortir des ganglions lymphatiques. Cela réduit la recirculation des lymphocytes T dans le système nerveux central (SNC) et limite l'inflammation centrale.

Effets pharmacodynamiques

Réduction du taux de lymphocytes périphériques
Le siponimod induit une réduction dose-dépendante du taux de lymphocytes périphériques dans les 6 heures suivant la première dose, due à une séquestration réversible des lymphocytes dans les organes lymphoïdes.

Avec la poursuite du traitement, le taux de lymphocytes continue à diminuer, atteignant un taux minimal médian (IC 90 %) d'environ 0,560 (0,271-1,08) cellules/nl chez un patient type non japonais atteint de SEP-SP et présentant le génotype CYP2C9*1*1 ou *1*2, ce qui correspond à 20-30 % de la valeur initiale. Ce taux de lymphocytes faible est maintenu avec l'administration quotidienne de siponimod.

Chez la grande majorité (90 %) des patients atteints de SEP-SP, le taux de lymphocytes revient à la normale dans les 10 jours suivant l'arrêt du traitement. Après l'arrêt du traitement par siponimod, des effets résiduels de diminution du taux de lymphocytes périphériques peuvent persister pendant 3 à 4 semaines après la dernière dose.

Fréquence et rythme cardiaques
Le siponimod entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et de la conduction auriculo-ventriculaire lors de l'initiation du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8), qui est mécaniquement liée à l'activation des canaux potassiques rectifiants entrants couplés aux protéines G (*G-protein-coupled inwardly rectifying potassium*, GIRK) via la stimulation des récepteurs S1P1, conduisant à une hyperpolarisation cellulaire et à une diminution de l'excitabilité. En raison de son antagonisme fonctionnel au niveau des récepteurs S1P1, la titration initiale de la dose de siponimod désensibilise successivement les canaux GIRK jusqu'à ce que la dose d'entretien soit atteinte.

Allongement susceptible de l'intervalle QT
Les effets de doses thérapeutiques (2 mg) et suprathérapeutiques (10 mg) de siponimod sur la repolarisation cardiaque ont été analysés dans le cadre d'une étude spécifique de l'intervalle QT. Les résultats n'ont pas suggéré de potentiel arythmogène lié à l'allongement de l'intervalle QT avec le siponimod. Le siponimod a augmenté le QTcF moyen ajusté sur la valeur initiale et corrigé en fonction des valeurs obtenues avec le placebo (ΔΔQTcF) de plus de 5 ms, avec un effet moyen maximal de 7,8 ms (2 mg) et 7,2 ms (10 mg) respectivement, 3 heures après la dose. La borne supérieure de l'IC à 95 % en unilatéral pour le ΔΔQTcF à toutes les échéances est restée en dessous de 10 ms. Une analyse catégorielle n'a mis en évidence aucune valeur QTc au dessus de 480 ms apparaissant en cours de traitement, aucune augmentation de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale de plus de 60 ms, et aucune valeur QT/QTc corrigée ou non corrigée dépassant 500 ms.

Fonction respiratoire
Le traitement par siponimod à des doses uniques ou répétées pendant 28 jours n'est pas associé à des augmentations cliniquement pertinentes de la résistance des voies aériennes, mesurée par le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et le débit expiratoire maximal (DEM) mesuré entre 25 % et 75 % de la capacité vitale forcée ($DEM_{25-75\%}$). Une légère tendance à la réduction du VEMS a été détectée à des doses uniques non thérapeutiques (>10 mg). Des doses répétées de siponimod ont été associées à des modifications légères à modérées du VEMS et du DEM_{25-75} non dépendantes de la dose et de l'heure, et non associées à des signes cliniques d'augmentation de la résistance des voies aériennes.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du siponimod a été étudiée dans une étude de phase III évaluant des doses quotidiennes de 2 mg chez des patients atteints de SEP-SP.

Étude A2304 (EXPAND) dans la SEP-SP
La phase principale de l'étude A2304 était une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, axée sur les événements et la durée du suivi, conduite chez des patients atteints de SEP-SP et présentant des signes documentés de progression dans les 2 années précédentes en l'absence ou indépendamment de poussées, sans signe de poussée dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude et avec un score à l'Échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) de 3,0 à 6,5 à l'entrée dans l'étude. Le score EDSS médian était de 6,0 à l'inclusion. Les patients âgés de plus de 61 ans n'ont pas été inclus. Concernant l'activité de la maladie, les paramètres caractéristiques d'une activité inflammatoire d'une SEP-SP pouvaient être définis par une poussée ou par l'imagerie (lésions réhaussées par le Gd en T1 ou lésions actives en T2 [nouvelles ou élargies]).

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2 :1 pour recevoir le siponimod 2 mg une fois par jour ou un placebo. Les évaluations cliniques ont été réalisées à la sélection, tous les 3 mois et lors d'une poussée. Les évaluations IRM ont été réalisées à la sélection et tous les 12 mois.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la durée écoulée jusqu'à la survenue d'une progression du handicap confirmée (*confirmed disability progression*, CDP) à 3 mois, déterminée par une augmentation d'au moins 1 point par rapport à l'inclusion du score EDSS (une augmentation de 0,5 point pour les patients ayant un score EDSS initial de 5,5 ou plus) maintenue pendant 3 mois. Les critères d'évaluation secondaires clés étaient la durée écoulée jusqu'à la survenue d'une aggravation confirmée à 3 mois d'au moins 20 % par rapport à l'inclusion du résultat au test de marche chronométré sur une distance de 25 pieds, soit environ 8 mètres (T25W) et la variation par rapport à l'inclusion du volume lésionnel en T2. Les autres critères d'évaluation secondaires étaient la CDP à 6 mois, le pourcentage de variation du volume cérébral et les mesures de l'activité inflammatoire de la maladie (taux annualisé de poussées, lésions à l'IRM). La variation de la vitesse de traitement cognitif à l'aide du score au test de substitution symboles/chiffres était un critère d'évaluation exploratoire.

La durée de l'étude était variable en fonction des patients (durée médiane de l'étude : 21 mois, min-max : 1 jour-37 mois).

Dans cette étude, 1 651 patients ont été randomisés pour recevoir le siponimod 2 mg (N= 1 105) ou un placebo (N = 546) ; 82 % des patients traités par siponimod et 78 % des patients sous placebo sont parvenus au terme de l'étude. L'âge médian était de 49 ans, l'ancienneté médiane de la maladie était de 16 ans et le score EDSS médian était de 6,0 à l'inclusion. 64 % des patients n'avaient pas présenté de poussées au cours des 2 années précédant l'entrée dans l'étude et 76 % ne présentaient pas de lésions rehaussées par le gadolinium (Gd) à l'IRM initiale. 78 % des patients avaient été précédemment traités pour leur SEP.

La survenue d'une CDP à 3 et 6 mois a été significativement retardée avec le siponimod, avec une réduction du risque de CDP à 3 mois de 21 % par rapport au placebo (*hazard ratio* [HR] 0,79, p=0,0134) et une réduction du risque de CDP à 6 mois de 26 % par rapport au placebo (HR 0,74, p=0,0058).

Figure 1 **Patients présentant une CDP à 3 et 6 mois, d'après les courbes de Kaplan-Meier pour le score EDSS (analyse complète, étude A2304)**

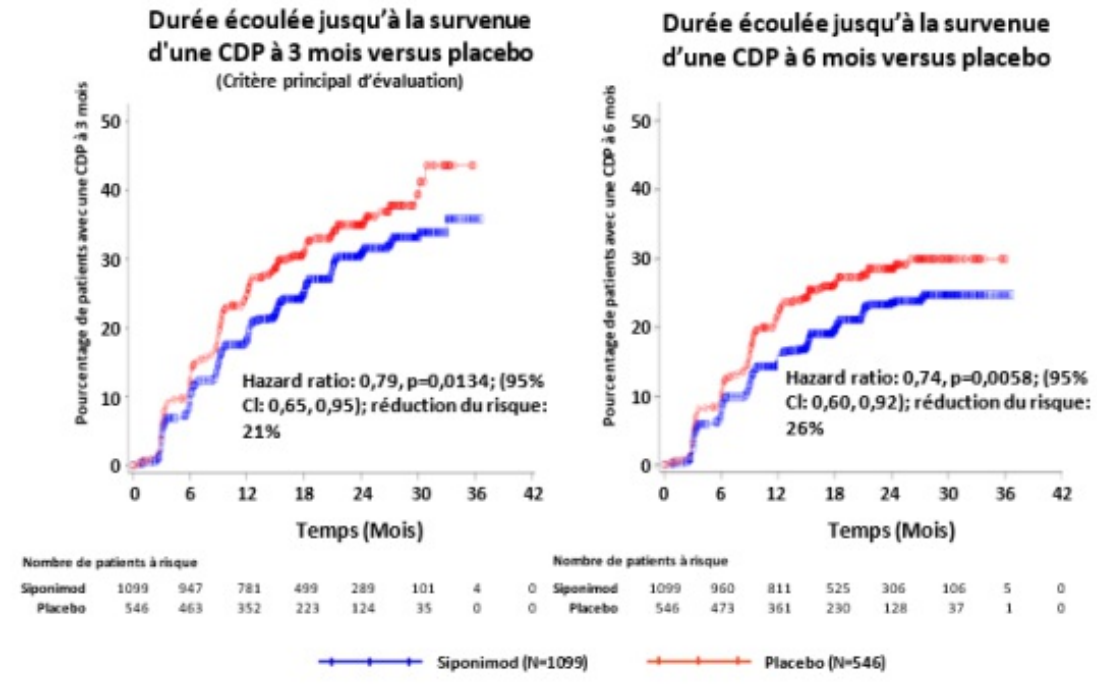


Tableau 3 **Résultats cliniques et IRM de l'étude A2304**

Critères d'évaluation	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n = 1 099)	**Placebo (n = 546)**
Critères d'évaluation cliniques		
Critère principal d'évaluation de l'efficacité : Proportion de patients présentant une progression du handicap confirmée à 3 mois (critère d'évaluation principal)	26,3 %	31,7 %
Réduction du risque[1]	21 % (p = 0,0134)	
Proportion de patients présentant une augmentation confirmée à 3 mois de 20 % du résultat au test de marche chronométré sur une distance de 25 pieds (=7,62 mètres) (T25W)	39,7 %	41,4 %
Réduction du risque[1]	6 % (p = 0,4398)	
Proportion de patients présentant une progression du handicap confirmée à 6 mois	19,9 %	25,5 %
Réduction du risque[1]	26 % *[(p = 0,0058)]*[6]	
Taux annualisé de poussées (TAP)	0,071	0,152
Réduction du taux[2]	55 % *[(p <0,0001)]*[6]	
Critères d'évaluation IRM		
Variation par rapport à l'inclusion du volume lésionnel en T2 (mm^3)[3]	+184 mm^3	+879 mm^3
Différence au niveau de la variation du volume lésionnel en T2	-695 mm^3 (p <0,0001)[7]	
Pourcentage de variation du volume cérébral par rapport à l'inclusion (IC 95 %)[3]	-0,497 %	-0,649 %
Différence du pourcentage de variation du volume cérébral	0,152 % *[(p = 0,0002)]*[6]	
Nombre cumulé moyen de lésions rehaussées par le Gd avec pondération en T1 (IC 95 %)[4]	0,081	0,596
Réduction du taux	86 % *[(p <0,0001)]*[6]	
Proportion de patients présentant une aggravation de 4 points du score au test de substitution symboles/chiffres[5]	16,0 %	20,9 %
Réduction du risque[1]	25 % *[(p = 0,0163)]*[6]	

1 D'après une modélisation de Cox pour le délai de progression
2 D'après un modèle pour les événements récurrents
3 Moyenne sur les mois 12 et 24
4 Jusqu'au mois 24
5 Confirmée à 6 mois
6 *[Valeur-p nominale des critères d'évaluation non incluse dans le test hiérarchique et non ajustée pour la multiplicité]*
7 Valeur-p non confirmatoire, procédure de test hiérarchique terminée préalablement à l'atteinte du critère d'évaluation

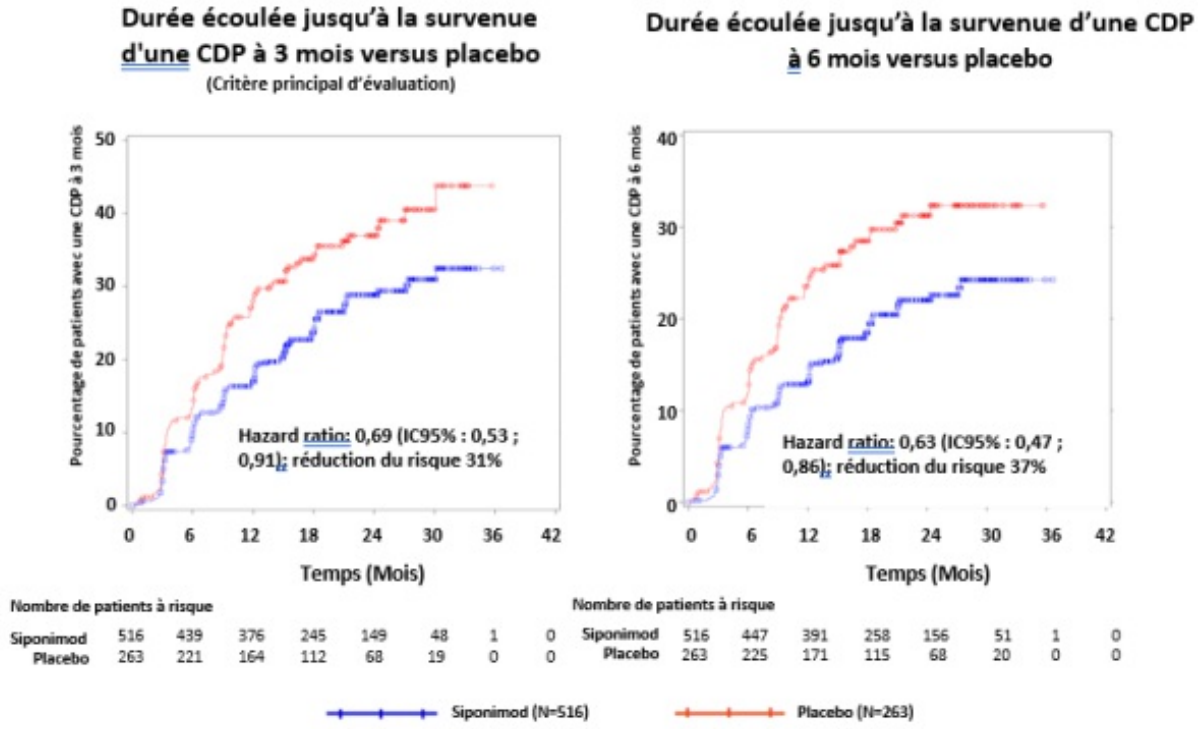
Les résultats de l'étude ont montré une réduction variable mais cohérente du risque en termes de durée écoulée jusqu'à la survenue d'une CDP à 3 et 6 mois avec le siponimod par rapport au placebo dans les sous-groupes définis selon le sexe, l'âge, les poussées avant l'étude, l'activité IRM de la maladie à l'inclusion, l'ancienneté de la maladie et les niveaux de handicap à l'inclusion.

Dans le sous-groupe de patients (n=779) présentant une maladie active (définie par les patients présentant une poussée dans les 2 années précédant l'étude et/ou en présence de lésions réhaussées par le Gd en T1 à l'inclusion), les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires à celles de l'ensemble de la population. L'âge médian était de 47 ans, l'ancienneté médiane de la maladie était de 15 ans et le score EDSS médian était de 6,0 à l'inclusion.

Chez les patients présentant une SEP-SP active et traités par siponimod, la survenue d'une CDP à 3 et 6 mois a été significativement retardée par rapport au placebo de 31% (hazard ratio [HR] 0,69 ; IC95%: 0,53 ; 0,91) et de 37% (HR 0,63; IC95%: 0,47 ; 0,86) respectivement. Le TAP (poussées confirmées) a été diminué par rapport au placebo de 46% (ratio TAP 0,54 ; IC95% : 0,39 ; 0,77). Le taux de réduction relative du nombre cumulé de lésions réhaussées par le Gd avec pondération en T1 sur 24 mois par rapport au placebo a été de 85% (RR=0,155 ; IC95%: 0,104 ; 0,231). Les

différences de variation du volume lésionnel en T2 et de pourcentage de variation du volume cérébral (moyenne sur 12 et 24 mois) par rapport au placebo ont été respectivement de -1 163 mm^3 (IC95%: -1 484 ; -843 mm^3) et de 0,141% (IC95%: 0,020 ; 0,261%).

Figure 2 **Patients présentant une CDP à 3 et 6 mois, d'après les courbes de Kaplan-Meier pour le score EDSS – Sous-groupe présentant une maladie active (analyse complète, étude A2304)**



Dans le sous-groupe de patients atteints de SEP-SP (n=827) sans signe et symptôme d'activité de la maladie (définie par les patients sans poussée dans les 2 années précédant l'étude et sans la présence de lésions réhaussées par le Gd en T1 à l'inclusion), les effets sur la CDP à 3 et 6 mois étaient faibles (les réductions du risque étaient respectivement de 7% et 13%).

Une analyse post-hoc de l'étude A2304 (EXPAND) a montré que le siponimod retardait la progression du handicap vers un score EDSS ≥7,0 (maintenue jusqu'à la fin de l'étude, c'est-à-dire le délai de recours à une chaise roulante), entraînant une réduction du risque de 38% (HR d'après une modélisation de Cox 0,62 ; IC 95% : 0,41, 0,92). L'estimation de Kaplan-Meier du pourcentage de patients ayant progressé vers un score EDSS ≥7,0 à 24 mois était de 6,97% dans le groupe siponimod et de 8,72% dans le groupe placebo. Dans le sous-groupe des patients atteints de SEP-SP active, la réduction du risque était de 51% (HR 0,49 ; IC 95% : 0,27, 0,90) et les estimations de Kaplan-Meier à 24 mois étaient de 6,51% dans le groupe siponimod et de 8,69% dans le groupe placebo. Ces résultats étant de nature exploratoire, ils doivent être interprétés avec prudence.

La phase principale (PP) de l'étude A2304 a été suivie d'une phase d'extension (PE) en ouvert à un seul bras. L'objectif de la PE était de nature exploratoire et visait à évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme du siponimod sur une durée de traitement pouvant aller jusqu'à 7 années supplémentaires. Sur le nombre total de patients randomisés, 68 % (n=1 120) sont entrés et 29 % (n=485) ont terminé la PE de l'étude A2304. L'estimation de Kaplan-Meier du pourcentage de patients présentant une CDP à 6 mois au mois 108 était de 64,7 % dans le groupe siponimod continu et 68,4 % dans le groupe de patients qui sont passés du placebo au siponimod après la PP. Chez les patients atteints de SEP-SP active, l'estimation de Kaplan-Meier du pourcentage de patients présentant une CDP à 6 mois au mois 108 était de 62,9 % dans le groupe siponimod continu et 68,1 % dans le groupe de patients qui sont passés du placebo au siponimod après la PP.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le siponimod dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le temps (T_{max}) nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) après des administrations répétées de siponimod par voie orale est d'environ 4 heures (min-max : 2-12 heures). L'absorption du siponimod est importante (≥70 %, d'après la quantité de radioactivité excrétée dans les urines et la quantité de métabolites dans les fèces extrapolées à l'infini). La biodisponibilité orale absolue du siponimod est d'environ 84 %. Pour 2 mg de siponimod administré une fois par jour pendant 10 jours, une C_{max} moyenne de 30,4 ng/ml et une ASC_{tau} moyenne de 558 h*ng/ml ont été observées le 10ème jour. L'état d'équilibre a été atteint après environ 6 jours de doses répétées quotidiennes de siponimod.

Malgré un retard du T_{max} à 8 heures après une dose unique, l'alimentation n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique au siponimod (C_{max} et ASC), en conséquence le siponimod peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le siponimod est distribué dans les tissus corporels avec un volume de distribution moyen modéré de 124 litres. La fraction de siponimod retrouvée dans le plasma est de 68 % chez l'homme. Le siponimod traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Le siponimod est lié aux protéines à hauteur de >99,9 % chez les sujets sains et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Biotransformation

Le siponimod est métabolisé de façon importante, principalement par le CYP2C9 polymorphe (79,5% pour les métaboliseurs rapides CYP2C9*1*1). Sa contribution globale à l'élimination du siponimod dépend de son génotype et de l'activité enzymatique. L'élimination résiduelle du siponimod est attribuée à divers autres cytochromes, y compris le CYP3A4 (6,4%), qui sont considérés comme mineurs quelque soit les génotypes du CYP2C9.

L'activité pharmacologique des principaux métabolites M3 et M17 ne devrait pas contribuer à l'effet clinique et à la sécurité d'emploi du siponimod chez l'homme.

Les études *in vitro* ont indiqué que le siponimod et ses principaux métabolites systémiques M3 et M17 n'entraînent pas d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes à la dose thérapeutique de 2 mg administrée une fois par jour pour l'ensemble des enzymes CYP et transporteurs étudiés, et qu'une investigation clinique n'est pas nécessaire.

Élimination

Une clairance systémique apparente (CL/F) de 3,11 L/h a été estimée chez les patients atteints de SEP. La demi-vie d'élimination apparente du siponimod est d'environ 30 heures.

Le siponimod est éliminé de la circulation systémique principalement par métabolisme et excrétion biliaire/fécale ultérieure. Il n'a pas été détecté de siponimod sous forme inchangée dans les urines.

Interactions médicamenteuses

L'impact des inhibiteurs modérés du CYP2C9 sur l'exposition au siponimod a été observé, avec une prédiction de l'augmentation jusqu'à de 2 fois de l'ASC et 1,6 fois de la C_{max} quelque soit les génotypes CYP2C9 à la dose d'entretien. Les prédictions d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs puissants du CYP2C9 ont entraîné une augmentation de l'exposition d'environ 4 fois par rapport au CYP2C9*1*1. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 n'est donc pas recommandée (voir section 4.5).

La co-administration de clarithromycine (inhibiteur puissant du CYP3A4) à une dose de 500 mg par jour à l'état d'équilibre et d'une dose unique de 0,25 mg de siponimod chez des volontaires sains présentant le génotype CYP2C9*1*3 a entraîné une augmentation de 1,09 fois de l'ASC du siponimod, ce qui n'était pas cliniquement pertinent.

Linéarité

La concentration de siponimod augmente de façon apparemment proportionnelle à la dose après de multiples administrations quotidiennes de doses de 0,3 mg à 20 mg.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après environ 6 jours d'administration une fois par jour et les taux à l'état d'équilibre sont environ 2 à 3 fois supérieurs aux taux après la dose initiale. Un schéma de titration posologique est utilisé pour atteindre la dose cliniquement thérapeutique de 2 mg de siponimod après 6 jours et 4 jours supplémentaires d'administration sont nécessaires pour atteindre les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre.

Caractéristiques de groupes spécifiques ou de populations particulières

Génotype du CYP2C9
Le génotype du CYP2C9 influence la CL/F du siponimod. Deux analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué que les sujets présentant les génotypes CYP2C9*1*1 et *1*2 se comportent comme des métaboliseurs rapides, les sujets présentant les génotypes *2*2 et *1*3 comme des métaboliseurs intermédiaires et les sujets présentant les génotypes *2*3 et *3*3 comme des métaboliseurs lents. Par rapport aux sujets présentant le génotype CYP2C9*1*1, les personnes présentant les génotypes CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 et *3*3 ont des valeurs de CL/F 20 %, 35-38 %, 45-48 % et 74 % plus faibles, respectivement. L'exposition au siponimod est donc environ 25 %, 61 %, 91 % et 284 % plus importante chez les sujets présentant les génotypes CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 et *3*3, respectivement, que chez ceux présentant le génotype *1*1 (voir Tableau 4) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Il existe d'autres polymorphismes moins fréquents pour le CYP2C9. La pharmacocinétique du siponimod n'a pas été évaluée chez ces sujets. Certains polymorphismes tels que *5, *6, *8 et *11 sont associés à une diminution ou une perte de la fonction enzymatique. On estime que les allèles CYP2C9*5, *6, *8 et *11 ont une fréquence combinée d'environ 10% dans les populations d'ascendance africaine, 2% chez les Latinos/Hispaniques et <0,4% chez les Caucasiens et les Asiatiques.

Tableau 4 Effet du génotype du CYP2C9 sur l'exposition systémique et la CL/F du siponimod

Génotype du CYP2C9	Fréquence chez les caucasiens	CL/F estimée (L/h)	% de CL/F CYP2C9*1*1	% d'augmentation de l'exposition versus CYP2C9*1*1
Métaboliseurs rapides				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Métaboliseurs intermédiaires				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Métaboliseurs lents				
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

Patients âgés
Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). Aucun patient de plus de 61 ans n'a été inclus dans les études cliniques. Le siponimod doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Sexe
Les résultats des analyses pharmacocinétiques suggèrent qu'un ajustement de la dose en fonction du sexe n'est pas nécessaire.

Race/origine ethnique
Les paramètres pharmacocinétiques en dose unique n'étaient pas différents entre les sujets sains japonais et caucasiens, ce qui indique l'absence d'influence de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du siponimod.

Insuffisance rénale
Aucun ajustement de la dose de siponimod n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Les valeurs moyennes de la demi-vie et de la C_{max} du siponimod (médicament total et non lié) étaient comparables entre les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et les sujets sains. Les ASC du médicament total et non lié n'étaient que légèrement augmentées (de 23 à 33 %) par rapport aux sujets sains. Les effets de l'insuffisance rénale terminale ou de l'hémodialyse sur la pharmacocinétique du siponimod n'ont pas été étudiés. En raison de la forte liaison aux protéines plasmatiques (>99,9 %) du siponimod, l'hémodialyse ne devrait pas altérer la concentration du siponimod total et non lié et aucun ajustement posologique n'est attendu sur la base de ces considérations.

Insuffisance hépatique
Le siponimod ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Aucun ajustement de la dose de siponimod n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'ASC du siponimod non lié est augmentée de 15 % et 50 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère, respectivement, *versus* les sujets sains pour la dose unique étudiée de 0,25 mg. La demi-vie moyenne du siponimod était inchangée en cas d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées chez la souris, le rat, et le singe, le siponimod ciblait le système lymphoïde (lymphopénie, atrophie lymphoïde et réponse immunitaire réduite), ce qui correspond à son activité pharmacologique principale au niveau des récepteurs S1P1 (voir rubrique 5.1).

Les toxicités dose-limitantes étaient la néphrotoxicité chez la souris, l'altération du développement pondéral chez le rat et les effets indésirables au niveau du SNC et du tractus gastro-intestinal chez le singe. Les principaux organes cibles de la toxicité chez le rongeur étaient le poumon, le foie, la thyroïde, le rein et l'utérus/vagin. Chez le singe, des effets sur les muscles et la peau ont également été observés. Ces toxicités ont été observées à des taux systémiques de siponimod plus de 30 fois supérieurs à l'exposition (ASC) chez l'homme à la dose d'entretien de 2 mg/jour.

Le siponimod n'avait aucun potentiel phototoxique ni de dépendance, et n'était pas génotoxique *in vitro* et *in vivo*.

Carcinogénicité

Dans les études de carcinogénicité, le siponimod a induit des lymphomes, des hémangiomes et des hémangiosarcomes chez la souris, tandis que des adénomes folliculaires et des carcinomes de la glande thyroïde ont été identifiés chez le rat mâle. Ces résultats tumoraux étaient soit considérés comme spécifiques à la souris, soit imputables à des adaptations métaboliques du foie chez l'espèce de rat particulièrement sensible, et sont d'une pertinence discutable pour l'homme.

Toxicité sur la fertilité et la reproduction

Le siponimod n'a montré aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles jusqu'à la plus forte dose testée, représentant une marge de sécurité de 19 fois environ par rapport à l'exposition systémique humaine (ASC) à une dose quotidienne de 2 mg.

Le récepteur ciblé par le siponimod (récepteur à la sphingosine-1-phosphatase) est impliqué dans le développement vasculaire au cours de l'embryogénèse.

Dans les études de développement embryofoetal menées chez le rat et le lapin, le siponimod a induit des effets embryotoxiques en l'absence de toxicité maternelle. Chez les deux espèces, la mortalité prénatale a augmenté. Chez le rat, un nombre plus élevé de fœtus présentant des malformations externes, squelettiques et viscérales (par exemple, fente palatine et clavicules difformes, cardiomégalie, œdème) a été observé. Chez le lapin, des anomalies squelettiques et viscérales ont été observées de façon prédominante.

Dans l'étude de développement prénatal et postnatal réalisée chez le rat, un nombre accru de ratons morts (mort-nés ou retrouvés morts avant le quatrième jour postnatal) et malformés (ratons mâles atteints de malformations urogénitales et/ou ayant une distance ano-génitale réduite; ratons des deux sexes avec œdème, crâne souple gonflé ou membres postérieurs fléchis) a été observé.

Les niveaux d'exposition (ASC) aux doses respectives sans effet toxique observable (NOAEL) pour le développement embryo-foetal (rats et lapins) et pré/postnatal (rats) étaient inférieurs à l'exposition systémique humaine (ASC) à une dose quotidienne de 2 mg et, par conséquent, aucune marge de sécurité n'existe.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Dibéhénate de glycérol
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Talc
Lécithine de soja
Gomme xanthane

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Dibéhénate de glycérol
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Talc
Lécithine de soja
Gomme xanthane

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Dibéhénate de glycérol
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Talc
Lécithine de soja
Gomme xanthane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés

Kit de titration sous forme de pochette contenant 12 comprimés pelliculés sous plaquettes en PA/alu/PVC/alu.
Boîte contenant 84 ou 120 comprimés pelliculés sous plaquettes en PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés

Boîte contenant 28 ou 98 comprimés pelliculés sous plaquettes en PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés

Boîte contenant 14, 28 ou 98 comprimés pelliculés sous plaquettes en PA/alu/PVC/alu.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés

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

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés

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

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 janvier 2020
Date du dernier renouvellement : 19 septembre 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04.06.2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.