## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten
Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten
Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat siponimod-fumaarzuur overeenkomend met 0,25 mg siponimod.

*Hulpstoffen met bekend effect*
Elke tablet bevat 59,1 mg lactose (als monohydraat) en 0,092 mg sojalecithine.

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat siponimod-fumaarzuur overeenkomend met 1 mg siponimod.

*Hulpstoffen met bekend effect*
Elke tablet bevat 58,3 mg lactose (als monohydraat) en 0,092 mg sojalecithine.

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat siponimod-fumaarzuur overeenkomend met 2 mg siponimod.

*Hulpstoffen met bekend effect*
Elke tablet bevat 57,3 mg lactose (als monohydraat) en 0,092 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten

Lichtrode, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met schuine rand en een diameter van ongeveer 6,1 mm met het bedrijfslogo op de ene zijde en “T” op de andere zijde.

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten

Paarswitte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met schuine rand en een diameter van ongeveer 6,1 mm met het bedrijfslogo op de ene zijde en “L” op de andere zijde.

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met schuine rand en een diameter van ongeveer 6,1 mm met het bedrijfslogo op de ene zijde en “II” op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Mayzent is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) met actieve ziekte gedefinieerd door exacerbaties (relapses, schubs, opstoten) of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met siponimod dient te worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring op het gebied van multiple sclerose.

Voor de start van de behandeling moet bij patiënten het genotype voor CYP2C9 worden bepaald, om zo hun metaboliseerderstatus voor CYP2C9 te bepalen (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2).

Bij patiënten met een CYP2C9*3*3-genotype mag siponimod niet gebruikt worden (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Dosering

*Start van de behandeling*
De behandeling moet worden gestart met een titratieverpakking voor de eerste 5 dagen. De behandeling begint met 0,25 mg eenmaal daags op dag 1 en 2, gevolgd door eenmaaldaagse doses van 0,5 mg op dag 3, 0,75 mg op dag 4 en 1,25 mg op dag 5, om zo de aan de patiënt voorgeschreven onderhoudsdosis siponimod te bereiken, die start op dag 6 (zie Tabel 1).

Tijdens de eerste 6 dagen van de start van de behandeling dient de aanbevolen dagelijkse dosis eenmaal daags ’s ochtends te worden ingenomen met of zonder voedsel.

**Tabel 1 Dosistitratieschema om de onderhoudsdosis te bereiken**

| Titratie | Titratiedosis | Titratieschema | Dosis |
|---|---|---|---|
| Dag 1 | 0,25 mg | 1 x 0,25 mg | **TITRATIE** |
| Dag 2 | 0,25 mg | 1 x 0,25 mg | |
| Dag 3 | 0,5 mg | 2 x 0,25 mg | |
| Dag 4 | 0,75 mg | 3 x 0,25 mg | |
| Dag 5 | 1,25 mg | 5 x 0,25 mg | |
| Dag 6 | 2 mg[1] | 1 x 2 mg[1] | **ONDERHOUD** |

[1] Bij patiënten met een CYP2C9*2*3- of *1*3-genotype is de aanbevolen onderhoudsdosis 1 mg eenmaal daags (1 x 1 mg of 4 x 0,25 mg) (zie hierboven en rubriek 4.4 en 5.2). Extra blootstelling van 0,25 mg op dag 5 vormt geen gevaar voor de veiligheid van de patiënt.

*Onderhoudsbehandeling*
Bij patiënten met een CYP2C9*2*3- of *1*3-genotype is de aanbevolen onderhoudsdosis 1 mg (zie rubriek 4.4 en 5.2).

De aanbevolen onderhoudsdosis van siponimod bij alle patiënten met een ander CYP2C9-genotype is 2 mg.

Mayzent wordt eenmaal daags ingenomen.

*Gemiste dosis tijdens de start van de behandeling*
Als tijdens de eerste 6 dagen van de behandeling een titratiedosis wordt overgeslagen, moet de titratie opnieuw gestart worden met een nieuwe titratieverpakking.

*Gemiste dosis na dag 6*
Als een dosis wordt overgeslagen, dient de voorgeschreven dosis ingenomen te worden op het volgende geplande tijdstip. De volgende dosis dient niet verdubbeld te worden.

*Herstart van de onderhoudsbehandeling na onderbreking van de behandeling*
Als de onderhoudsbehandeling wordt onderbroken gedurende 4 of meer opeenvolgende dagelijkse doses, dient siponimod opnieuw gestart te worden met een nieuwe titratieverpakking.

*Speciale patiëntengroepen*

*Ouderen*
Siponimod is niet onderzocht bij patiënten van 65 jaar en ouder. Klinische onderzoeken includeerden patiënten tot en met 61 jaar. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van siponimod bij ouderen vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

*Nierfunctiestoornis*
Gebaseerd op klinisch-farmacologische studies is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

*Leverfunctiestoornis*
Siponimod mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.3). Alhoewel er geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis, is voorzichtigheid geboden bij het initiëren van de behandeling bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

*Pediatrische patiënten*
De veiligheid en werkzaamheid van siponimod bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. Siponimod wordt met of zonder voedsel ingenomen.

De filmomhulde tabletten moeten in het geheel met water worden doorgeslikt.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda's, soja of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Immunodeficiëntiesyndroom.
- Voorgeschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie of cryptokokkenmeningitis.
- Actieve maligniteiten.
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pughklasse C).
- Patiënten die in de voorgaande 6 maanden een myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte/transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen (waarvoor ziekenhuisopname vereist was), of *New York Heart Association* (NYHA)klasse III/IV hartfalen hebben gehad (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met een voorgeschiedenis van tweedegraads atrioventriculair (AV) blok type Mobitz-II of derdegraads AVblok, sinoatriaal hartblok of sicksinussyndroom, als ze geen pacemaker dragen (zie rubriek 4.4).
- Patiënten die homozygoot zijn voor het CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3)-genotype (sterk vertraagde metaboliseerder).
- Tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

*Risico op infecties*
Een essentieel farmacodynamisch effect van siponimod is een dosis-afhankelijke afname van het aantal perifere lymfocyten tot 20-30% van de baselinewaarden. Dit is het gevolg van de reversibele isolatie van lymfocyten in het lymfeweefsel (zie rubriek 5.1).

De effecten van siponimod op het immuunsysteem kunnen het risico op infecties verhogen (zie rubriek 4.8).

Vóór de start van de behandeling moet een recent compleet bloedbeeld (CBC) (d.w.z. van de laatste 6 maanden of na het stopzetten van een eerdere behandeling) beschikbaar zijn. Periodiek bepalen van het CBC wordt ook aanbevolen 3-4 maanden na de start van de behandeling en minstens jaarlijks daarna, en in geval van verschijnselen van infectie. Een absoluut aantal lymfocyten < 0,2 x $10^9$/l, indien bevestigd, moet leiden tot een dosisverlaging tot 1 mg, omdat in klinische studies de dosis siponimod verlaagd werd bij patiënten met absolute aantallen lymfocyten < 0,2 x $10^9$/l. Bevestigde absolute aantallen lymfocyten < 0,2 x $10^9$/l bij een patiënt die al siponimod 1 mg krijgt, dient te leiden tot onderbreking van de behandeling met siponimod. Wanneer het niveau van 0,6 x $10^9$/l wordt bereikt, kan herstart van siponimod overwogen worden.

Het starten van de behandeling dient uitgesteld te worden bij patiënten met een ernstige actieve infectie totdat deze is verdwenen. Omdat residuele farmacodynamische effecten, zoals verlagende effecten op het perifere aantal lymfocyten, 3 tot 4 weken kunnen aanhouden na stopzetting van de behandeling is waakzaamheid voor infectie geboden tijdens deze periode (zie de rubriek hieronder over 'Staken van de behandeling met siponimod').

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om symptomen van infectie direct te melden aan hun arts. Doeltreffende diagnostische en therapeutische strategieën dienen te worden aangewend bij patiënten met symptomen van infectie tijdens de behandeling. Onderbreking van de behandeling met siponimod moet worden overwogen als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt.

Gevallen van cryptokokkenmeningitis (CM) zijn gemeld voor siponimod. Bij patiënten met klachten en verschijnselen die passen bij CM dient onmiddellijk diagnostisch onderzoek te worden gedaan. De behandeling met siponimod dient te worden gestaakt totdat CM is uitgesloten. Als CM wordt vastgesteld, dient een gepaste behandeling opgestart te worden.

*Progressieve multifocale leuko-encefalopathie*
Gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld voor siponimod (zie rubriek 4.8). Artsen dienen alert te zijn op klinische symptomen of '*Magnetic Resonance Imaging*' (MRI) bevindingen die kunnen wijzen op PML. Als PML vermoed wordt, dient de behandeling met siponimod te worden gestaakt totdat PML is uitgesloten. Als PML bevestigd wordt, dient de behandeling met siponimod te worden stopgezet.

Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom (*Immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) is gemeld bij patiënten die werden behandeld met sfingosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulatoren, waaronder siponimod, die PML ontwikkelden en vervolgens de behandeling staakten. IRIS presenteert zich als een klinische achteruitgang van de toestand van de patiënt die snel kan zijn, kan leiden tot ernstige neurologische complicaties of overlijden, en vaak gepaard gaat met kenmerkende veranderingen op MRI. De tijd tot aanvang van IRIS bij patiënten met PML was meestal weken tot maanden na stopzetting van de S1P-receptormodulator. Er dient te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van IRIS en er moet een passende behandeling van de bijbehorende ontsteking worden uitgevoerd.

*Herpesvirusinfectie*
Gevallen van een herpesvirusinfectie (waaronder gevallen van meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door varicellazostervirussen [VZV]) zijn op elk moment tijdens de behandeling met siponimod opgetreden. Als herpes meningitis of meningo-encefalitis optreden, moet siponimod worden stopgezet en moet een geschikte behandeling voor de desbetreffende infectie worden toegediend. Patiënten zonder een door een arts bevestigde voorgeschiedenis van varicella of zonder een gedocumenteerde volledige vaccinatie tegen VZV dienen getest te worden op antilichamen tegen VZV voor de start van de behandeling met siponimod (zie rubriek 'Vaccinatie' hieronder).

*Vaccinatie*
Een volledige vaccinatie van antilichaam-negatieve patiënten met het varicellavaccin wordt aanbevolen vóór de start van de behandeling met siponimod. De start van de behandeling dient met 1 maand uitgesteld te worden om het volledige effect van de vaccinatie te laten optreden (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van levend verzwakte vaccins dient vermeden te worden wanneer patiënten siponimod gebruiken en gedurende 4 weken na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.5).

Andere soorten vaccins kunnen minder effectief zijn wanneer ze toegediend worden tijdens de behandeling met siponimod (zie rubriek 4.5). Het wordt aanbevolen de behandeling 1 week vóór de geplande vaccinatie stop te zetten en tot 4 weken daarna. Wanneer de behandeling met siponimod wordt stopgezet voor vaccinatie, dient de mogelijkheid van opnieuw optreden van ziekteactiviteit overwogen te worden (zie hieronder rubriek “Staken van de behandeling met siponimod”).

*Gelijktijdige behandeling met antineoplastica, immunomodulentia of immunosuppressiva*
Bij het gelijktijdig gebruik van antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen (waaronder corticosteroïden) is voorzichtigheid geboden vanwege het risico op additieve effecten op het immuunsysteem tijdens een dergelijke behandeling (zie rubriek 4.5).

Macula-oedeem

Macula-oedeem met of zonder visuele symptomen werd vaker gemeld in de klinische fase III-studie bij patiënten behandeld met siponimod (1,8%) dan met placebo (0,2%) (zie rubriek 4.8). Het merendeel van de gevallen trad op in de eerste 3-4 maanden van de behandeling. Daarom wordt 3-4 maanden na de start van de behandeling een oogheelkundig onderzoek aanbevolen. Omdat gevallen van macula-oedeem ook zijn opgetreden bij langdurige behandeling, dienen patiënten gezichtsstoornissen te rapporteren op elk moment gedurende de behandeling met siponimod en wordt een onderzoek van de oogfundus, inclusief macula, aanbevolen.

Behandeling met siponimod dient niet opgestart te worden bij patiënten met macula-oedeem totdat dit verholpen is.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van siponimod bij patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, uveïtis of een onderliggende/gelijktijdige retina-aandoening vanwege een mogelijk verhoogd risico op macula-oedeem (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om deze patiënten een oogheelkundig onderzoek te laten ondergaan voorafgaand aan de start van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling met siponimod, om macula-oedeem op te sporen.

Voortzetting van de behandeling met siponimod bij patiënten met macula-oedeem is niet onderzocht. Het wordt aanbevolen de behandeling met siponimod te staken als een patiënt macula-oedeem ontwikkelt. Bij de beslissing om de behandeling met siponimod al dan niet te herstarten na het verdwijnen van het macula-oedeem, dienen de mogelijke voor- en nadelen voor de individuele patiënt overwogen te worden.

Bradyaritmie

Het initiëren van een behandeling met siponimod resulteert in een tijdelijke afname van de hartslag en kan ook gepaard gaan met vertragingen van de atrioventriculaire geleiding (zie rubriek 4.8 en 5.1). Daarom wordt een titratieschema toegepast aan het begin van de behandeling om de onderhoudsdosis op dag 6 te bereiken (zie rubriek 4.2).

De daling van de hartslag start binnen het uur na de eerste titratiedosis en deze daling is op dag 1 maximaal na ongeveer 3 tot 4 uur. Bij voortzetting van de dosistitratie worden meer dalingen van de hartslag gezien in de daaropvolgende dagen, met een maximale verlaging ten opzichte van dag 1 (baseline) op dag 5 tot 6. De grootste dagelijkse afname van de absolute hartslag per uur na toediening, werd gezien op dag 1, waarbij de hartslag gemiddeld 5 tot 6 slagen per minuut (bpm) afnam. De dalingen na toediening in de daaropvolgende dagen zijn minder uitgesproken. Bij een continue toediening neemt de hartslag na dag 6 weer toe en bereikt deze placebowaarden binnen 10 dagen na de start van de behandeling.

Hartslagfrequenties van lager dan 40 bpm zijn zelden gezien. De vertragingen van de atrioventriculaire geleiding uitten zich in de meeste gevallen als eerstegraads atrioventriculaire (AV) blokken (verlengd PR-interval op het elektrocardiogram). In klinische studies zijn tweedegraads AV-blokken, doorgaans type Mobitz-I (Wenckebach), gezien bij minder dan 1,7% van de patiënten bij de start van de behandeling.

De meeste gevallen van bradyaritmische effecten of vertragingen van de atrioventriculaire geleiding waren asymptomatisch, tijdelijk en verdwenen binnen 24 uur. Het was niet nodig de behandeling te staken. Mochten er post-dosissymptomen optreden (duizeligheid, niet-cardiale pijn op de borst en hoofdpijn), dan moet een passende klinische behandeling worden gestart en moet de monitoring worden voortgezet totdat de symptomen zijn verdwenen. Indien nodig, kan de afname van de hartslag, geïnduceerd door siponimod, worden tenietgedaan door parenterale doses atropine of isoprenaline.

*Aanbeveling voor de start van de behandeling bij patiënten met bepaalde bestaande hartaandoeningen*
Als voorzorgsmaatregel dienen patiënten met de volgende hartaandoeningen gedurende een periode van 6 uur na de eerste dosis siponimod te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van bradycardie (zie ook rubriek 4.3):

- sinusbradycardie (hartslag < 55 bpm),
- voorgeschiedenis van eerste- of tweedegraads AV-blok [type Mobitz-I],
- voorgeschiedenis van myocardinfarct,
- voorgeschiedenis van hartfalen (patiënten met NYHAklasse I en II).

Het wordt aanbevolen dat deze patiënten een elektrocardiogram (ECG) ondergaan vóór toediening en aan het einde van de observatieperiode. Als na toediening bradyaritmie of geleidingsgerelateerde klachten optreden of als het ECG 6 uur na toediening een nieuw tweedegraads of hoger AV-blok laat zien of een QTc ≥ 500 msec, dient een geschikte behandeling te worden geïnitieerd en de observatie voortgezet te worden totdat de klachten/bevindingen zijn verdwenen. Als een farmacologische behandeling nodig is, dient de monitoring gedurende de nacht vervolgd te worden en de controleperiode van 6 uur herhaald te worden na de tweede dosis.

Vanwege het risico op ernstige hartritmestoornissen of significante bradycardie **dient** siponimod **niet te worden gebruikt** bij patiënten met:

- een voorgeschiedenis van symptomatische bradycardie of terugkerende syncope,
- ongecontroleerde hypertensie, of
- ernstige onbehandelde slaapapneu.

Bij deze patiënten dient de behandeling met siponimod alleen te worden overwogen indien de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico’s en advies van een cardioloog dient te worden ingewonnen vóór de start van de behandeling om de meest geschikte monitoringstrategie te bepalen.

Een grondige QT-studie toonde geen significant direct QT-verlengend effect en siponimod werd niet in verband gebracht met een aritmogeen potentieel door QT-verlenging. De start van de behandeling kan leiden tot een daling van de hartslag en indirecte verlenging van het QT-interval tijdens de titratiefase. Siponimod werd niet onderzocht bij patiënten met een significante QT-verlenging (QTc > 500 msec) of bij patiënten die werden

behandeld met geneesmiddelen die de QT verlengen. Als behandeling met siponimod wordt overwogen bij patiënten met een al bestaande significante QT-verlenging of die al behandeld worden met QT-verlengende geneesmiddelen met bekende aritmogene eigenschappen, dient advies van een cardioloog te worden ingewonnen voor de start van de behandeling om de meest geschikte monitoringstrategie tijdens de start van de behandeling te bepalen.

Siponimod is niet onderzocht bij patiënten met aritmieën die behandeling vereisen met antiaritmica van klasse Ia (bijv. kinidine, procaïnamide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol). Klasse Ia- en klasse III-antiaritmica zijn geassocieerd met gevallen van torsade de pointes bij patiënten met bradycardie. Aangezien de start van de behandeling leidt tot een verlaagde hartslag, dient siponimod niet gelijktijdig met deze geneesmiddelen gebruikt te worden tijdens de start van de behandeling.

De ervaring is beperkt bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met hartslagverlagende calciumkanaalblokkers (zoals verapamil of diltiazem), of andere stoffen die de hartslag kunnen verlagen (bijv. ivabradine of digoxine) aangezien deze geneesmiddelen niet zijn bestudeerd bij patiënten die siponimod kregen in klinische onderzoeken. Gelijktijdig gebruik van deze stoffen bij de start van de behandeling kan gepaard gaan met ernstige bradycardie en hartblok. Vanwege het mogelijke additieve effect op de hartslag dient behandeling met siponimod in het algemeen niet te worden gestart bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met deze stoffen (zie rubriek 4.5). Bij dergelijke patiënten dient behandeling met siponimod alleen te worden overwogen als de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Als gelijktijdige behandeling met een van de hierboven genoemde stoffen wordt overwogen tijdens de start van de behandeling met siponimod, dient advies van een cardioloog te worden ingewonnen betreffende het overschakelen op een geneesmiddel dat de hartslag niet verlaagt of het bepalen van een geschikte monitoring bij de start van de behandeling.

Bradyaritmische effecten zijn sterker aanwezig wanneer siponimod wordt toegevoegd aan een behandeling met bètablokkers. Voor patiënten die een stabiele dosis bètablokkers krijgen, dient rekening te worden gehouden met de hartslag in rust voordat de behandeling gestart wordt. Als de hartslag in rust >50 bpm is bij een chronische behandeling met bètablokkers kan siponimod gestart worden. Als de hartslag in rust ≤50 bpm is, dient de behandeling met bètablokkers onderbroken te worden totdat de hartslag weer op de baselinewaarde van >50 bpm is. De behandeling met siponimod kan dan worden gestart en de behandeling met de bètablokker kan opnieuw worden gestart nadat siponimod getitreerd is tot de beoogde onderhoudsdosis (zie rubriek 4.5).

Leverfunctie

Recente (d.w.z. van de laatste 6 maanden) transaminase- en bilirubinewaarden dienen beschikbaar te zijn voor het starten van de behandeling met siponimod.

In de klinische fase III-studie werden alanineaminotransferase (ALAT)- of aspartaataminotransferase (ASAT)-waarden gezien van drie keer de ULN (*upper limit of normal*) bij 5,6% van de patiënten die behandeld werden met siponimod 2 mg in vergelijking met 1,5% van de patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.8). In klinische studies werd de behandeling stopgezet als de verhoging groter was dan een 3-voudige toename en de patiënt klachten had met betrekking tot de leverfunctie of als de verhoging groter was dan een 5-voudige toename. In het klinische fase III-onderzoek voldeed 1% van alle stopzettingen aan een van deze criteria.

Bij patiënten die symptomen ontwikkelen die duiden op een gestoorde leverfunctie dienen de leverenzymen gecontroleerd te worden en de behandeling met siponimod gestaakt te worden als er een significante leverbeschadiging wordt bevestigd. Of de behandeling kan worden hervat hangt af van het kunnen vaststellen van een andere oorzaak voor de leverbeschadiging en van de afweging van de voordelen voor de patiënt bij hervatting van de behandeling versus de risico’s op terugkeer van de leverfunctiestoornis.

Hoewel er geen data beschikbaar zijn waaruit geconcludeerd kan worden dat bij patiënten met een bestaande leveraandoening sprake is van een verhoogd risico op het ontwikkelen van verhoogde leverfunctietestwaarden bij het gebruik van siponimod, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een significante leveraandoening.

Huidkanker

Basaalcelcarcinoom (BCC) en andere huidtumoren, waaronder plaveiselcelcarcinoom (PCC), en maligne melanoom, zijn gemeld bij patiënten die met siponimod werden behandeld, vooral bij patiënten met een langere behandelingsduur (zie rubriek 4.8).

Huidonderzoek wordt aanbevolen bij alle patiënten bij de start van de behandeling en daarna elke 6 tot 12 maanden met inachtneming van klinische beoordeling. Zorgvuldige huidonderzoeken moeten ook bij een langere behandelingsduur worden voortgezet. Patiënten moeten worden geadviseerd om verdachte huidlaesies onmiddellijk aan hun arts te melden. Patiënten die behandeld worden met siponimod, dienen het dringend advies te krijgen zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht. Deze patiënten mogen geen gelijktijdige fototherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

Onverwachte neurologische of psychiatrische klachten/verschijnselen

Zeldzame gevallen van posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES) zijn gemeld voor een andere S1P-receptormodulator. Dergelijke voorvallen zijn niet gemeld tijdens de klinische studies met siponimod. Als een patiënt die behandeld wordt met siponimod echter onverwachte neurologische of psychische klachten/verschijnselen (bijv. cognitieve stoornissen, gedragsveranderingen, corticale visuele stoornissen of andere neurologische corticale klachten/verschijnselen of klachten/verschijnselen die wijzen op een verhoging van de intracraniale druk) of versnelde neurologische achteruitgang ontwikkelt, dient direct een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek gepland te worden en een MRI overwogen te worden.

Eerdere behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Bij het overschakelen van een andere ziektemodificerende behandeling moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie om een additief immuuneffect te voorkomen, terwijl tegelijkertijd het risico van ziektereactivering geminimaliseerd dient te worden. Het vaststellen van het aantal perifere lymfocyten (CBC) wordt aanbevolen voorafgaand aan de start van siponimod, om ervoor te zorgen dat de immuunsysteemeffecten van de eerdere therapie (d.w.z. cytopenie) zijn verdwenen.

Vanwege de eigenschappen en de duur van de immunosuppressieve effecten van alemtuzumab die in de productinformatie beschreven staan, wordt starten van de behandeling met siponimod na alemtuzumab niet aanbevolen.

Over het algemeen kan men direct na het stopzetten van bèta-interferon of glatirameeracetaat starten met siponimod.

Effecten op de bloeddruk

Patiënten met hypertensie, die ondanks geneesmiddelen niet onder controle was, waren uitgesloten van deelname aan klinische studies. Speciale

zorg is geïndiceerd als patiënten met hypertensie die niet onder controle is, worden behandeld met siponimod.

In de klinische fase III-studie met SPMS-patiënten werd hypertensie vaker gemeld bij patiënten die behandeld werden met siponimod (12,6%) dan bij patiënten die placebo kregen (9,0%). De behandeling met siponimod leidde tot een stijging van de systolische en diastolische bloeddruk. Deze stijging begon snel na de start van de behandeling en het maximale effect werd bereikt na ongeveer 6 maanden behandeling (systolisch 3 mmHg, diastolisch 1,2 mmHg) en bleef daarna stabiel. Het effect hield aan bij voortgezette behandeling.

De bloeddruk dient regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met siponimod.

CYP2C9-genotype

Voor de start van de behandeling met siponimod moet bij patiënten het genotype voor CYP2C9 worden bepaald om hun metaboliseerderstatus voor CYP2C9 te bepalen (zie rubriek 4.2). Patiënten die homozygoot zijn voor CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3-genotype: ongeveer 0,3 tot 0,4% van de populatie) mogen niet met siponimod behandeld worden. Het gebruik van siponimod bij deze patiënten leidt tot aanzienlijk verhoogde plasmawaarden van siponimod. De aanbevolen onderhoudsdosis is 1 mg per dag bij patiënten met een CYP2C9*2*3-genotype (1,4-1,7% van de populatie) en bij patiënten met een *1*3-genotype (9-12% van de populatie), om een verhoogde blootstelling aan siponimod te vermijden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vanwege het risico voor de foetus is siponimod gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vóór aanvang van de behandeling worden geïnformeerd over dit risico voor de foetus en een negatief zwangerschapstestresultaat hebben. Zij moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minstens 10 dagen na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Staken van de behandeling met siponimod

Ernstige exacerbatie (relapse, schub, opstoot) van de ziekte, waaronder ziekterebound, is zelden gemeld na het staken van een andere S1P-receptormodulator. De mogelijkheid van ernstige exacerbatie van de ziekte na het stoppen van de behandeling met siponimod dient in acht genomen te worden. Patiënten dienen gecontroleerd te worden op relevante verschijnselen van mogelijk ernstige exacerbatie of terugkeer van hoge ziekteactiviteit bij het staken van de behandeling met siponimod en indien nodig dient een geschikte behandeling te worden ingesteld.

Nadat de behandeling met siponimod is stopgezet, blijft siponimod nog maximaal 10 dagen in het bloed. Het starten van andere behandelingen tijdens deze periode zal leiden tot gelijktijdige blootstelling aan siponimod.

Na het stoppen van de behandeling met siponimod in het kader van PML, wordt aanbevolen om de patiënt te controleren op de ontwikkeling van immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom (PML-IRIS) (zie de rubriek ‘Progressieve multifocale leuko-encefalopathie’ hierboven).

Bij het merendeel van de SPMS-patiënten (90%) keert het lymfocytenaantal terug naar het normale bereik binnen 10 dagen na het stoppen van de behandeling. Residuele farmacodynamische effecten, zoals verlagende effecten op het perifere lymfocytenaantal, kunnen echter aanhouden tot maximaal 3-4 weken na de laatste dosis. Gebruik van immunosuppressiva in deze periode kan resulteren in een additief effect op het immuunsysteem. Daarom is voorzichtigheid geboden gedurende 3 tot 4 weken na de laatste dosis.

Verstoring van hematologische testen

Aangezien siponimod het aantal lymfocyten in het bloed vermindert door herdistributie in secundaire lymfoïde organen, kan een bepaling van het aantal lymfocyten in het perifere bloed niet gebruikt worden om de status van de lymfocyten-subsets vast te stellen van een met siponimod behandelde patiënt. Laboratoriumtesten waarvoor circulerende mononucleaire cellen nodig zijn, vereisen grotere bloedvolumes vanwege afname van het aantal circulerende lymfocyten.

Hulpstoffen

De tabletten bevatten sojalecithine. Patiënten die overgevoelig zijn voor pinda’s of soja mogen siponimod niet gebruiken (zie rubriek 4.3).

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Behandelingen met antineoplastica, immunomodulentia of immunosuppressiva

Siponimod is niet onderzocht in combinatie met behandelingen met antineoplastica, immunomodulentia of immunosuppressiva. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening vanwege het risico op additieve immuuneffecten tijdens een dergelijke behandeling en in de weken nadat de toediening van deze geneesmiddelen is gestopt (zie rubriek 4.4).

Vanwege de eigenschappen en de duur van de immunosuppressieve effecten van alemtuzumab die in de productinformatie beschreven staan, wordt het starten van de behandeling met siponimod na alemtuzumab niet aanbevolen tenzij de voordelen van de behandeling duidelijk opwegen tegen de risico’s voor de individuele patiënt (zie rubriek 4.4).

Antiaritmica, geneesmiddelen die de QT verlengen, geneesmiddelen die de hartslag kunnen verlagen

Tijdens de start van de behandeling dient siponimod niet gelijktijdig te worden gebruikt bij patiënten die antiaritmica uit klasse Ia (bijv. kinidine, procaïnamide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol), QT-verlengende geneesmiddelen met bekende aritmogene eigenschappen, hartslagverlagende calciumkanaalblokkers (zoals verapamil of diltiazem) of andere stoffen die de hartslag kunnen verlagen (bijv. ivabradine of digoxine) krijgen, vanwege de mogelijk additieve effecten op de hartslag (zie rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van deze

geneesmiddelen met siponimod. Gelijktijdig gebruik van deze stoffen tijdens de start van de behandeling kan gepaard gaan met ernstige bradycardie en hartblok. Vanwege het potentieel additieve effect op de hartslag, mag behandeling met siponimod over het algemeen niet worden gestart bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met deze stoffen (zie rubriek 4.4). Als behandeling met siponimod wordt overwogen, dient advies van een cardioloog te worden gezocht betreffende het overschakelen op een geneesmiddel dat de hartslag niet verlaagt of het bepalen van een geschikte monitoring bij de start van de behandeling.

Bètablokkers

Voorzichtigheid is geboden wanneer siponimod wordt gestart bij patiënten die bètablokkers krijgen vanwege de additieve effecten op het verlagen van de hartslag (zie rubriek 4.4). De behandeling met bètablokkers kan worden gestart bij patiënten die een stabiele dosis siponimod krijgen.

Het negatieve chronotrope effect van de gelijktijdige toediening van siponimod en propranolol werd beoordeeld in een specifieke farmacodynamische/veiligheidsstudie. De toevoeging van propranolol bovenop de farmacokinetische/farmacodynamische steady-state van siponimod had minder uitgesproken negatieve chronotrope effecten (minder dan additief) in vergelijking met de toevoeging van siponimod bovenop de farmacokinetische/farmacodynamische steady-state van propranolol (additief effect op hartslag).

Vaccinatie

Het gebruik van levend verzwakte vaccins kan een risico op infectie opleveren en dient daarom vermeden te worden tijdens de behandeling met siponimod en gedurende 4 weken na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Tijdens en tot 4 weken na behandeling met siponimod kunnen vaccinaties minder effectief zijn. De werkzaamheid van een vaccinatie wordt niet verstoord wanneer de behandeling met siponimod 1 week voorafgaand tot 4 weken na de vaccinatie wordt onderbroken. In een specifieke fase I-studie bij gezonde vrijwilligers is gelijktijdige behandeling met siponimod en griepvaccins of een kortere behandelingspauze van 10 dagen voorafgaand tot 14 dagen na de vaccinatie onderzocht. Dit toonde lagere responspercentages (ongeveer 15% tot 30% lager) in vergelijking met placebo, terwijl de werkzaamheid van een PPV 23-vaccinatie niet werd verstoord door gelijktijdige behandeling met siponimod (zie rubriek 4.4).

Potentieel van andere geneesmiddelen om de farmacokinetiek van siponimod te beïnvloeden

Cytochroom P450 (CYP2C9) is het belangrijkste metaboliserende enzym van siponimod, verantwoordelijk voor 79,5% van het metabolisme bij normale metaboliseerders met het CYP2C9*1*1-genotype. De resterende eliminatie van siponimod wordt toegeschreven aan verschillende andere cytochromen, die elk verantwoordelijk zijn voor een klein deel van de eliminatie.

*CYP2C9-remmers*
Gelijktijdig gebruik van siponimod en geneesmiddelen die matige of sterke CYP2C9-remming veroorzaken wordt niet aanbevolen omdat een respectievelijk 2- en 4-voudige, klinisch relevante toename van de blootstelling aan siponimod wordt verwacht.

De gelijktijdige toediening van 200 mg fluconazol (gecombineerde matige CYP2C9/CYP3A4-remmer) per dag in steady-state en een eenmalige dosis van 4 mg siponimod bij gezonde vrijwilligers met een CYP2C9*1*1-genotype leidde tot een 2-voudige toename in het oppervlak onder de curve (*area under the curve*, AUC) van siponimod. Op basis van een beoordeling van de kans op interactie (door middel van fysiologisch gebaseerde farmacokinetische modellering), wordt een maximaal 2,2-voudige toename van de AUC voorspeld bij elk type matige CYP2C9-remmer, afhankelijk van het CYP2C9-genotype.

*CYP2C9- en CYP3A4-inductoren*
Siponimod kan gecombineerd worden met de meeste typen CYP2C9- en CYP3A4-inductoren. Echter, vanwege een verwachte afname in de blootstelling van siponimod dienen de keuze en het mogelijke voordeel van de behandeling overwogen te worden wanneer siponimod wordt gecombineerd:

- met gecombineerde krachtige CYP3A4-/matige CYP2C9-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine) bij alle patiënten, onafhankelijk van het genotype. Gelijktijdige toediening van 2 mg siponimod en 600 mg rifampicine verlaagde de $AUC_{tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van siponimod met respectievelijk 57% en 45% bij proefpersonen met CYP2C9*1*1.
- met matige CYP3A4-inductoren (bijv. efavirenz, modafinil) bij patiënten met een CYP2C9*1*3- of *2*3-genotype. De meest uitgesproken afname in de blootstelling aan siponimod met 35% ($AUC_{tau,ss}$) en 39% ($C_{max,ss}$) wordt voorspeld na gelijktijdige toediening van 1 mg siponimod per dag en 600 mg efavirenz per dag bij patiënten met het CYP2C9*1*3-genotype in vergelijking met patiënten met het CYP2C9*1*1-genotype die hun aanbevolen dosis van 2 mg siponimod krijgen zonder gelijktijdige medicatie. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor siponimod in combinatie met matige CYP3A4-inductoren.

Orale anticonceptiva

De gelijktijdige toediening van siponimod toonde geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van het gecombineerde orale anticonceptivum (ethinylestradiol en levonorgestrel). De werkzaamheid van het onderzochte orale anticonceptivum bleef daarom behouden tijdens de behandeling met siponimod.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met orale anticonceptiva die andere progestagenen bevatten. Er wordt echter geen effect van siponimod op de werkzaamheid van orale anticonceptiva verwacht.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor vrouwen

Siponimod is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3). Daarom moet vóór aanvang van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden een negatief zwangerschapstestresultaat beschikbaar zijn en moeten ze voorgelicht worden over het ernstige risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste tien dagen na de laatste dosis van siponimod (zie rubriek 4.4)

Specifieke maatregelen zijn ook opgenomen in het Artseninformatiepakket. Deze maatregelen moeten worden toegepast voordat siponimod wordt voorgeschreven aan vrouwelijke patiënten en tijdens de behandeling.

Wanneer de behandeling met siponimod wordt gestaakt voor het plannen van een zwangerschap, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid op terugkeer van de ziekteactiviteit (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van siponimod bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft door siponimod geïnduceerde embryotoxiciteit en foetotoxiciteit aangetoond bij ratten en konijnen, en teratogeniciteit bij ratten, waaronder embryo-foetale sterfte en misvormingen van het skelet of de ingewanden bij blootstellingen vergelijkbaar met menselijke blootstelling bij de dagelijkse dosis van 2 mg (zie rubriek 5.3). Bovendien bleek uit klinische ervaring met een andere S1P-receptormodulator een 2-voudig hoger risico op grote congenitale misvormingen bij toediening gedurende de zwangerschap vergeleken met het percentage dat werd waargenomen bij de algemene bevolking.

Siponimod is dan ook gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Siponimod dient minstens 10 dagen voor het plannen van een zwangerschap te worden gestopt (zie rubriek 4.4). Indien een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling, moet siponimod worden gestaakt. Medisch advies dient te worden gegeven met betrekking tot het risico van schadelijke effecten voor de foetus geassocieerd met de behandeling en echografieën dienen te worden uitgevoerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of siponimod of de belangrijkste metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Siponimod en de metabolieten ervan worden uitgescheiden in de melk van ratten. Siponimod mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van siponimod op de menselijke vruchtbaarheid is niet beoordeeld. Siponimod had geen effect op de voortplantingsorganen in mannelijke ratten en apen of op vruchtbaarheidsparameters bij ratten.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Siponimod heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Incidenteel kan echter duizeligheid optreden wanneer een behandeling met siponimod wordt gestart. Daarom mogen patiënten geen voertuig besturen of machines bedienen tijdens de eerste dag van de behandeling met siponimod (zie rubriek 4.4).

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van siponimod is gebaseerd op gegevens uit het kernonderdeel van de klinische studie. De meest voorkomende bijwerkingen die in het kernonderdeel van studie A2304 werden vastgesteld, waren hoofdpijn (15%) en hypertensie (12,6%). De veiligheidsgerelateerde informatie uit het verlengde deel van de langetermijnstudie A2304 was consistent met die waargenomen in het kernonderdeel.

Tabellarische lijst van bijwerkingen

Binnen elk(e) systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst. Daarnaast is de overeenkomende frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 2 Tabellarische lijst van bijwerkingen**

| | |
|---|---|
| **Infecties en parasitaire aandoeningen** | |
| Vaak | Herpes zoster |
| Zelden | Progressieve multifocale leuko-encefalopathie |
| Niet bekend | Cryptokokkenhersenvliesontsteking |
| **Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)** | |
| Vaak | Naevus naevocellularis<br>Basaalcelcarcinoom |
| Soms | Plaveiselcelcarcinoom<br>Maligne melanoom |
| **Bloed- en lymfestelselaandoeningen** | |
| Vaak | Lymfopenie |
| **Immuunsysteemaandoeningen** | |
| Zelden | Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom (*Immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) |
| Niet bekend | Overgevoeligheidsreacties, waaronder huiduitslag, urticaria en angio-oedeem |
| **Zenuwstelselaandoeningen** | |
| Zeer vaak | Hoofdpijn |
| Vaak | Duizeligheid<br>Convulsie<br>Tremor |
| **Oogaandoeningen** | |
| Vaak | Macula-oedeem |
| **Hartaandoeningen** | |
| Vaak | Bradycardie<br>Atrioventriculair blok (eerste- en tweedegraads) |
| **Bloedvataandoeningen** | |
| Zeer vaak | Hypertensie |
| **Maagdarmstelselaandoeningen** | |
| Vaak | Misselijkheid<br>Diarree |
| **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen** | |
| Vaak | Pijn in extremiteit |
| **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** | |
| Vaak | Perifeer oedeem<br>Asthenie |
| **Onderzoeken** | |

| | |
|---|---|
| Zeer vaak | Leverfunctietest verhoogd |
| Vaak | Longfunctietest verlaagd |

Beschrijving van een selectie van de bijwerkingen

*Infecties*
In de klinische fase III-studie bij SPMS-patiënten was de algehele infectiefrequentie bij patiënten die behandeld werden met siponimod vergelijkbaar met deze bij patiënten die placebo kregen (respectievelijk 49,0% versus 49,1%). Een hogere frequentie van infecties met herpes zoster werd echter gemeld bij het gebruik van siponimod (2,5%) in vergelijking met placebo (0,7%).

Gevallen van meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door VZV zijn op elk moment tijdens de behandeling met siponimod opgetreden. Gevallen van CM zijn ook gemeld voor siponimod (zie rubriek 4.4).

*Macula-oedeem*
Macula-oedeem werd vaker gemeld bij patiënten die siponimod kregen (1,8%) dan bij patiënten die placebo kregen (0,2%). Hoewel het merendeel van de gevallen optrad binnen 3 tot 4 maanden na de start van siponimod, werden ook gevallen gemeld bij patiënten die langer dan 6 maanden werden behandeld met siponimod (zie rubriek 4.4). Enkele patiënten kregen last van een wazig zicht of verminderde gezichtsscherpte, maar anderen waren asymptomatisch en gediagnosticeerd bij routinematig oogheelkundig onderzoek. In het algemeen verbeterde of verdween het macula-oedeem spontaan na het staken van de behandeling. Het risico op herhaling na hernieuwde blootstelling is niet onderzocht.

*Bradyaritmie*
Het initiëren van een behandeling met siponimod resulteert in een tijdelijke afname van de hartslag en kan ook gepaard gaan met vertragingen van de atrioventriculaire geleiding (zie rubriek 4.4). Bradycardie werd gemeld bij 6,2% van de patiënten die behandeld werden met siponimod in vergelijking met 3,1% van de patiënten die placebo kregen. AV-blok werd gemeld bij 1,7% van de patiënten die behandeld werden met siponimod in vergelijking met 0,7% van de patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.4).

De maximale afname van de hartslag wordt gezien in de eerste 6 uur na toediening van de dosis.

Een tijdelijke, dosisafhankelijke verlaging van de hartslag werd gezien tijdens de eerste toedieningsfase en stabiliseerde bij doses ≥5 mg. Bradyaritmische voorvallen (AV-blokken en sinuspauzes) werden met een hogere incidentie waargenomen bij de behandeling met siponimod in vergelijking met placebo.

De meeste AV-blokken en sinuspauzes traden op bij doses hoger dan de therapeutische dosis van 2 mg. Een beduidend hogere incidentie werd waargenomen wanneer er niet getitreerd werd dan wanneer er wel sprake was van dosistitratie.

De afname van de hartslag die wordt geïnduceerd door siponimod kan worden tenietgedaan door toediening van atropine of isoprenaline.

*Leverfunctietesten*
Verhoogde leverenzymen (voornamelijk ALAT-verhoging) zijn gemeld bij MS-patiënten die met siponimod werden behandeld. In de fase III-studie bij SPMS-patiënten werden verhogingen van de leverfunctietesten vaker gezien bij patiënten die siponimod gebruikten (11,3%) dan bij patiënten die placebo kregen (3,1%). Dit is vooral te wijten aan verhogingen van levertransaminasen (ALAT/ASAT) en gammaglutamyltransferase (GGT). Het merendeel van de verhogingen trad op binnen 6 maanden na de start van de behandeling. ALAT-waarden keerden terug naar normaalwaarden binnen ongeveer 1 maand na het staken van siponimod (zie rubriek 4.4).

*Bloeddruk*
In de klinische fase III-studie met SPMS werd hypertensie vaker gemeld bij patiënten die siponimod kregen (12,6%) dan bij patiënten die placebo kregen (9,0%). De behandeling met siponimod leidde tot een stijging van de systolische en diastolische bloeddruk. Deze stijging begon snel na de start van de behandeling en het maximale effect werd bereikt na ongeveer 6 maanden behandeling (systolisch 3 mmHg, diastolisch 1,2 mmHg) en bleef hierna stabiel. Het effect hield aan bij voortgezette behandeling.

*Convulsies*
In de klinische fase III-studie bij SPMS-patiënten werden convulsies gemeld bij 1,7% van de patiënten die behandeld werden met siponimod in vergelijking met 0,4% van de patiënten die placebo kregen.

*Effecten op het ademhalingsstelsel*
Kleine verlagingen in de waarden van het geforceerd expiratoir volume binnen 1 seconde ($FEV_1$) en in de diffusiecapaciteit van de longen voor koolstofmonoxide (DLCO) werden waargenomen bij de behandeling met siponimod. In de klinische fase III-studie bij SPMS-patiënten waren op maand 3 en 6 van de behandeling de gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline in $FEV_1$ in de siponimod-groep -0,1 l op elk tijdstip, ten opzichte van geen verandering in de placebogroep. Deze observaties waren iets hoger (ongeveer 0,15 l gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in $FEV_1$) bij patiënten met ademhalingsstoornissen zoals chronisch obstructieve longziekte (COPD) of astma die werden behandeld met siponimod. Bij chronische behandeling veroorzaakte deze verlaging geen klinisch significante bijwerkingen en was deze niet gerelateerd aan een toename van het aantal meldingen van hoesten of dyspneu (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

**België**
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

## 4.9 Overdosering

Bij gezonde proefpersonen werd de eenmalige maximaal verdraagbare dosis vastgesteld op 25 mg op basis van het optreden van symptomatische bradycardie na toediening van eenmalige doses van 75 mg. Een paar proefpersonen kreeg onbedoeld doses tot 200 mg per dag gedurende 3 tot 4 dagen en kregen asymptomatische lichte tot matige voorbijgaande verhogingen van de leverfunctietesten.

Eén patiënt (met een voorgeschiedenis van depressie) die 84 mg siponimod gebruikte, kreeg een lichte verhoging van de levertransaminasen.

Als overdosering voorkomt bij een eerste blootstelling aan siponimod of optreedt tijdens de dosistitratiefase van siponimod, is het belangrijk om te controleren op klachten en verschijnselen van bradycardie. Dit kan betekenen dat monitoring gedurende de nacht moet plaatsvinden. Regelmatige metingen van de hartslag en bloeddruk zijn vereist en er dienen elektrocardiogrammen uitgevoerd te worden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Er is geen specifiek tegengif tegen siponimod beschikbaar. Dialyse noch plasmaferese zouden resulteren in een betekenisvolle verwijdering van siponimod uit het lichaam.

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, sfingosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulatoren, ATC-code: L04AE03

Werkingsmechanisme

Siponimod is een S1P-receptormodulator. Siponimod bindt selectief aan twee van de vijf G-eiwitgekoppelde receptoren (GPCR's) van S1P, namelijk S1P1 en S1P5. Door te fungeren als een functionele antagonist op de S1P1-receptoren op lymfocyten, zorgt siponimod ervoor dat lymfocyten niet meer uit de lymfeknopen kunnen treden. Dit vermindert de hercirculatie van T-cellen naar het centraal zenuwstelsel om centrale ontsteking te beperken.

Farmacodynamische effecten

*Afname van de lymfocyten in het perifere bloed*
Siponimod induceert een dosisafhankelijke verlaging van het aantal lymfocyten in het perifere bloed binnen 6 uur na de eerste dosis. Dit is het gevolg van de reversibele isolatie van lymfocyten in het lymfeweefsel.

Bij een continue dagelijkse dosering blijft het aantal lymfocyten afnemen, waarbij een nadir mediaan (90%-betrouwbaarheidsinterval [BI]) van ongeveer 0,560 (0,271-1,08) lymfocyten/nl wordt bereikt bij een doorsnee niet-Japanse SPMS-patiënt met genotype CYP2C9*1*1 of -*1*2. Dit komt overeen met een daling van 20-30% ten opzichte van de baselinewaarde. Lage lymfocytenaantallen blijven gehandhaafd bij dagelijkse dosering.

Bij het merendeel van de SPMS-patiënten (90%) keert het lymfocytenaantal terug naar het normale bereik binnen 10 dagen na het stoppen van de behandeling. Na het stoppen van de behandeling met siponimod kunnen residuele verlagende effecten op het perifere lymfocytenaantal aanhouden tot 3-4 weken na de laatste dosis.

*Hartslag en -ritme*
Siponimod veroorzaakt een tijdelijke hartslagdaling en vertragingen in de atrioventriculaire geleiding bij de start van de behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.8). Dit is mechanistisch gerelateerd aan de activering van G-eiwitgekoppelde inwaarts rectificerende kalium (GIRK)-kanalen via S1P1-receptorstimulatie, dat leidt tot cellulaire hyperpolarisatie en verminderde prikkelbaarheid. Vanwege het functionele antagonisme op de S1P1-receptoren, zorgt de initiële titratie van siponimod voor desensibilisatie van de GIRK-kanalen, totdat de onderhoudsdosis is bereikt.

*Potentieel om het QT-interval te verlengen*
De effecten van therapeutische (2 mg) en supratherapeutische (10 mg) doses siponimod op de cardiale repolarisatie werden onderzocht in een grondige QT-studie. De resultaten toonden geen aritmogeen potentieel in verband met QT-verlenging met siponimod. Siponimod verhoogde het placebo-gecorrigeerd baseline-aangepast gemiddelde QTcF (ΔΔQTcF) met meer dan 5 ms. Een maximaal gemiddeld effect van respectievelijk 7,8 ms (2 mg) en 7,2 ms (10 mg) werd gezien 3 uur na toediening van de dosis. De bovengrens van het eenzijdige 95%-BI voor de ΔΔQTcF op alle tijdstippen bleef onder 10 ms. Categorische analyse vertoonde geen tijdens de behandeling optredende QTc-waarden hoger dan 480 ms, geen QTc-verhogingen ten opzichte van baseline van meer dan 60 ms en geen gecorrigeerde of ongecorrigeerde QT/QTc-waarde die hoger was dan 500 ms.

*Longfunctie*
Behandeling met eenmalige of meervoudige doses siponimod gedurende 28 dagen wordt niet in verband gebracht met een klinisch relevante verhoging van de luchtwegweerstand, gemeten als geforceerd expiratoir volume binnen 1 seconde ($FEV_1$) en geforceerde expiratoire luchtstroom (FEF) tijdens uitademing van 25 tot 75% van de geforceerde vitale longcapaciteit ($FEF_{25-75\%}$). Bij een niet-therapeutische eenmalige doses (> 10 mg) werd een kleine trend tot verlaging van $FEV_1$ waargenomen. Meervoudige doses siponimod werden in verband gebracht met lichte tot matige veranderingen in de $FEV_1$ en $FEF_{25-75\%}$. Deze waren echter onafhankelijk van de dosis en het tijdstip op de dag en werden niet in verband gebracht met klinische verschijnselen van verhoogde luchtwegweerstand.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van siponimod is onderzocht in een fase III-studie waarin eenmaal daagse doses van 2 mg werden beoordeeld bij SPMS-patiënten.

*Studie A2304 (EXPAND) in SPMS*
Het kernonderdeel van studie A2304 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, event- en follow-upduur-gedreven fase III-studie bij SPMS-patiënten. Deze patiënten hadden gedocumenteerd bewijs van progressie in de voorafgaande 2 jaar in afwezigheid van of onafhankelijk van exacerbaties, geen bewijs van een exacerbatie in de 3 maanden voorafgaand aan inclusie en een '*expanded disability status scale*' (EDSS)-score van 3,0 tot 6,5 bij de deelname aan de studie. De mediane EDSS was 6,0 bij aanvang. Patiënten ouder dan 61 jaar werden niet geïncludeerd. Met betrekking tot ziekteactiviteit kunnen kenmerken die karakteristiek zijn voor ontstekingsactiviteit in SPMS, exacerbatie of beeldvorming zijn (d.w.z. Gd-aankleurende T1-laesies of actieve [nieuwe of vergrote] T2-laesies).

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om ofwel 2 mg siponimod eenmaal daags of placebo te krijgen. Klinische beoordelingen werden uitgevoerd bij screening, om de 3 maanden en ten tijde van een exacerbatie. MRI-beoordelingen werden uitgevoerd bij screening en om de 12 maanden.

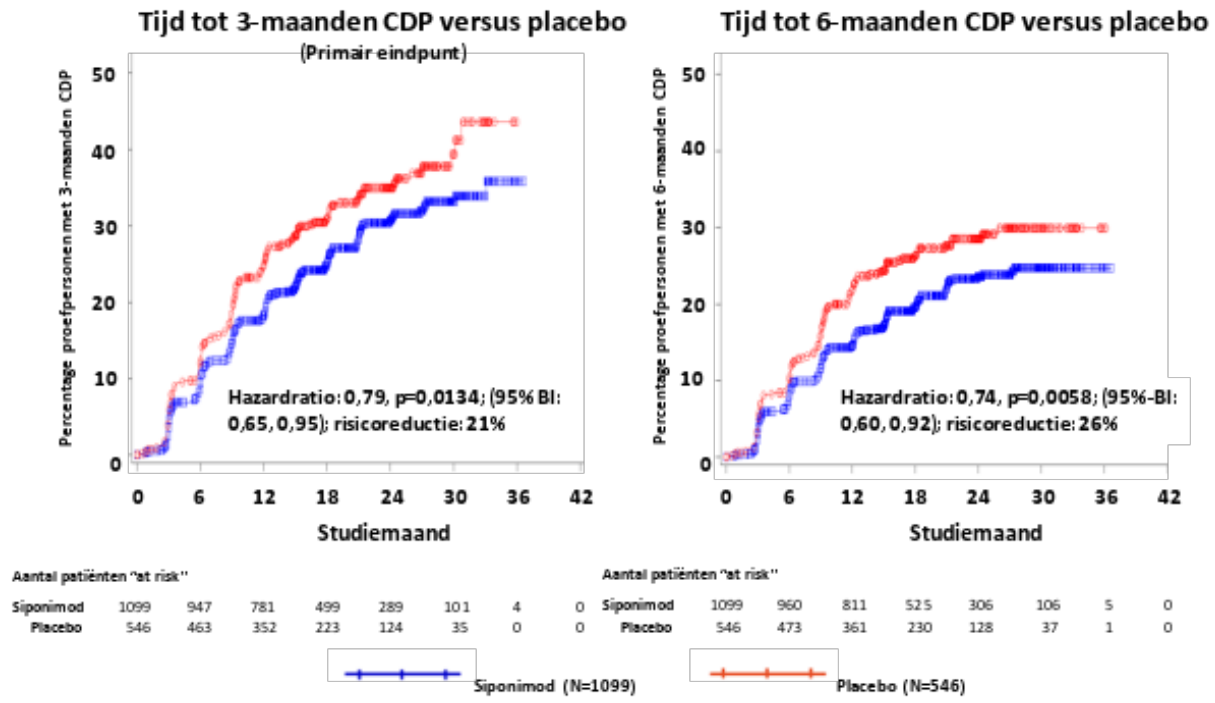
Het primaire eindpunt van de studie was de tijd tot 3-maanden-bevestigde invaliditeitsprogressie (CDP; *confirmed disability progression*). De invaliditeitsprogressie was bepaald als een toename van ten minste 1 punt op de EDSS ten opzichte van baseline, aanhoudend over 3 maanden. Bij patiënten met een EDSS-baseline van 5,5 of meer werd een toename van 0,5 punt over 3 maanden aangehouden. Belangrijkste secundaire eindpunten waren de tijd tot een 3-maanden-bevestigde verergering van ten minste 20% ten opzichte van baseline in de wandelsnelheidstest (T25W; *'timed 25-foot-walking test'*) en verandering in T2-laesievolume ten opzichte van baseline. Aanvullende secundaire eindpunten waren onder meer de tijd tot 6-maanden CDP, procentuele verandering in hersenvolume en metingen van ontstekingsactiviteit (*annualised relapse rate*, MRI-laesies). Verandering in de cognitieve verwerkingssnelheid op de '*Symbol Digit Modality Test*'-score (SDMT) was een exploratief eindpunt.

De studieduur was variabel voor individuele patiënten (mediane studieduur was 21 maanden, bereik: 1 dag tot 37 maanden).

In de studie werden 1.651 patiënten gerandomiseerd naar 2 mg siponimod (N=1.105) of placebo (N=546); 82% van de patiënten die behandeld werden met siponimod en 78% van de patiënten die behandeld werden met placebo voltooiden de studie. De mediane leeftijd was 49 jaar, de mediane ziekteduur was 16 jaar en de mediane EDSS-score was 6,0 op baseline. Van de patiënten had 64% geen exacerbatie in de 2 jaar voorafgaand aan deelname aan de studie en had 76% geen met gadolinium (Gd)-aankleurende laesies op hun MRI-scan op baseline. Van de patiënten was 78% eerder behandeld met een behandeling voor hun MS.

De tijd tot het optreden van 3- en 6-maanden CDP was significant vertraagd bij patiënten behandeld met siponimod. De reductie van het risico op 3-maanden CDP was 21% in vergelijking met placebo (hazardratio [HR] 0,79, p=0,0134) en de reductie van het risico op 6-maanden CDP was 26% in vergelijking met placebo (HR 0,74, p=0,0058).

**Figuur 1 Patiënten met 3- en 6-maanden CDP op basis van EDSS-Kaplan-Meiercurves (*full analysis set*, studie A2304)**




**Tabel 3 Klinische en MRI-resultaten van studie A2304**

| Eindpunten | A2304 (EXPAND) | |
|---|---|---|
| | **Siponimod 2 mg (n=1.099)** | **Placebo (n=546)** |
| **Klinische eindpunten** | | |
| **Primair eindpunt:** Proportie patiënten met 3-maanden CDP (primair eindpunt) | 26,3% | 31,7% |
| Risicoreductie[1] | 21% (p=0,0134) | |
| Proportie patiënten met 3-maanden bevestigde verergering van 20% in de T25W | 39,7% | 41,4% |
| Risicoreductie[1] | 6% (p=0,4398) | |
| Proportie patiënten met 6-maanden CDP | 19,9% | 25,5% |
| Risicoreductie[1] | 26% *[(p=0,0058)]*[6] | |
| *Annualised relapse rate* (ARR) | 0,071 | 0,152 |
| Ratioreductie[2] | 55% *[(p<0,0001)]*[6] | |
| **MRI-eindpunten** | | |
| Verandering ten opzichte van baseline in T2-laesievolume ($mm^3$)[3] | +184 $mm^3$ | +879 $mm^3$ |
| Verschil in verandering van T2-laesievolume | -695 $mm^3$ (p<0,0001)[7] | |
| Percentage verandering van hersenvolume ten opzichte van baseline (95%-BI)[3] | -0,497% | -0,649% |
| Verschil in percentage verandering van hersenvolume | 0,152% *[(p=0,0002)]*[6] | |
| Gemiddelde cumulatieve aantal Gd-aankleurende T1-gewogen laesies (95%-BI)[4] | 0,081 | 0,596 |
| Ratioreductie | 86% *[(p<0,0001)]*[6] | |
| Proportie patiënten met verslechtering van 4 punten in de '*Symbol Digit Modality Test'*[5] | 16,0% | 20,9% |
| Risicoreductie[1] | 25% *[(p=0,0163)]*[6] | |

1 Op basis van Cox-modellering voor tijd tot progressie
2 Op basis van een model voor terugkerende voorvallen
3 Gemiddelde over maand 12 en maand 24
4 Tot maand 24
5 Bevestigd na 6 maanden
6 *[Nominale p-waarde voor eindpunten die niet zijn opgenomen in de hiërarchische test en niet zijn aangepast voor multipliciteit]*
7 Niet-bevestigende p-waarde; hiërarchische testprocedure beëindigd voordat het eindpunt werd bereikt
CDP = bevestigde invaliditeitsprogressie (*confirmed disability progression*)

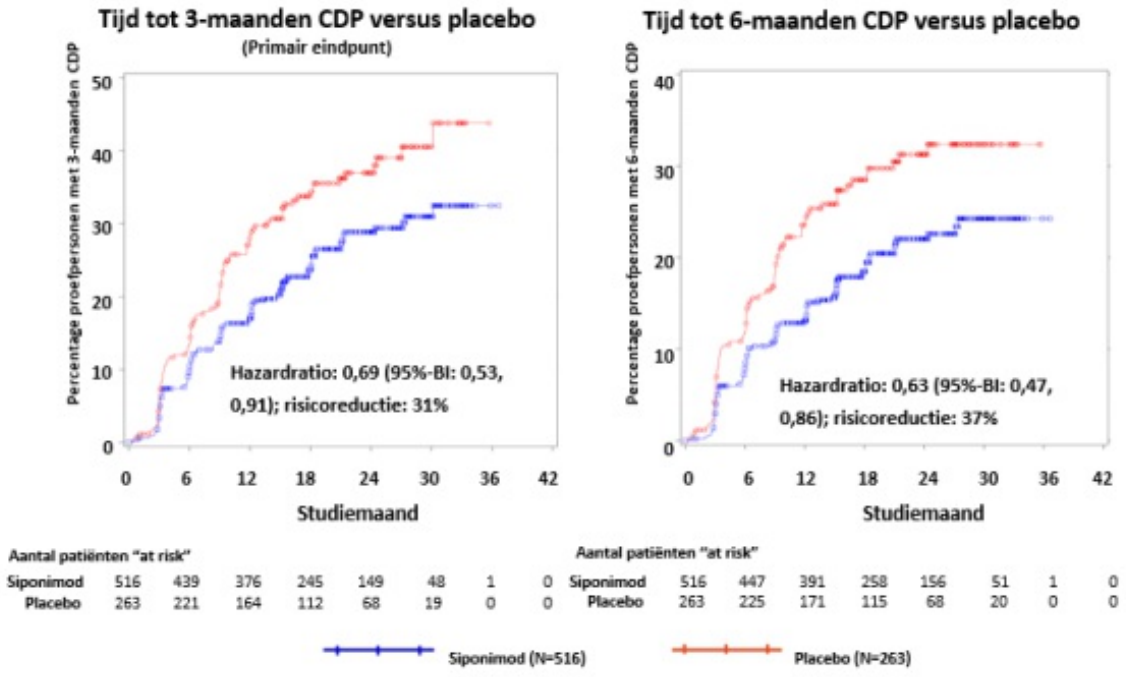
Resultaten uit het onderzoek toonden een variabele, maar consistente risicoreductie in de tijd tot 3- en 6-maanden CDP bij patiënten behandeld met siponimod, ten opzichte van placebo, in subgroepen die gedefinieerd waren volgens geslacht, leeftijd, exacerbatieactiviteit voor de studie, ziekteactiviteit op MRI op baseline, ziekteduur en invaliditeitsniveaus op baseline.

In de subgroep van patiënten (n=779) met actieve ziekte (gedefinieerd als patiënten met exacerbatie in de 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek en/of aanwezigheid van Gd-aankleurende T1-laesies op baseline) waren de kenmerken op baseline vergelijkbaar met de totale populatie. Mediane leeftijd was 47 jaar, mediane ziekteduur was 15 jaar en mediane EDSS-score op baseline was 6.0.

De tijd tot het optreden van 3-maanden en 6-maanden CDP was significant vertraagd bij met siponimod behandelde patiënten met actieve ziekte, met 31% vergeleken met placebo (hazardratio [HR] 0,69; 95%-BI: 0,53 , 0,91) en met 37% in vergelijking met placebo (HR 0,63; 95%-BI: 0,47 , 0,86), respectievelijk. De ARR (vastgestelde exacerbaties) was verminderd met 46% (ARR-ratio 0,54; 95%-BI: 0,39 , 0,77) in vergelijking met placebo. De relatieve ratioreductie van het cumulatief aantal Gd-aankleurende T1-gewogen laesies over 24 maanden was 85% (risicoratio 0,155; 95%-BI: 0,104 , 0,231) in vergelijking met placebo. Het verschil in verandering in T2-laesievolume en in percentage van verandering in hersenvolume

(gemiddelde over maanden 12 en 24) in vergelijking met placebo waren -1.163 $mm^3$ (95%-BI: -1.484, -843 $mm^3$) en 0,141% (95%-BI: 0,020 , 0,261%), respectievelijk.

**Figuur 2 Patiënten met 3- en 6-maanden CDP op basis van EDSS-Kaplan-Meiercurves – Subgroep met actieve SPMS (*full analysis set*, studie A2304)**




In de subgroep van patiënten (n = 827) zonder klachten en verschijnselen van ziekteactiviteit (gedefinieerd als patiënten zonder exacerbatie in de 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek en zonder aanwezigheid van Gd-aankleurende T1-laesies op baseline), effecten op 3-maanden en 6-maanden CDP waren klein (risicoreducties waren respectievelijk 7% en 13%).

Uit een post-hocanalyse van studie A2304 (EXPAND) bleek dat siponimod de progressie naar EDSS ≥7,0 vertraagde (aangehouden tot het einde van het onderzoek, d.w.z. de tijd tot rolstoelgebruiker), resulterend in een risicoreductie van 38% (HR uit Cox-model 0,62; 95%-BI: 0,41, 0,92). De Kaplan-Meier-schatting van het percentage patiënten dat progressie naar EDSS ≥7,0 had in maand 24 was 6,97% in de siponimod-groep en 8,72% in de placebogroep. In de subgroep van patiënten met actieve SPMS was de risicoreductie 51% (HR 0,49; 95%-BI: 0,27; 0,90) en de Kaplan-Meier-schattingen op maand 24 waren 6,51% in de siponimod-groep en 8,69% in de placebogroep. Deze resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat ze verkennend van aard waren.

Na het kernonderdeel ("core part" (CP)) van studie A2304 volgde een enkelarmig, open-label verlengingsonderdeel ("extension part" (EP)). Het doel van het EP was verkennend van aard en bedoeld om de werkzaamheid en veiligheid van siponimod op de lange termijn te evalueren voor een aanvullende behandeling van maximaal 7 jaar. Van het totale aantal gerandomiseerde patiënten, nam 68% (n=1 120) deel en voltooide 29% (n=485) het EP van studie A2304. De Kaplan-Meier-schatting van het percentage patiënten met 6-maanden CDP op maand 108 was 64,7% in de continue siponimod-groep en 68,4% in de groep patiënten die na het CP overstapten van placebo naar siponimod. De Kaplan-Meier-schatting van het percentage patiënten met 6-maanden CDP op maand 108 bij patiënten met actieve SPMS was 62,9% in de continue siponimod-groep en 68,1% in de groep patiënten die na het CP van placebo naar siponimod overstapten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Mayzent in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De tijd ($T_{max}$) tot het bereiken van maximale plasmaconcentraties ($C_{max}$) na meervoudige orale toediening van siponimod is ongeveer 4 uur (bereik: 2 tot 12 uur). De absorptie van siponimod is aanzienlijk (≥ 70%, op basis van de hoeveelheid radioactiviteit die in de urine wordt uitgescheiden en de hoeveelheid metabolieten in de feces geëxtrapoleerd tot oneindig). De absolute orale biologische beschikbaarheid van siponimod is ongeveer 84%. Voor siponimod 2 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen werd een gemiddelde $C_{max}$ van 30,4 ng/ml en een gemiddelde $AUC_{tau}$ van 558 u*ng/ml gezien op dag 10. Steady-stade werd bereikt na ongeveer 6 dagen na een meervoudige eenmaal daagse toediening van siponimod.

Ondanks een vertraging in $T_{max}$ tot 8 uur na een eenmalige dosis, had voedselinname geen effect op de systemische blootstelling aan siponimod ($C_{max}$ en AUC). Siponimod kan daarom worden ingenomen zonder rekening te houden met maaltijden (zie rubriek 4.2).

Distributie

Siponimod wordt verdeeld over lichaamsweefsel met een matig gemiddeld distributievolume van 124 liter. De siponimod-fractie die in humaan plasma wordt gevonden is 68%. Siponimod passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. De eiwitbinding van siponimod is > 99,9% bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis.

Biotransformatie

Siponimod wordt aanzienlijk gemetaboliseerd, voornamelijk door polymorf CYP2C9 (79,5% bij normale metaboliseerders met CYP2C9*1*1-genotype); de totale bijdrage aan de eliminatie van siponimod hangt af van het genotype en de enzymactiviteit. De resterende eliminatie van siponimod wordt toegeschreven aan verschillende andere cytochromen, waaronder CYP3A4 (6,4%), die als van gering belang worden beschouwd bij alle CYP2C9-genotypen.

De farmacologische activiteit van de belangrijkste metabolieten M3 en M17 dragen naar verwachting niet bij aan het klinische effect en de veiligheid van siponimod bij de mens.

Uit *in-vitro*-onderzoeken bleek dat siponimod en zijn belangrijkste systemische metabolieten, M3 en M17, geen klinisch relevant potentieel voor geneesmiddelinteractie vertoonden in de therapeutische dosis van 2 mg eenmaal daags voor alle onderzochte CYP-enzymen en -transporteiwitten en dat er geen klinisch onderzoek nodig is.

Eliminatie

Bij MS-patiënten werd een schijnbare systemische klaring (CL/F) geschat van 3,11 l/u. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van siponimod is ongeveer 30 uur.

Siponimod wordt met name geëlimineerd uit de systemische circulatie door de metabolisatie en de daaropvolgende excretie in gal/feces. Onveranderde siponimod werd niet waargenomen in urine.

Geneesmiddelinteractie

De impact van matige CYP2C9-remmers op de blootstelling aan siponimod is bekeken en voor alle CYP2C9-genotypen wordt een tot 2- en 1,6-voudige verhoging van respectievelijk de AUC en $C_{max}$ voorspeld bij de onderhoudsdosis. Voorspellingen van geneesmiddelinteracties voor sterke CYP2C9-remmers resulteerden in een ongeveer 4-voudige toename van de blootstelling in vergelijking met CYP2C9*1*1. Het gelijktijdig gebruik van matige of sterke CYP2C9-remmers wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

De gelijktijdige toediening van claritromycine (sterke CYP3A4-remmer) 500 mg per dag in steady-state en een eenmalige dosis van siponimod 0,25 mg bij gezonde vrijwilligers met het CYP2C9*1*3-genotype leidde tot een 1,09-voudige toename van de AUC van siponimod die niet klinisch relevant was.

Lineariteit

De siponimodconcentratie neemt schijnbaar dosisproportioneel toe na meervoudige eenmaal daagse doses van 0,3 mg tot 20 mg siponimod.

De steady-stateplasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 6 dagen eenmaal daagse toediening en steady-statewaarden zijn ongeveer 2 tot 3 keer hoger dan na de begindosis. Er wordt een titratieschema gebruikt om de klinisch therapeutische dosis van 2 mg siponimod na 6 dagen te bereiken. Vervolgens zijn nog 4 dagen toediening nodig om de steady-stateplasmaconcentraties te bereiken.

Karakteristieken bij specifieke groepen of speciale populaties

*CYP2C9-genotype*
Het CYP2C9-genotype beïnvloedt de CL/F van siponimod. Twee farmacokinetische populatieanalyses wijzen erop dat proefpersonen met CYP2C9*1*1 en *1*2 zich gedragen als normale metaboliseerders, proefpersonen met *2*2 en *1*3 als vertraagde metaboliseerders en proefpersonen met *2*3 en *3*3 als sterk vertraagde metaboliseerders. In vergelijking met proefpersonen met CYP2C9*1*1 hebben mensen met de genotypen CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 en *3*3 respectievelijk 20%, 35-38%, 45-48% en 74% lagere CL/F-waarden. De blootstelling aan siponimod is derhalve ongeveer 25%, 61%, 91% en 284% hoger bij proefpersonen met respectievelijk CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 en *3*3, in vergelijking met proefpersonen met *1*1 (zie tabel 4) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Er zijn ook andere minder vaak voorkomende CYP2C9 polymorfismen. De farmacokinetiek van siponimod is bij deze proefpersonen niet onderzocht. Sommige polymorfismen zoals *5, *6, *8 en *11 zijn geassocieerd met een verminderde of een verlies van enzymfunctie. Er wordt geschat dat CYP2C9 *5, *6, *8 en *11 allelen samen ongeveer 10% van de populatie van Afrikaanse oorsprong, 2% van de Latijns-Amerikaanse en <0.4% van de Kaukasische en Aziatische populaties omvat.

**Tabel 4 Het effect van het CYP2C9-genotype op de CL/F van en systemische blootstelling aan siponimod**

| CYP2C9-genotype | Frequentie bij Kaukasische personen | Geschatte CL/F (l/u) | % CL/F bij CYP2C9*1*1 | % toename blootstelling versus CYP2C9*1*1 |
|---|---|---|---|---|
| Normale metaboliseerders | | | | |
| CYP2C9*1*1 | 62-65 | 3,1-3,3 | 100 | - |
| CYP2C9*1*2 | 20-24 | 3,1-3,3 | 99-100 | - |
| Vertraagde metaboliseerders | | | | |
| CYP2C9*2*2 | 1-2 | 2,5-2,6 | 80 | 25 |
| CYP2C9*1*3 | 9-12 | 1,9-2,1 | 62-65 | 61 |
| Sterk vertraagde metaboliseerders | | | | |
| 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 |

*Ouderen*
Resultaten uit farmacokinetisch populatie-onderzoek wijzen erop dat er geen dosisaanpassing nodig is bij oudere patiënten (leeftijd 65 jaar en ouder). Er waren geen patiënten ouder dan 61 jaar geïncludeerd in klinische onderzoeken. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van siponimod bij ouderen (zie rubriek 4.2).

*Geslacht*
Resultaten van farmacokinetisch populatie-onderzoek suggereren dat dosisaanpassing op basis van geslacht niet nodig is.

*Ras/etnische afkomst*
Na een eenmalige dosis waren de farmacokinetische parameters niet anders voor Japanse of Kaukasische gezonde proefpersonen. Dit wijst erop dat er geen invloed is van de etniciteit op de farmacokinetiek van siponimod.

*Nierfunctiestoornis*
Er zijn geen dosisaanpassingen van siponimod nodig bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. De gemiddelde halfwaardetijd en $C_{max}$ (totaal en ongebonden) van siponimod waren vergelijkbaar bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. De totale en ongebonden AUC's waren slechts licht toegenomen (met 23 tot 33%) in vergelijking met gezonde proefpersonen. De effecten van nierfalen of hemodialyse op de farmacokinetiek van siponimod zijn niet onderzocht. Vanwege de hoge plasma-eiwitbinding (> 99,9%) van siponimod wordt niet verwacht dat hemodialyse de totale en ongebonden siponimodconcentratie verandert en er worden geen dosisaanpassingen verwacht op basis van deze overwegingen.

*Leverfunctiestoornis*
Siponimod mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Er zijn geen dosisaanpassingen van siponimod nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Met de bestudeerde eenmalige dosis van 0,25 mg is de farmacokinetische AUC van ongebonden siponimod 15% en 50% hoger bij proefpersonen met een respectievelijk matige en ernstige leverfunctiestoornis ten opzichte van gezonde proefpersonen. De gemiddelde halfwaardetijd van siponimod was onveranderd bij een leverfunctiestoornis.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering met muizen, ratten en apen had siponimod een aanzienlijk effect op het lymfestelsel (lymfopenie, lymfoïde atrofie en verminderde antilichaamsrespons), wat strookt met de primaire farmacologische werking van de stof op S1P1-receptoren (zie rubriek 5.1).

Dosisbeperkende toxiciteiten waren nefrotoxiciteit bij muizen, ontwikkeling van het lichaamsgewicht bij ratten en bijwerkingen in het centraal zenuwstelsel en gastro-intestinale bijwerkingen bij apen. De belangrijkste doelorganen die gevoelig zijn voor toxiciteit bij knaagdieren waren onder meer de longen, de lever, de schildklier, de nieren en de uterus/vagina. Bij apen werden bij afzonderlijke dieren ook effecten op de spieren en huid waargenomen. Deze toxiciteiten ontwikkelden zich bij systemische concentraties van siponimod die meer dan 30 keer zo hoog lagen als de op AUC gebaseerde menselijke blootstelling bij een onderhoudsdosis van 2 mg/dag.

Siponimod had geen fototoxisch potentieel of leidt niet tot afhankelijkheid en was *in vitro* en *in vivo* niet genotoxisch.

Carcinogeniteit

In onderzoeken naar carcinogeniteit induceerde siponimod lymfoom, hemangioom en hemangiosarcoom bij muizen, terwijl bij mannelijke ratten folliculair adenoom en carcinoom van de schildklier werden waargenomen. Deze tumoren werden ofwel gezien als muis-specifiek ofwel als toe te schrijven aan metabole aanpassingen in de lever van de bijzonder gevoelige rattensoort. De relevantie voor mensen is twijfelachtig.

Vruchtbaarheid en reproductietoxiciteit

Tot de hoogst geteste dosis had siponimod geen invloed op de vruchtbaarheid bij mannetjes- en vrouwtjesratten. Dat kwam overeen met een ongeveer 19-voudige veiligheidsmarge gebaseerd op de humane systemische blootstelling (AUC) bij een dagelijkse dosering van 2 mg.

Het is bekend dat de receptor die door siponimod wordt beïnvloed (S1P-receptor), betrokken is bij de vaatvorming tijdens de embryogenese.

In studies naar embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen induceerde siponimod embryotoxische effecten in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier. Bij beide soorten nam de prenatale sterfte toe. Bij ratten werd een grotere hoeveelheid uitwendige misvormingen en misvormingen van het skelet en de ingewanden (zoals gespleten gehemelte en misvormde sleutelbenen, cardiomegalie en oedeem) waargenomen, en bij konijnfoetussen werden voornamelijk variaties in skelet en ingewanden waargenomen.

In de prenatale en postnatale ontwikkelingsstudie met ratten, was sprake van een verhoogd aantal overlijdensgevallen (doodgeboorte of dood voor dag 4 na de geboorte) en misvormde pups (mannelijke pups met urogenitale misvormingen en/of kleinere anogenitale afstand; pups van beide geslachten met oedeem, opgezette zachte schedel of kromme achterpoten).

De blootstellingniveaus (AUC) bij de respectievelijke NOAEL voor embryo-foetale (ratten en konijnen) en pre-/postnatale (ratten) ontwikkeling lagen onder de menselijke systemische blootstelling (AUC) bij een dagelijkse dosis van 2 mg en er is daarom geen sprake van veiligheidsmarges.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten

*Tabletkern*

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Glyceroldibehenaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

*Tabletomhulsel*

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)
Talk
Sojalecithine
Xanthaangom

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten

*Tabletkern*

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Glyceroldibehenaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

*Tabletomhulsel*

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)
Talk
Sojalecithine
Xanthaangom

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

*Tabletkern*

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Glyceroldibehenaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

*Tabletomhulsel*

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)
Talk
Sojalecithine
Xanthaangom

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten

Titratieverpakkingen van 12 filmomhulde tabletten in een blisterverpakking van PA/alu/PVC/alu in etui.
Verpakkingen van 84 of 120 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen van PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen van 28 of 98 filmomhulde tabletten in PA/alu/PVC/alu blisterverpakkingen.

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen van 14, 28 of 98 filmomhulde tabletten in PA/alu/PVC/alu blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

# 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mayzent 0,25 mg filmomhulde tabletten

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

Mayzent 1 mg filmomhulde tabletten

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

Mayzent 2 mg filmomhulde tabletten

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

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 januari 2020
Datum van laatste verlenging: 19 september 2024

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04.06.2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.