SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete
Mayzent 2 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,25 mg siponimoda u obliku siponimod fumaratne kiseline.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 59,1 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata) i 0,092 mg sojinog lecitina.

Mayzent 2 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg siponimoda u obliku siponimod fumaratne kiseline.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 57,3 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata) i 0,092 mg sojinog lecitina.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete
Blijedo-crvena, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s ukošenim rubom, prečnika približno 6,1 mm, s logom kompanije s jedne strane i oznakom „T“ s druge strane.

Mayzent 2 mg filmom obložene tablete
Blijedo žuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s ukošenim rubom, prečnika približno 6,1 mm, s logom kompanije s jedne strane i oznakom „II“ s druge strane

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Mayzent je indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom (SPMS) s aktivnom bolešću potvrđenom relapsima ili nalazima upalne aktivnosti na slikovnim pretragama (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje siponimodom mora započeti i nadgledati ljekar s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Prije početka liječenja bolesnicima se mora genotipizirati CYP2C9 kako bi se odredio njihov CYP2C9 metabolizatorski status (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Kod bolesnika s genotipom CYP2C9*3*3 ne smije se primjenjivati siponimod (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Doziranje

Početak liječenja
Liječenje se mora započeti pakovanjem za titraciju koje traje 5 dana. Liječenje započinje s 0,25 mg jedanput dnevno 1. i 2. dana, nakon čega slijede doze koje se uzimaju jedanput dnevno od

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

0,5 mg 3. dana, 0,75 mg 4. dana i 1,25 mg 5. dana, kako bi se postigla bolesnikova propisana doza održavanja siponimoda počevši od 6. dana (vidjeti Tabelu 1).

Tokom prvih 6 dana od početka liječenja preporučenu dnevnu dozu treba uzimati jedanput na dan ujutro s hranom ili bez nje.

Tabela 1 Režim titracije doze radi postizanja doze održavanja

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

[1] Kod bolesnika s genotipom CYP2C9*2*3 ili *1*3, preporučena doza održavanja je 1 mg (4 x 0,25 mg) i uzima se jedanput na dan (vidjeti gore i dijelove 4.4 i 5.2). Dodatna izloženost od 0,25 mg 5. dana ne ugrožava sigurnost bolesnika.

Održavanje liječenja
Kod bolesnika s genotipom CYP2C9*2*3 ili *1*3 preporučena doza održavanja je 1 mg i uzima se jedanput na dan (četiri tablete od 0,25 mg) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Preporučena doza održavanja siponimoda kod bolesnika sa svim ostalim genotipovima CYP2C9 je 2 mg.

Mayzent se uzima jedanput na dan.

Propuštena(e) doza(e) tokom početka liječenja
Ako se tokom prvih 6 dana liječenja propusti titracijska doza na jedan od tih dana, liječenje je potrebno ponovo započeti s novim pakovanjem za titraciju.

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

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

Posebne populacije
Starije osobe
Siponimod se nije ispitivao kod bolesnika u dobi od 65 godina i više. Klinička ispitivanja su uključivala bolesnike starosti do 61 godine. Siponimod se mora primjenjivati oprezno u starijih osoba zbog nedovoljnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Na osnovu kliničkih farmakoloških ispitivanja, nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Siponimod se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3). Iako nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre, potreban je oprez kod započinjanja liječenja kod tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost siponimoda kod djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Peroralna primjena. Siponimod se uzima s hranom ili bez nje.

Filmom obložene tablete treba progutati cijele s vodom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu, ili na kikiriki, soju ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Sindrom imunodeficijencije.
- Progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili kriptokokni meningitis u anamnezi.
- Aktivne maligne bolesti.
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).
- Bolesnici koji su u prethodnih 6 mjeseci imali infarkt miokarda (IM), nestabilnu anginu pektoris, moždani udar/tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), dekompenzirano zatajenje srca (koje zahtijeva bolničko liječenje), ili zatajenje srca NYHA (New York Heart Association) klase III/IV (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici koji u anamnezi imaju atrioventrikularni (AV) blok drugog stepena Mobitz tipa II, AV blok trećeg stepena, sinoatrijski srčani blok ili sindrom bolesnog sinusa, ako ne nose elektrostimulator srca (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici homozigotni za genotip CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (spori metabolizatori).
- Tokom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Infekcije

Rizik od infekcija
Osnovni je farmakodinamički učinak siponimoda o dozi ovisno smanjenje broja perifernih limfocita na 20-30% početnih vrijednosti. To je uzrokovano reverzibilnom sekvestracijom limfocita u limfoidnim tkivima (vidjeti dio 5.1).

Učinci siponimoda na imuni sistem mogu povećati rizik od infekcija (vidjeti dio 4.8).

Prije početka liječenja treba biti dostupna nedavno napravljena kompletna krvna slika (KKS) (tj. unutar zadnjih 6 mjeseci ili nakon prekida primjene prethodne terapije). Određivanje KKS-a preporučuju se također 3 do 4 mjeseca nakon uvođenja terapije i najmanje jednom godišnje nakon toga te u slučaju pojave znakova infekcije. Ako se utvrdi apsolutni broj limfocita <0,2 x 10^9/l, potrebno je smanjiti dozu na 1 mg, zato što je u kliničkim ispitivanjima doza siponimoda bila smanjena kod bolesnika s apsolutnim brojem limfocita <0,2 x 10^9/l. Ako se utvrdi apsolutni broj limfocita <0,2 x 10^9/l kod bolesnika koji već prima siponimod 1 mg, potrebno je prekinuti terapiju siponimodom dok nivo ne dosegne 0,6 x 10^9/l, kad se može razmotriti ponovni početak primjene siponimoda.

Potrebno je odgoditi početak liječenja kod bolesnika s teškom aktivnom infekcijom dok se ona ne izliječi. Obzirom da rezidualni farmakodinamički učinci, kao što su učinci na snižavanje broja perifernih limfocita, mogu trajati i do 3 do 4 sedmice nakon prekida primjene, potrebno je nastaviti paziti na infekcije tokom tog razdoblja (vidjeti u nastavku dio „Prekid terapije siponimodom“).

Bolesnike je potrebno uputiti da odmah prijave simptome infekcije svom ljekaru. Potrebno je primijeniti učinkovite dijagnostičke i terapijske pristupe kod bolesnika sa simptomima infekcije dok su na terapiji. Ako se kod bolesnika razvije ozbiljna infekcija, potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja siponimodom.

Kod liječenja siponimodom bilo je prijavljenih slučajeva kriptokoknog meningitisa (KM). Bolesnici sa simptomima i znakovima koji ukazuju na KM trebaju odmah biti upućeni na dijagnostičku obradu. Liječenje siponimodom mora se prekinuti dok se ne isključi KM. Ako se dijagnosticira KM, potrebno je započeti odgovarajuće liječenje.

Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) bili su prijavljeni za modulatore S1P receptora, uključujući Siponimod I druge terapije za multiplu sklerozu (vidjeti dio 4.8). Ljekari trebaju paziti na kliničke simptome ili nalaze snimanja magnetskom rezonancom (MR) koji bi mogli ukazivati na PML. Ako se sumnja na PML, potrebno je prekinuti liječenje siponimodom dok se ne isključi PML. Ako se PML potvrdi, liječenje siponimodom treba prekinuti.

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Infekcija virusom herpesa
Slučajevi infekcije virusom herpesa (uključujući slučajeve meningitisa ili meningoencefalitisa izazvane varicella zoster virusima [VZV]) pojavili su se uz siponimod u bilo kojem trenutku liječenja. Ako se pojave meningitis ili meningoencefalitis uzrokovani virusom herpesa, terapiju siponimodom treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje infekcije. Bolesnike bez ljekarski potvrđene varicelle u anamnezi ili bez dokumentacije o punom ciklusu vakcinacije protiv VZV-a potrebno je testirati na antitijela na VZV prije početka uzimanja siponimoda (vidjeti u nastavku dio „Vakcinacija").

Vakcinacije
Preporučuje se cjelokupni ciklus vakcinacije vakcinom za varicellu kod bolesnika negativnih na antitijela prije početka liječenja siponimodom, nakon kojeg se početak liječenja treba odgoditi za 1 mjesec kako bi se omogućio puni učinak vakcinacije (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je izbjegavati primjenu živih atenuiranih vakcina dok bolesnici uzimaju siponimod te 4 sedmice nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.5).

Druge vrste vakcina bi mogle biti manje učinkovite ako se primjenjuju tokom liječenja siponimodom (vidjeti dio 4.5). Preporučuje se prekinuti liječenje 1 sedmicu prije planirane vakcinacije do 4 sedmice nakon . Ako se prekida liječenje siponimodom zbog vakcinacije, potrebno je uzeti u obzir mogući povratak aktivnosti bolesti (vidjeti u nastavku dio „Prekid terapije siponimodom".)

Istovremeno liječenje antineoplastičnim, imunomodulacijskim i imunosupresivnim terapijama
Ako se uz siponimod istovremeno primjenjuje antineoplastična, imunomodulacijska ili imunosupresivna terapija (uključujući kortikosteroide) potreban je oprez zbog rizika od aditivnih učinaka na imuni sistem tokom takve terapije (vidjeti dio 4.5).

Makularni edem

Makularni edem sa ili bez vizuelnih simptoma bio je češće prijavljen uz siponimod (1,8%) nego uz placebo (0,2%) u kliničkom ispitivanju faze III (vidjeti dio 4.8). Većina slučajeva dogodila se u prva 3-4 mjeseca terapije. Zato se preporučuje oftalmološka evaluacija 3-4 mjeseca nakon početka liječenja. Obzirom da su se slučajevi makularnog edema također pojavili tokom dugoročnog liječenja, bolesnici trebaju prijaviti poremećaje vida u bilo kojem trenutku za vrijeme terapije siponimodom, te se preporučuje pregled očne pozadine, uključujući i makulu.

Liječenje siponimodom ne smije započeti kod bolesnika s makularnim edemom dok se ne povuče.

Siponimod se mora s oprezom primjenjivati kod bolesnika koji u anamnezi imaju šećernu bolest, uveitis ili osnovnu/istovremenu bolest mrežnice zbog potencijalnog povećanja rizika od makularnog edema (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se kod tih bolesnika obaviti oftalmološki pregled prije početka terapije, te redovno za vrijeme primanja terapije siponimodom radi otkrivanja makularnog edema.

Nastavak terapije siponimodom kod bolesnika s makularnim edemom nije bio ocjenjivan. Preporučuje se prekid terapije siponimodom ako se kod bolesnika razvije makularni edem. Kod donošenja odluke o ponovnom uvođenju siponimoda nakon povlačenja makularnog edema treba uzeti u obzir potencijalne koristi i rizike za pojedinog bolesnika.

Bradiaritmija

Smanjenje srčane frekvencije
Početak liječenja siponimodom rezultira prolaznim smanjenjem srčane frekvencije (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1), te se stoga na početku liječenja primjenjuje plan titracije do postizanja doze održavanja 6. dana (vidjeti dio 4.2).

Nakon prve titracijske doze smanjenje srčane frekvencije započinje u roku od jedan sat i smanjenje 1. dana doseže maksimum nakon otprilike 3 do 4 sata. Uz nastavak titracije prema većoj dozi, daljnja smanjenja srčane frekvencije uočavaju se u narednim danima, pri čemu se maksimalno smanjenje u odnosu na 1. dan (početak) postiže 5. do 6. dana. Najveće dnevno smanjenje u apsolutnoj satnoj srednjoj srčanoj frekvenciji, nakon uzimanja doze, opaža se 1. dana, pri čemu se puls smanjivao u prosjeku 5 do 6 otkucaja u minuti. Smanjenja srčane frekvencije u narednim danima su manje izražena. Uz kontinuirano doziranje srčana se frekvencija počinje povećavati nakon 6. dana i postiže nivoe kao uz placebo unutar 10 dana nakon početka liječenja.

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Srčane frekvencije ispod 40 otkucaja u minuti rijetko su bile opažene. Bolesnici koji su imali bradikardiju općenito su bili asimptomatski. Nekoliko je bolesnika osjetilo blage do umjerene simptome uključujući omaglicu i bol nesrčanog porijekla u grudnom košu, koji su se povukli u roku od 24 sata bez intervencije (vidjeti dio 4.8). Ako je nužno, učinak smanjenja srčane frekvencije induciran siponimodom može se poništiti parenteralnim dozama atropina ili izoprenalina.

Atrioventrikularno provođenje
Početak liječenja siponimodom povezan je s prolaznim odgodama u atrioventrikularnom provođenju koje slijede sličan vremenski obrazac kao i opaženo smanjenje srčane frekvencije tokom titracije doze. Odgode u atrioventrikularnom provođenju očitovale su se u većini slučajeva kao atrioventrikularni (AV) blokovi prvog stepena (produženi PR interval na elektrokardiogramu). U kliničkim ispitivanjima AV blokovi drugog stepena, obično Mobitz tipa I (Wenckebach), bili su opaženi u manje od 1,7% bolesnika u vrijeme početka liječenja. Poremećaji u provođenju obično su bili prolazni, asimptomatski, povukli su se unutar 24 sata i nisu zahtijevali prekid liječenja.

Preporuka za početak liječenja kod bolesnika s određenim već postojećim srčanim stanjima
Kao mjera opreza potrebno je bolesnike sa sljedećim srčanim stanjima promatrati tokom razdoblja od 6 sati nakon prve doze zbog mogućih znakova i simptoma bradikardije (vidjeti i dio 4.3):
- sinusna bradikardija (srčana frekvencija <55 bpm),
- AV blok prvog ili drugog stepena [Mobitz tip I] u anamnezi,
- infarkt miokarda u anamnezi, ili
- zatajenje srca u anamnezi (bolesnici s NYHA klasom I i II).

Kod tih se bolesnika preporučuje napraviti elektrokardiogram (EKG) prije doziranja, te na kraju perioda promatranja. Ako nakon primijenjene doze dođe do bradiaritmije ili simptoma povezanih s provođenjem ili ako EKG 6 sati nakon primijenjene doze pokaže nov nastup AV bloka drugog ili višeg stepena ili QTc ≥500 msec, potrebno je započeti odgovarajuće zbrinjavanje i nastaviti promatranje dok se simptomi/nalazi ne povuku. Ako je potrebna farmakološka terapija, potrebno je nastaviti praćenje preko noći, te je potrebno ponoviti 6-satno praćenje nakon druge doze.

Zbog rizika od ozbiljnih poremećaja srčanog ritma ili značajne bradikardije, siponimod **se ne smije koristiti** kod bolesnika koji imaju:
- simptomatsku bradikardiju ili rekurentnu sinkopu u anamnezi,
- nekontrolisanu hipertenziju, ili
- tešku neliječenu apneju u snu.

Kod takvih se bolesnika liječenje siponimodom treba razmotriti samo ako su očekivane koristi veće od potencijalnih rizika, te je potrebno zatražiti savjet kardiologa prije početka liječenja kako bi se odredila najprimjerenija strategija praćenja.

Detaljno ispitivanje QT-a pokazalo je da nema značajnog izravnog učinka na produženje QT intervala i da siponimod nije povezan s aritmogenim potencijalom povezanim s produženjem QT-a. Početak liječenja može rezultirati smanjenom srčanom frekvencijom i indirektnim produženjem QT intervala tokom faze titracije. Siponimod nije bio ispitivan kod bolesnika sa značajnim produženjem QT intervala (QTc >500 msec) ili onih koji su bili liječeni lijekovima koji produžavaju QT interval. Ako se razmatra liječenje siponimodom kod bolesnika s već postojećim značajnim produženjem QT intervala ili koji se već liječe lijekovima koji produžavaju QT interval i imaju poznata aritmogena svojstva, potrebno je zatražiti savjet kardiologa prije početka liječenja kako bi se odredila najprikladnija strategija praćenja tokom početka liječenja.

Siponimod nije bio ispitivan kod bolesnika s aritmijama kojima je bilo potrebno liječenje antiaritmicima klase Ia (npr. kinidin, prokainamid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol). Antiaritmici klase Ia i klase III povezani su sa slučajevima *torsades de pointes* kod bolesnika s bradikardijom. Obzirom da započinjanje liječenja rezultira smanjenom srčanom frekvencijom, siponimod se ne smije koristiti istovremeno s tim lijekovima tokom započinjanja liječenja.

Iskustvo je ograničeno kod bolesnika koji primaju istodovremenu terapiju blokatorima kalcijevih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju (kao što su verapamil ili diltiazem) ili drugim supstancama koje mogu smanjiti srčanu frekvenciju (npr. ivabradin ili digoksin) zato što ti lijekovi nisu bili ispitivani kod bolesnika koji su primali siponimod u kliničkim ispitivanjima. Istovremena primjena tih supstanci tokom započinjanja liječenja može biti povezana s teškom bradikardijom i srčanim blokom. Zbog potencijalnog aditivnog učinka na srčanu frekveciju, liječenje siponimodom općenito se ne smije započinjati kod bolesnika koji se istovremeno liječe tim supstancama (vidjeti dio 4.5). Kod tih se bolesnika liječenje siponimodom smije razmotriti samo ako su predviđene koristi veće od mogućih rizika.

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Ako se razmatra istovremeno liječenje jednom od gore navedenih supstanci tokom započinjanja liječenja siponimodom, potrebno je zatražiti savjet kardiologa oko prijelaza na lijek koji ne smanjuje srčanu frekvenciju ili odgovarajućeg praćenja početka liječenja.

Bradiaritmijski učinci izraženiji su kad se siponimod dodaje terapiji beta blokatorom. Za bolesnike koji primaju stabilnu dozu beta blokatora potrebno je provjeriti srčanu frekvenciju u mirovanju prije početka liječenja. Ako je srčana frekvencija u mirovanju >50 otkucaja u minuti pod hroničnom terapijom beta blokatorom, siponimod se može uvesti. Ako je srčana frekvencija ≤50 otkucaja u minuti, liječenje beta blokatorom potrebno je prekinuti dok početna srčana frekvencija ne bude >50 otkucaja u minuti. Liječenje siponimodom zatim se može započeti, a liječenje beta blokatorom može se ponovno započeti nakon što se doza siponimoda titracijom poveća na ciljanu dozu održavanja (vidjeti dio 4.5).

Jetrena funkcija

Trebaju biti dostupni noviji (tj. unutar zadnjih 6 mjeseci) nalazi nivo transaminaza i bilirubina prije početka liječenja siponimodom.

U kliničkom ispitivanju faze III bili su opaženi nivoi alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) tri puta veće od gornje granice normale (GGN) kod 5,6% bolesnika liječenih siponimodom 2 mg, u poređenju s 1,5% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima liječenje je bilo prekinuto ako su povišenja bila veća od trostrukog povećanja, a bolesnici su pokazivali simptome povezane s jetrenom funkcijom ili ako su povećanja bila veća od peterostrukog povećanja. U kliničkom ispitivanju faze III, 1% svih trajnih prekida liječenja ispunjavao je jedan od ovih kriterija.

Bolesnicima u kojih se razviju simptomi koji ukazuju na jetrenu disfunkciju potrebno je provjeriti jetrene enzime, a primjenu siponimoda prekinuti ako se potvrdi značajno oštećenje jetre. Ponovni nastavak terapije ovisit će o tome utvrdi li se neki drugi uzrok oštećenja jetre, te o koristima nastavka terapije za bolesnika u odnosu na rizike ponovne pojave jetrene disfunkcije.

Iako nema podataka prema kojima bi se utvrdilo da bolesnici sa već postojećom bolesti jetre imaju povećan rizik od porasta vrijednosti jetrenih enzima tokom primjene siponimoda, potreban je oprez kod bolesnika sa značajnom bolešću jetre u anamnezi.

Kožne neoplazme

Karcinom bazalnih ćelija (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i druge kožne neoplazme, uključujući karcinom skvamoznih ćelija (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC), bili su prijavljeni u bolesnika koji su primali siponimod, posebno u bolesnika s dužim trajanjem liječenja (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se pregled kože svim bolesnicima prilikom započinjanja liječenja, te zatim svakih 6 do 12 mjeseci uzimajući u obzir kliničku procjenu. Kod dužeg trajanja liječenja, potrebno je redovno provoditi detaljne preglede kože. Bolesnike je potrebno savjetovati da smjesta prijave svom ljekaru bilo kakvu sumnjivu leziju na koži. Bolesnike liječene siponimodom potrebno je upozoriti da se ne izlažu sunčevom svjetlu bez zaštite. Ti bolesnici ne smiju primati istodobnu fototerapiju s UV-B zračenjem ili PUVA-fotohemoterapiju.

Neočekivani neurološki ili psihijatrijski simptomi/znakovi

Prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) kod primjene drugog modulatora sfingozin-1-fosfat (S1P) receptora. Takvi događaji nisu bili prijavljeni za siponimod u programu razvoja. Međutim, ako se kod bolesnika na terapiji siponimodom razviju bilo kakvi neočekivani neurološki ili psihijatrijski simptomi/znakovi (npr. kognitivni deficiti, promjene ponašanja, kortikalne vidne smetnje ili bilo koji drugi neurološki kortikalni simptomi/znakovi ili bilo koji simptom/znak koji ukazuje na povećanje intrakranijalnog pritiska) ili ubrzano neurološko pogoršanje, potrebno je odmah dogovoriti kompletan fizikalni i neurološki pregled, te razmotriti snimanje MR-om.

Prethodno liječenje imunosupresivnim ili imunomodulacijskim terapijama

Kod prelaza s drugih terapija koje modificiraju tok bolesti, moraju se razmotriti poluživot i način djelovanja druge terapije kako bi se izbjegao aditivni imuni učinak, te istovoremeno minimalizirao rizik od reaktivacije bolesti. Preporučuje se provjeriti broj perifernih limfocita (KKS) prije početka liječenja siponimodom kako bi se osiguralo da su se povukli imuni učinci prethodne terapije (tj. citopenija).

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Zbog karakteristika i trajanja imunosupresivnih učinaka alemtuzumaba opisanih u njegovim informacijama o lijeku, ne preporučuje se započeti liječenje siponimodom nakon alemtuzumaba.

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Siponimod se općenito može započeti odmah nakon prestanka uzimanja beta interferona ili glatiramer acetata.

Učinci na krvni pritisak

Bolesnici s hipertenzijom koja se ne kontroliše lijekovima bili su isključeni iz sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima pa je indiciran poseban oprez ako se bolesnici s nekontrolisanom hipertenzijom liječe siponimodom.

Hipertenzija je bila češće prijavljena kod bolesnika na siponimodu (12,6%) nego kod onih koji su dobivali placebo (9,0%) u kliničkom ispitivanju faze III kod bolesnika s SPMS-om. Liječenje siponimodom imalo je za posljedicu povećanje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska koje je počelo rano nakon početka liječenja, postiglo maksimalan učinak nakon otprilike 6 mjeseci liječenja (sistolički 3 mmHg, dijastolički 1,2 mmHg) i ostalo stabilno nakon toga. Učinak se održao uz nastavak liječenja.

Potrebno je redovito pratiti krvni pritisak tokom liječenja siponimodom.

Genotip CYP2C9

Prije početka liječenja siponimodom bolesnicima se mora genotipizirati CYP2C9 kako bi se odredio njihov CYP2C9 metabolizatorski status (vidjeti dio 4.2). Bolesnici homozigotni za CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3 genotip: otprilike 0,3 do 0,4% populacije) ne smiju se liječiti siponimodom. Primjena siponimoda kod tih bolesnika rezultira znatno povišenim nivoima siponimoda u plazmi. Preporučena doza održavanja je 1 mg dnevno kod bolesnika s genotipom CYP2C9*2*3 (1,4-1,7% populacije) te kod bolesnika s genotipom *1*3 (9-12% populacije) kako bi se izbjegla povećana izloženost siponimodu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Žene reproduktivne dobi

Zbog rizika za fetus siponimod je kontraindiciran tokom trudnoće i kod žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju. Prije početka liječenja žene reproduktivne dobi potrebno je informirati o riziku za fetus, moraju imati negativan test na trudnoću i moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tokom liječenja te još najmanje 10 dana nakon prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Prekid terapije siponimodom

Teška egzacerbacija bolesti, uključujući povrat bolesti, rijetko je bila prijavljena nakon prekida terapije drugim modulatorom S1P receptora. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost teške egzacerbacije bolesti nakon prekida liječenja siponimodom. Bolesnike treba pratiti zbog uočavanja relevantnih znakova moguće teške egzacerbacije ili povrata visoke aktivnosti bolesti nakon prekida siponimoda, te započeti odgovarajuće liječenje prema potrebi.

Nakon prekida terapije siponimodom, siponimod ostaje u krvi do 10 dana. Započinjanje drugih terapija tokom tog intervala rezultirat će istovremenom izloženošću siponimodu.

U velikoj većini (90%) bolesnika oboljelih od SPMS-a, broj limfocita vraća se u normalan raspon u roku od 10 dana od prekida terapije. Međutim, rezidualni farmakodinamički učinci, kao što su učinci snižavanja broja perifernih limfocita, mogu potrajati do 3-4 sedmice nakon posljednje doze. Primjena imunosupresiva tokom ovog razdoblja može dovesti do aditivnog učinka na imuni sistem, pa je zato potreban oprez tokom 3 do 4 sedmice nakon posljednje doze.

Interferencija s hematološkim testiranjem

Obzirom da siponimod smanjuje broj limfocita u krvi putem redistribucije u sekundarnim limfoidnim organima, broj limfocita u perifernoj krvi ne može se koristiti za evaluaciju statusa limfocitne podgrupe kod bolesnika liječenog siponimodom. Laboratorijski testovi koji uključuju upotrebu cirkulirajućih mononuklearnih ćelija zahtijevaju veće volumene krvi zbog smanjenja broja cirkulirajućih limfocita.

Pomoćne tvari

Tablete sadrže sojin lecitin. Bolesnici koji su preosjetljivi na kikiriki ili soju ne smiju uzimati

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

siponimod (vidjeti dio 4.3).

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antineoplastične, imunomodulacijske ili imunosupresivne terapije

Siponimod nije bio ispitivan u kombinaciji s antineoplastičnim, imunomodulacijskim ili imunosupresivnim terapijama. Potreban je oprez tokom istovremene primjene zbog rizika od aditivnih imunih učinaka tokom takve terapije te u sedmicama nakon prekida primjene bilo kojeg od ovih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Zbog karakteristika i trajanja imunosupresivnih učinaka alemtuzumaba opisanih u njegovim informacijama o lijeku, ne preporučuje se započeti liječenje siponimodom nakon alemtuzmaba osim ako je jasno da su koristi liječenja veće od rizika za pojedinačnog bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Antiaritmici, lijekovi koji produljuju QT interval, lijekovi koji mogu smanjiti srčanu frekvenciju

Tokom započinjanja liječenja siponimod se ne smije istovremeno koristiti kod bolesnika koji primaju antiaritmike klase Ia (npr. kinidin, prokainamid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol), lijekove koji produžavaju QT interval s poznatim aritmogenim svojstvima, blokatore kalcijevih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju (kao što su verapamil ili diltiazem) ili druge supstance koje mogu smanjiti srčanu frekvenciju (npr. ivabradin ili digoksin) zbog potencijalnih aditivinih učinaka na srčanu frekvenciju (vidjeti dio 4.4). Nema dostupnih podataka o istovremenoj primjeni tih lijekova sa siponimodom.
Istovremena primjena tih supstanci tokom započinjanja liječenja može biti povezana s teškom bradikardijom i srčanim blokom. Zbog mogućeg aditivnog učinka na srčanu frekvenciju, liječenje siponimodom općenito se ne smije započinjati kod bolesnika koji se istovremeno liječe tim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Ako se razmatra liječenje siponimodom, potrebno je zatražiti savjet kardiologa oko prijelaza na lijek koji ne smanjuje srčanu frekvenciju ili odgovarajućeg praćenja kod početka liječenja.

Beta blokatori

Potreban je oprez kad se započinje terapija siponimodom kod bolesnika koji primaju beta blokatore zbog aditivnih učinaka na smanjenje srčane frekvencije (vidjeti dio 4.4). Liječenje beta blokatorom može se započeti kod bolesnika koji primaju stabilne doze siponimoda.

Negativan hronotropni učinak istovremene primjene siponimoda i propranolola bio je ocjenjivan u posebnom ispitivanju farmakodinamike/sigurnosti. Dodavanje propranolola siponimodu u stanju farmakokinetičke/farmakodinamičke ravnoteže imalo je manje izražene negativne hronotropne učinke (manje nego aditivne) u poređenju s dodavanjem siponimoda propranololu u stanju farmakokinetičke/farmakodinamičke ravnoteže (aditivni učinak na srčanu frekvenciju).

Vakcinacija

Primjena živih atenuiranih vakcina može uključivati rizik od infekcije i zato se treba izbjegavati tokom liječenja siponimodom te do 4 sedmice nakon liječenja (vidjeti dio 4.4).

Učinkovitost vakcina može biti manja i do 4 sedmice nakon završetka liječenja siponimodom. Smatra se da djelotvornost vakcinacije nije ugrožena ako se liječenje siponimodom privremeno zaustavi 1 sedmicu prije vakcinacije i još 4 sedmice nakon vakcinacije. U posebnom ispitivanju faze I kod zdravih dobrovoljaca, liječenje siponimodom tokom kojeg su se primijenile vakcine protiv gripe ili tokom kojeg su napravljene kraće pauze (trajanja od 10 dana prije do 14 dana nakon vakcinacije) pokazalo je inferiorne stope odgovora (otprilike 15% do 30% niže) u poređenju s placebom, dok učinkovitost PPV 23 vakcina nije bila umanjena istovremenim liječenjem siponimodom (vidjeti dio 4.4).

Potencijal drugih lijekova da utječu na farmakokinetiku siponimoda

Siponimod se metabolizira prvenstveno putem citohroma P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) i u manjoj mjeri putem citohroma P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%). CYP2C9 je polimorfni enzim i predviđa se da će učinak interakcija između lijekova (engl. *drug-drug interaction*, DDI) u prisutnosti lijekova induktora ili inhibitora CYP3A ili CYP2C9 biti ovisan o genotipu CYP2C9.

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

CYP2C9 i CYP3A4 inhibitori
Zbog značajnog povećanja izloženosti siponimodu, ne preporučuje se istovremena primjena siponimoda i lijekova koji uzrokuju umjerenu inhibiciju CYP2C9 i umjerenu do jaku inhibiciju CYP3A4. Ovaj režim istovremene primjene lijekova može se odnositi na umjereni dvostruki CYP2C9/CYP3A4 inhibitor (npr. flukonazol) ili umjereni CYP2C9 inhibitor u kombinaciji s drugim umjerenim ili jakim CYP3A4 inhibitorom.

Istovremena primjena flukonazola (umjerenog CYP2C9/ CYP3A4 dualnog inhibitora) 200 mg dnevno u stanju dinamičke ravnoteže te jednokratne doze od 4 mg siponimoda kod zdravih dobrovoljaca s genotipom CYP2C9*1*1 dovelo je do dvostrukog povećanja u površini ispod krivulje (AUC) siponimoda. Prema evaluaciji potencijala za interakciju lijekova koristeći fiziološki bazirano farmakokinetičko (PBPK) modeliranje, predviđa se najviše dvostruko povećanje AUC-a siponimoda za genotipove s bilo kojim tipom CYP3A4 i CYP2C9 inhibitora osim za bolesnike s genotipom CYP2C9*2*2. Kod CYP2C9*2*2 bolesnika očekuje se povećanje AUC-a siponimoda za 2,7 puta u prisutnosti umjerenih CYP2C9/CYP3A4 inhibitora.

CYP2C9 i CYP3A4 induktori
Siponimod se može kombinovati s većinom tipova CYP2C9 i CYP3A4 induktora. Međutim, zbog očekivanog smanjenja izloženosti siponimodu, potrebno je razmotriti prikladnost i moguću korist liječenja kad se siponimod kombinuje:
- sa snažnim CYP3A4/umjerenim dualnim CYP2C9 induktorima (npr. karbamazepin) ili umjerenim CYP2C9 induktorima u kombinaciji sa zasebnim snažnim CYP3A4 induktorom kod svih bolesnika bez obzira na genotip
- s umjerenim CYP3A4 induktorima (npr. modafinil) ili snažnim CYP3A4 induktorima kod bolesnika s genotipom CYP2C9*1*3 ili *2*3.

Očekuje se značajno smanjenje izloženosti siponimodu (za do 76% odnosno 51%) pod ovim uvjetima prema evaluaciji potencijala za interakciju lijekova korištenjem PBPK modeliranja. Istovremena primjena siponimoda 2 mg dnevno u prisutnosti dnevnih doza rifampina (snažnog CYP3A4 i umjerenog CYP2C9 induktora) od 600 mg smanjila je $AUC_{tau,ss}$ siponimoda za 57% i $C_{max,ss}$ za 45% u ispitanika s genotipom CY2C9*1*1.

Oralni kontraceptivi

Istovremena primjena sa siponimodom nije otkrila klinički relevantne učinke na farmakokinetiku i farmakodinamiku oralnog kontraceptiva s kombinacijom etinilestradiola i levonorgestrela. Stoga se djelotvornost ispitivanog oralnog kontraceptiva održala tokom liječenja siponimodom.

Nisu provedena ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, međutim, ne očekuje se učinak siponimoda na djelotvornost oralnih kontraceptiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u žena

Siponimod je kontraindiciran kod žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.3). Zato prije početka liječenja kod žena reproduktivne dobi mora biti dostupan negativan rezultat testa na trudnoću, te ih je potrebno informirati o ozbiljnom riziku za fetus. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tokom liječenja, te najmanje deset dana nakon posljednje doze siponimoda (vidjeti dio 4.4).

Specifične mjere su također uključene u edukacijski paket za ljekara. Ove se mjere moraju provesti prije nego što siponimod bude propisan bolesnicama i tokom liječenja.

Kad se prekida terapija siponimodom radi planiranja trudnoće, potrebno je imati u vidu mogući povratak aktivnosti bolesti (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Podaci o primjeni siponimoda kod trudnica ne postoje ili su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksičnost i fetotoksičnost uzrokovanu siponimodom kod štakora i kunića, te teratogenost u štakora, uključujući embriofetalne smrti i koštane ili visceralne malformacije pri nivoima izloženosti koje su usporedive izloženosti kod ljudi pri dnevnoj dozi od 2 mg (vidjeti dio 5.3).

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Uz to, kliničko iskustvo s drugim modulatorom sfingozin-1-fosfat receptora ukazalo je na dvostruko veći rizik od velikih kongenitalnih malformacija kad se primjenjuje tokom trudnoće, u poređenju sa stopom opaženom u općoj populaciji.

Posljedično tome, siponimod je kontraindiciran tokom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Potrebno je prekinuti primjenu siponimoda najmanje 10 dana prije no što se planira trudnoća (vidjeti dio 4.4). Ako žena zatrudni tokom liječenja, primjena siponimoda mora se prekinuti. Potrebno je dati medicinski savjet oko rizika od štetnih učinaka za fetus povezanih s liječenjem, te obaviti preglede ultrazvukom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se siponimod ili njegovi glavni metaboliti u majčino mlijeko. Siponimod i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko štakora. Siponimod se ne smije koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Učinak siponimoda na plodnost kod ljudi nije bila ocjenjivana. Siponimod nije imao nikakav učinak na muške reproduktivne organe kod štakora i majmuna ili na parametre plodnosti u štakora.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Siponimod ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Međutim, povremeno može doći do omaglice kad se započinje terapija siponimodom. Stoga, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa mašinama tokom prvog dana započinjanja liječenja siponimodom (vidjeti dio 4.4).

4.8 Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće neželjene reakcije su glavobolja (15%) i hipertenzija (12,6%).

Tabelarni popis neželjenih reakcija

Unutar svakog organskog sistema, neželjene reakcije su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju zasniva se na sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 2 Tabelarni popis neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije	
Često	Herpes zoster
Nepoznato	Kriptokokni meningitis Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
Dobroćudne, zloćudne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)	
Često	Melanocitni madež Karcinom bazalnih ćelija
Manje često	Karcinom skvamoznih ćelija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Često	Limfopenija
Poremećaji nervnog sistema	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Vrtoglavica Napadi Tremor
Poremećaji oka	
Često	Makularni edem
Srčani poremećaji	
Često	Bradikardija Atrioventrikularni blok (prvog i drugog stepena)

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sistema	
Često	Mučnina Dijareja
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često	Bol u ekstremitetu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Periferni edem Astenija
Pretrage	
Vrlo često	Povišene vrijednosti rezultata testova funkcije jetre
Često	Smanjene vrijednosti na testu plućne funkcije

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije
U kliničkom ispitivanju faze III kod bolesnika s SPMS-om ukupna stopa infekcija bila je usporediva kod bolesnika na siponimodu i onih koji su primali placebo (49,0% u odnosu na 49,1%). Međutim, prijavljeno je povećanje stope herpes zoster infekcija uz siponimod (2,5%) u poređenju s placebom (0,7%). Slučajevi meningitisa ili meningoencefalitisa izazvanih *varicella zoster* virusima pojavili su se u bilo kojem trenutku tokom liječenja siponimodom. Slučajevi kriptokoknog meningitisa (KM) također su prijavljeni za siponimod (vidjeti dio 4.4).

Makularni edem
Makularni edem bio je češće prijavljen kod bolesnika koji su primali siponimod (1,8%) nego kod onih koji su primali placebo (0,2%). Iako se većina slučajeva pojavila u roku od 3 do 4 mjeseca od početka primjene siponimoda, bilo je prijavljenih slučajeva i kod bolesnika liječenih siponimodom duže od 6 mjeseci (vidjeti dio 4.4). Neki su bolesnici imali zamagljeni vid ili smanjenu vidnu oštrinu, ali drugi su bili asimptomatski i dijagnoza im se postavila na rutinskom oftalmološkom pregledu. Makularni edem općenito se popravio ili povukao spontano nakon prekida liječenja. Nije se ocjenjivao rizik od povrata nakon ponovnog uvođenja lijeka.

Bradiaritmija
Uvođenje terapije siponimodom rezultira prolaznim smanjenjem srčane frekvencije, a može biti povezano i s odgodama u antrioventrikularnom provođenju (vidjeti dio 4.4). Bradikardija je bila prijavljena kod 6,2% bolesnika liječenih siponimodom u poređenju s 3,1% na placebu, a AV blok kod 1,7% bolesnika liječenih siponimodom u poređenju s 0,7% na placebu (vidjeti dio 4.4).

Maksimalno smanjenje srčane frekvencije opaža se u prvih 6 sati nakon doze.

Prolazno, o dozi ovisno smanjenje srčane frekvencije bilo je opaženo tokom faze inicijalnog doziranja i stabiliziralo se pri dozama od ≥5 mg. Događaji bradiaritmije (AV blokovi i sinusne pauze) bili su opaženi uz veću incidencu kod terapije siponimodom u poređenju s placebom.

Većina AV blokova i sinusnih pauza pojavila se iznad terapijske doze od 2 mg, sa osjetno većom incidencijom u uvjetima bez titracije doze u poređenju s titracijom.

Smanjenje srčane frekvencije uzrokovano siponimodom može se poništiti atropinom ili izoprenalinom.

Testovi jetrene funkcije
Povišeni jetreni enzimi (uglavnom povišeni ALT) bili su prijavljeni kod oboljelih od MS-a liječenih siponimodom. U ispitivanju faze III kod bolesnika s SPMS-om, povišenja rezultata testa jetrene funkcije bila su češće opažena kod bolesnika na siponimodu (11,3%) nego kod onih na placebu (3,1%), uglavnom zbog povišenja jetrenih transaminaza (ALT/AST) i GGT-a. Do većine povišenja došlo je unutar 6 mjeseci od početka liječenja. Nivoi ALT-a vratile su se u normalu unutar otprilike 1 mjesec nakon prekida primjene siponimoda (vidjeti dio 4.4).

Krvni pritisak
U kliničkom ispitivanju faze III kod bolesnika s SPMS-om, hipertenzija je bila češće zabilježena kod bolesnika na siponimodu (12,6%) nego kod onih koji su dobivali placebo (9,0%). Liječenje siponimodom rezultiralo je povišenjem sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska koje je nastupilo brzo nakon početka liječenja, s vrhuncem nakon otprilike 6 mjeseci liječenja (sistolni 3 mmHg, dijastolni

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

1,2 mmHg) i nakon toga ostalo stabilno. Učinak se održao s nastavakom liječenja.

Napadaji
U kliničkom ispitivanju faze III kod bolesnika s SPMS-om, napadaji su bili prijavljeni kod 1,7% bolesnika liječenih siponimodom u poređenju s 0,4% na placebu.

Respiratorni učinci
Manja smanjenja vrijednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) i difuzijskog kapaciteta za ugljikov monoksid (DLCO) bila su opažena uz liječenje siponimodom. Nakon 3. i 6. mjeseca liječenja u kliničkom ispitivanju faze III kod bolesnika s SPMS-om, srednje promjene u odnosu na početne vrijednosti FEV_1 u siponimod grupi bile su -0,1 L u svakoj vremenskoj tački, bez promjena u placebo grupi. Ta su opažanja bila nešto veća (srednja promjena FEV_1 otprilike 0,15 L u odnosu na početnu vrijedost) kod bolesnika s respiratornim poremećajima poput hronične opstruktivne plućne bolesti (HOPB) ili astme liječenih siponimodom. Kod hroničnog liječenja to smanjenje nije uzrokovalo klinički značajne neželjene reakcije, te nije bilo povezano s povećanim brojem prijavljenih slučajeva kašlja ili dispneje (vidjeti dio 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka
Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.
Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Kod zdravih ispitanika utvrđeno je da je najviša jednokratna podnošljiva doza 25 mg na osnovu pojave simptomatske bradikardije nakon jednokratnih doza od 75 mg. Nekoliko je ispitanika primilo neplanirane doze do 200 mg dnevno tokom 3 do 4 dana i imalo asimptomatska blaga do umjerena prolazna povišenja rezultata testova jetrene funkcije.

Jedan bolesnik (s depresijom u anamnezi) koji je uzeo 84 mg siponimoda imao je blago povećanje jetrenih transaminaza.

Ako prekomjerna doza predstavlja prvo izlaganje siponimodu ili se dogodi tokom faze titracije doze siponimoda, važno je paziti na znakove i simptome bradikardije, što bi moglo uključivati praćenje preko noći. Potrebno je redovito mjeriti puls i krvni pritisak, te napraviti elektrokardiogram (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Nema specifičnog antidota za siponimod. Ni dijaliza ni izmjena plazme ne bi rezultirali znatnim uklanjanjem siponimoda iz tijela.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA42

Mehanizam djelovanja

Siponimod je modulator sfingozin-1-fosfat (S1P) receptora. Siponimod se selektivno veže za dva od pet G-protein vezanih receptora (GPCR) za S1P, tačnije S1P1 i S1P5. Djelujući kao funkcionalni antagonist na S1P1 receptore na limfocitima, siponimod sprječava izlazak limfocita iz limfnih čvorova.

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

To smanjuje recirkulaciju T-ćelija u centralni nervni sistem (CNS) kako bi se ograničila centralna upala.

Farmakodinamički učinci

Smanjenje limfocita u perifernoj krvi
Siponimod uzrokuje o dozi ovisno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi unutar 6 sati od prve doze, zbog reverzibilne sekvestracije limfocita u limfoidnim tkivima.

Uz kontinuirano dnevno doziranje broj limfocita nastavlja se smanjivati te postiže medijan najniže vrijednosti (90% CI) broja limfocita od otprilike 0,560 (0,271-1,08) ćelija/nL kod tipičnog bolesnika s SPMS-om i CYP2C9*1*1 ili *1*2 koji nije Japanac, što iznosi 20-30% početne vrijednosti. Niski broj limfocita održava se uz svakodnevno doziranje.

Kod velike većine (90%) oboljelih od SPMS-a broj limfocita vraća se u normalan raspon unutar 10 dana od prekida terapije. Nakon prekida liječenja siponimodom rezidualni učinci snižavanja broja perifernih limfocita mogu se zadržati do 3-4 sedmice nakon posljednje doze.

Srčana frekvencija i ritam
Siponimod uzrokuje prolazno smanjenje srčane frekvencije i atrioventrikularnog provođenja na početku liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8), što je mehanistički povezano s aktivacijom ulaznih kalijevih kanala povezanih s G proteinom (engl. *G protein coupled inwardly rectifying potassium channels* (GIRK)) putem stimulacije S1P1 receptora koja dovodi do stanične hiperpolarizacije i smanjene ekscitabilnosti. Zbog svog funkcionalnog antagonizma na S1P1 receptorima, inicijalna titracija siponimoda uzastopno desenzibilizira GIRK kanale dok se ne postigne doza održavanja.

Potencijal produženja QT intervala
Učinci terapijskih (2 mg) i supraterapijskih (10 mg) doza siponimoda na srčanu repolarizaciju bili su istraživani u detaljnom ispitivanju QT-a. Rezultati nisu ukazivali na aritmogeni potencijal povezan s produženjem QT-a uz siponimod. Siponimod je povećao srednju vrijednost QTcF-a korigovanu za placebo i prilagođenu prema početnoj vrijednosti (ΔΔQTcF) za više od 5 ms, uz najveći srednji učinak od 7,8 ms (2 mg) odnosno 7,2 ms (10 mg) 3 sata nakon doze. Gornja granica jednostranog 95% CI za ΔΔQTcF u svim vremenskim tačkama ostala je ispod 10 ms. Kategorijska analiza nije otkrila nikakve vrijednosti QTc intervala tokom liječenja iznad 480 ms, nikakva povišenja QTc intervala u odnosu na početni za više od 60 ms i nikakvu korigovanu ili nekorigovanu vrijednost QT/QTc intervala koja je premašivala 500 ms.

Plućna funkcija
Liječenje siponimodom s jednokratnom ili višestrukim dozama tokom 28 dana nije povezano s klinički relevantnim povećanjima u otporu dišnih puteva mjerenim forsiranim ekspiratornim volumenom u prvoj sekundi (FEV_1) i forsiranim ekspiratornim protokom (FEF) tokom ekspiracije 25 do 75% forsiranog vitalnog kapaciteta ($FEF_{25-75\%}$). Blagi trend smanjenog FEV_1 bio je primijećen pri neterapijskim jednokratnim dozama (>10 mg). Višestruke doze siponimoda bile su povezane s blagim do umjerenim promjenama u FEV_1 i $FEF_{25-75\%}$ koje nisu bile ovisne o dozi i dobu dana te nisu bile povezane ni s kakvim kliničkim znakovima povećanog otpora dišnih puteva.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost siponimoda bila je ispitivana u ispitivanju faze III u kojem su se kod bolesnika s SPMS-om ocjenjivale doze od 2 mg uzimane jedanput na dan.

Ispitivanje A2304 (EXPAND) za SPMS
Ispitivanje A2304 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolisano ispitivanje faze III, s dizajnom vođenim događajima i trajanjem praćenja, kod bolesnika s SPMS-om koji su imali dokumentirane dokaze progresije u prethodne 2 godine bez relapsa ili neovisno o relapsima, bez dokaza relapsa u 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje te s medijanom rezultata na Proširenoj ljestvici za ocjenu stepena onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) od 3.0 do 6.5 kod ulaska u ispitivanje. Medijan početne vrijednosti EDSS-a bio je 6.0. Bolesnici u dobi iznad 61 godine nisu bili uključeni. Što se tiče aktivnosti bolesti, karakteristike na osnovu kojih se određuje upalna aktivnost u SPMS-u mogu biti relapsi ili snimci (tj. Gd-pojačane T1 lezije ili aktivne [nove ili uvećane] T2 lezije).

Bolesnici su bili randomizirani na siponimod 2 mg jedanput dnevno ili placebo u omjeru 2:1. Kliničke evaluacije obavljene su na početku ispitivanja (skriningu) te svaka 3 mjeseca i u vrijeme relapsa.

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Evaluacije MR-om bile su obavljene na početku ispitivanja (skriningu) te svakih 12 mjeseci.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je vrijeme do 3-mjesečne potvrđene progresije onesposobljenosti (engl. *confirmed disability progression*, CDP) određene kao povećanje EDSS-a od najmanje 1 boda u odnosu na početni (povećanje od 0,5 bodova za bolesnike s početnim EDSS-om od
5.5 ili više) koje se održalo 3 mjeseca. Ključne mjere sekundarnog ishoda bile su vrijeme do 3-mjesečnog potvrđenog pogoršanja od najmanje 20% u odnosu na početni rezultat na testu hodanja uz mjerenje vremena (engl. *timed 25-foot walk test*, T25W) te promjena volumena T2 lezija u odnosu na početni. Dodatne mjere sekundarnog ishoda uključivale su vrijeme do 6-mjesečnog CDP-a, postotak promjene volumena mozga i mjere aktivnosti upalne bolesti (anualizirana stopa relapsa, lezije na MR-u). Promjena u brzini kognitivnog procesuiranja prema rezultatu na testu analogije simbola i znamenki (engl. *Symbol Digit Modality Test*) bila je eksploratorna mjera ishoda.

Trajanje ispitivanja bilo je različito za pojedinačne bolesnike (medijan trajanja ispitivanja bio je 21 mjesec, raspon: 1 dan do 37 mjeseci).

Ispitivanje je uključivalo randomizaciju 1651 bolesnika na primanje ili siponimoda 2 mg (N=1105) ili placeba (N=546); 82% bolesnika liječenih siponimodom te 78% bolesnika liječenih placebom dovršilo je ispitivanje. Medijan dobi bio je 49 godina, medijan trajanja bolesti bio je 16 godina, a medijanrezultata na EDSS-u bio je 6,0 na početku. Ukupno 64% bolesnika nije imalo relapse u 2 godine prije uključivanja u ispitivanje, a 76% nije imalo gadolinijem (Gd) pojačane lezije na svojoj početnoj snimci MR-om. Ukupno 78% bolesnika prethodno se liječilo terapijom za svoj MS.

Vrijeme do nastupa 3-mjesečnog i 6-mjesečnog CDP-a bilo je značajno odgođeno uz siponimod, sa smanjenjem rizika od 3-mjesečnog CDP-a za 21% u poređenju s placebom (omjer hazarda [HR] 0,79, p=0,0134) i smanjenjem rizika od 6-mjesečnog CDP-a za 26% u poređenju s placebom (HR 0,74, p=0,0058).

Slika 1 Bolesnici s 3-mjesečnim i 6-mjesečnim CDP-om na osnovu EDSS-a - Kaplan-Meierove krive (analiza potpunog skupa podataka, ispitivanje A2304)

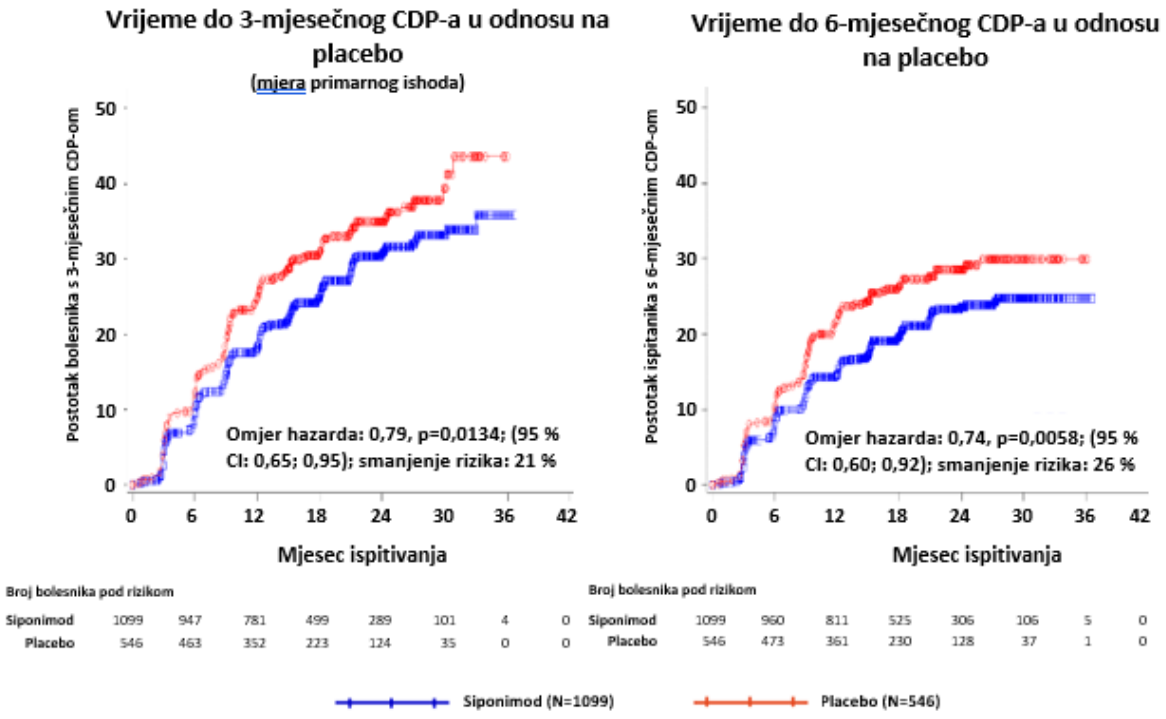


Tabela 3 Klinički rezultati i rezultati MR-a u ispitivanju A2304

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Mjere ishoda	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1099)	Placebo (n=546)
Kliničke mjere ishoda		
Primarni ishod djelotvornosti: Udio bolesnika s 3-mjesečnom potvrđenom progresijom onesposobljenosti (mjera primarnog ishoda)	26,3%	31,7%
Smanjenje rizika[1]	21% (p=0,0134)	
Udio bolesnika s 3-mjesečnim potvrđenim povećanjem od 20% na vremenskom testu hodanja (T25W)	39,7%	41,4%
Smanjenje rizika[1]	6% (p=0,4398)	
Udio bolesnika sa 6-mjesečnom potvrđenom progresijom onesposobljenosti	19,9%	25,5%
Smanjenje rizika[1]	26% *[(p=0,0058)]*[6]	
Godišnja stopa relapsa (ARR)	0,071	0,152
Smanjenje stope[2]	55% *[(p<0,0001)]*[6]	
Mjere ishoda na MR-u		
Promjena volumena T2 lezija u odnosu na početnu vrijednost (mm^3)[3]	+184 mm^3	+879 mm^3
Razlika u promjeni volumena T2 lezija	-695 mm^3 (p<0,0001)[7]	
Postotak promjene volumena mozga u odnosu na početnu vrijednost (95% CI)[3]	-0,497%	-0,649%
Razlika u postotku promjene volumena mozga	0,152% *[(p=0,0002)]*[6]	
Prosječan kumulativni broj Gd-pojačanih T1 lezija (95% CI)[4]	0,081	0,596
Smanjenje stope	86% *[(p<0,0001)]*[6]	
Udio bolesnika s pogoršanjem od 4 boda na testu analogije simbola i znamenki (SDMT)[5]	16,0%	20,9%
Smanjenje rizika[1]	25% *[(p=0,0163)]*[6]	

1 Iz Coxovog modeliranja za vrijeme do progresije
2 Iz modela za rekurentne događaje
3 Prosjek tokom 12. i 24. mjeseca
4 Do 24. mjeseca
5 Potvrđeno nakon 6 mjeseci
6 *[Nominalna p-vrijednost za mjere ishoda koje nisu uključene u hijerarhijsko testiranje niti prilagođene za višestrukost]*
7 p vrijednost nije potvrdna; postupak hijerarhijskog testiranja završen je prije dostizanja mjere ishoda

Rezultati ispitivanja pokazali su varijabilno, ali dosljedno smanjenje rizika u vremenu do 3-mjesečnog i 6-mjesečnog CDP-a uz siponimod u poređenju s placebom u podgrupama definisanim na osnovu spola, dobi, aktivnosti relapsa prije ispitivanja, početne aktivnosti bolesti na MR-u, trajanja bolesti i nivoa onesposobljenosti na početku.

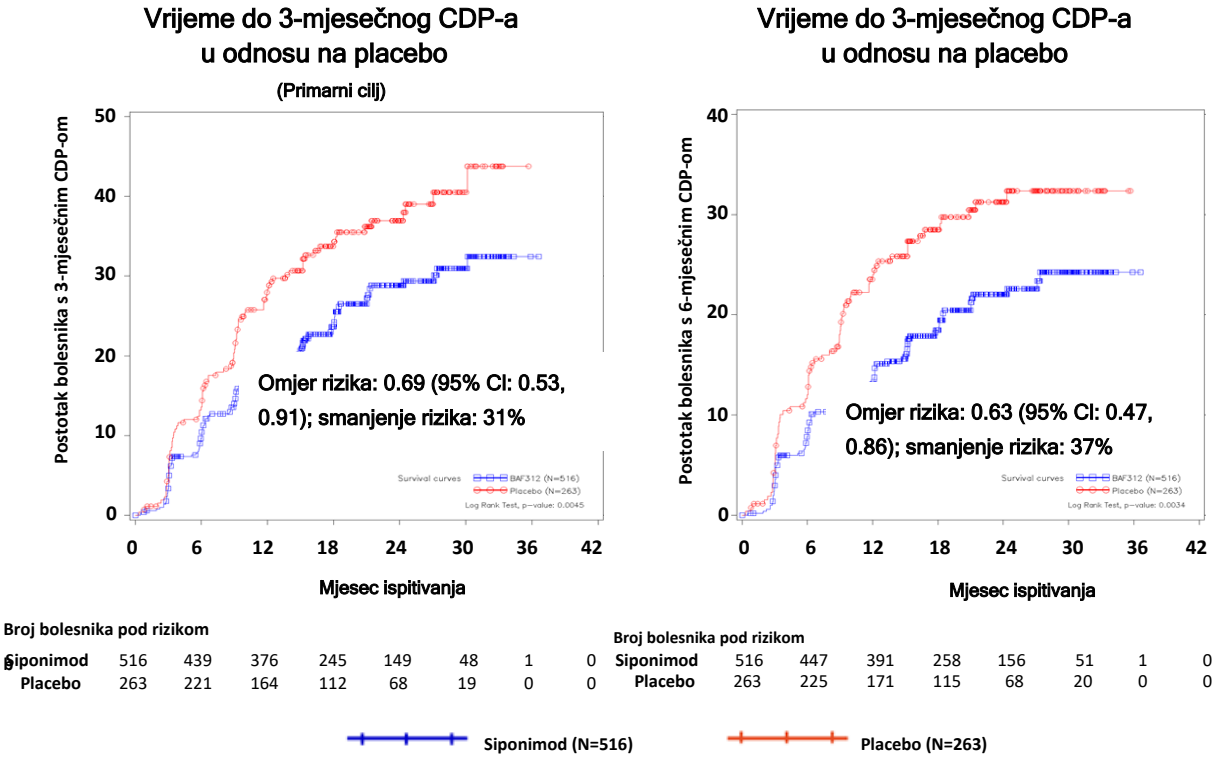
U podgrupi bolesnika (n=779) s aktivnom bolešću (definisano kao bolesnici s relapsom unutar 2 godine prije ispitivanja i/ili prisutnošću Gd-pojačanih T1 lezija na početku) početne karakteristike bile su slične ukupnoj populaciji. Medijan dobi bio je 47 godina, medijan trajanja bolesti bio je 15 godina i medijan EDSS rezultata na početku je bio 6,0.

Vrijeme do nastupa 3-mjesečnog i 6-mjesečnog CDP-a bilo je značajno odgođeno kod bolesnika liječenih siponimodom s aktivnom bolešću, za 31% u poređenju s placebom (omjer hazarda [HR] 0,69; 95% CI: 0,53; 0,91) odnosno za 37% u poređenju s placebom (HR 0,63; 95% CI: 0,47; 0,86). ARR (potvrđeni relapsi) bio je smanjen za 46% (ARR omjer 0,54; 95% CI: 0,39; 0,77) u poređenju s placebom. Relativno smanjenje stope kumulativnog broja Gd-pojačanih T1 lezija tokom 24 mjeseca bilo je 85% (omjer stope 0,155; 95% CI: 0,104; 0,231) u poređenju s placebom. Razlike u promjeni

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

volumena T2 lezija i u postotku promjene volumena mozga (prosjek tokom 12 mjeseci i 24 mjeseca) u poređenju s placebom bile su -1163 mm3 (95% CI: -1484; -843 mm3) odnosno 0,141% (95% CI: 0,020; 0,261%).

Slika 2 Bolesnici s 3-mjesečnim i 6-mjesečnim CDP-om na osnovu EDSS a - Kaplan Meierove krivulje - podgrupa s aktivnim SPMS-om (analiza potpunog skupa podataka, ispitivanje A2304)



U podgrupi bolesnika (n=827) bez znakova i simptoma aktivnosti bolesti (definisano kao bolesnici bez relapsa unutar 2 godine prije ispitivanja i bez prisutnosti Gd-pojačanih T1 lezija na početku), učinci na 3-mjesečni i 6-mjesečni CDP bili su mali (smanjenje rizika iznosilo je 7 % odnosno 13 %).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka siponimod u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u liječenju multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Vrijeme (T_{max}) do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi (C_{max}) nakon višekratne peroralne primjene siponimoda iznosi oko 4 sata (raspon: 2 do 12 sati). Apsorpcija siponimoda je ekstenzivna (≥70%, na osnovu količine radioaktivnosti izlučene u urinu i količine metabolita u stolici ekstrapolirane u beskonačnost). Apsolutna oralna bioraspoloživost siponimoda iznosi otprilike 84%. Za 2 mg siponimoda koji se daje jedanput dnevno tokom 10 dana, srednji Cmax od 30,4 ng/ml i srednji AUC_{tau} od 558 h*ng/ml bili su opaženi 10. dana. Stanje dinamičke ravnoteže bilo je dosegnuto nakon ponavljane primjene siponimoda tokom otprilike 6 dana jedanput na dan.

Uprkos odgodi T_{max} na 8 sati nakon jednokratne doze, unos hrane nije imao učinka na sistemsku izloženost siponimodu (C_{max} i AUC) pa se siponimod može uzimati bez obzira na obroke (vidjeti

Odobreno ALMBIH 23.4.2024.

dio 4.2).

Distribucija

Siponimod se distribuira u tkiva s umjerenim srednjim volumenom distribucije od 124 litre. Frakcija siponimoda koja se nalazi u plazmi je 68% kod ljudi. Siponimod lako prelazi krvno-moždanu barijeru. Vezanje siponimoda za proteine iznosi >99,9% kod zdravih ispitanika i kod bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega.

Biotransformacija

Siponimod se ekstenzivno metabolizira, uglavnom putem citohroma P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) te u manjoj mjeri putem citohroma P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%).

Ne očekuje se da će farmakološka aktivnost glavnih metabolita M3 i M17 doprinijeti kliničkom učinku i sigurnosti siponimoda u ljudi.

In vitro istraživanja ukazala su na to da siponimod i njegovi glavni sistemski metaboliti M3 i M17 ne pokazuju nikakav klinički relevantan potencijal za interakcije s lijekovima pri terapijskoj dozi od 2 mg jedanput na dan za sve ispitivane CYP enzime i prijenosnike te ne zahtijevaju kliničko istraživanje.

CYP2C9 je polimorfan i genotip utječe na frakcijske doprinose dvaju puteva oksidativnog metabolizma za cjelokupnu eliminaciju. PBPK modeliranje ukazuje na diferencijalnu inhibiciju i indukciju CYP3A4 puteva ovisnu o genotipu CYP2C9. Uz smanjenu metaboličku aktivnost CYP2C9 u navedenim genotipovima, predviđa se veći učinak CYP3A4 inhibitora i induktora na izloženost siponimodu (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Prividni sistemski klirens (CL/F) od 3,11 l/h bio je procijenjen kod bolesnika s MS-om. Prividni poluživot eliminacije siponimoda iznosi otprilike 30 sati.

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

Linearnost

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

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

Karakteristike u specifičnim grupama ili specijalnim populacijama

Genotip CYP2C9
Genotip CYP2C9 utječe na CL/F siponimoda. Dvije populacijske farmakokinetičke analize ukazale su da se ispitanici s CYP2C9*1*1 i *1*2 ponašaju kao brzi metabolizatori, ispitanici s *2*2 i *1*3 kao srednje brzi metabolizatori, a ispitanici s *2*3 i *3*3 kao spori metabolizatori. U poređenju s ispitanicima CYP2C9*1*1, pojedinci s genotipovima CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 odnosno *3*3 imaju redom 20%, 35-38%, 45-48% odnosno 74% manje vrijednosti CL/F. Izloženost siponimodu stoga je otprilike 25%, 61%, 91% odnosno 284% veća u redom, CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 i *3*3 ispitanika, u poređenju s ispitanicima *1*1 (vidjeti Tabelu 4) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Postoje i drugi rjeđi polimorfizmi enzima CYP2C9. Farmakokinetika siponimoda nije procijenjena kod takvih ispitanika. Neki polimorfizmi poput *5, *6, *8 i *11 povezani su sa smanjenjem ili gubitkom funkcije enzima. Procjenjuje se da aleli CYP2C9 *5, *6, *8 i *11 imaju kombinovanu učestalost od približno 10% u populacijama afričkog porijekla, 2% u populaciji hispanskog porijekla/Latinoamerikanaca i <0,4% kod bijelaca i Azijata.

Tabela 4 Genotip CYP2C9 utječe na CL/F siponimoda i sistemsku izloženost

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Genotip CYP2C9	Učestalost u bijelaca	Procijenjeni CL/F (L/h)	% od CYP2C9*1*1 CL/F	% povećanja izloženosti u odnosu na CYP2C9*1*1
Brzi metabolizatori				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Srednje brzi metabolizatori				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Spori metabolizatori				
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

Starije osobe
Rezultati populacijske farmakokinetike ukazuju na to da nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih bolesnika (u dobi od 65 i više godina). Nije bilo bolesnika starijih od 61 godine uključenih u klinička ispitivanja. Siponimod se mora upotrebljavati oprezno kod starijih osoba (vidjeti dio 4.2).

Spol
Rezultati populacijske farmakokinetike upućuju da nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu spola.

Rasa/etničko podrijetlo
Farmakokinetički parametri jednokratne doze nisu se razlikovali između zdravih Japanaca i bijelaca, što upućuje na odsutnost etničke osjetljivosti na farmakokinetiku siponimoda.

Oštećenje funkcije bubrega
Nisu potrebna prilagođavanja doze siponimoda kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Srednja vrijednost poluživota siponimoda i C_{max} (ukupni i nevezani) usporedivi su između ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ispitanika. AUC-i za ukupni i nevezani siponimod bili su samo blago povišeni (za 23 do 33%) u poređenju sa zdravim ispitanicima. Učinci bolesti bubrega u završnom stadiju ili hemodijalize na farmakokinetiku siponimoda nisu bili ispitivani. Zbog visokog stepena vezanja siponimoda za proteine u plazmi (>99,9%), ne očekuje se da će hemodijaliza promijeniti koncentraciju ukupnog i nevezanog siponimoda i nisu predviđena prilagođavanja doze na osnovu ovih razmatranja.

Oštećenje funkcije jetre
Siponimod se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Nisu potrebna prilagođavanja doze siponimoda kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. AUC za farmakokinetiku nevezanog siponimoda viši je za 15% kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre te za 50% kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, u poređenju sa zdravim ispitanicima za ispitanu jednokratnu dozu od 0,25 mg. Srednji poluživot siponimoda bio je nepromijenjen kod oštećenja funkcije jetre.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod miševa, štakora i majmuna, siponimod je izrazito utjecao na limfoidni sistem (limfopenija, limfoidna atrofija i smanjeni odgovor antitijela), što je u skladu s njegovom primarnom farmakološkom aktivnošću na S1P1 receptorima (vidjeti dio 5.1).

Toksičnosti koje su ograničavale dozu u životinjskih vrsta bile su nefrotoksičnost kod miševa, povećanje tjelesne težine kod štakora te neželjene reakcije CNS-a i gastrointestinalne neželjene reakcije kod majmuna. Glavni ciljni organi toksičnosti u glodavaca uključivali su pluća, jetru, štitnjaču, bubreg i uterus/vaginu. Kod majmuna je dodatno uočen učinak na mišiće i kožu. Te su se toksičnosti razvile pri više od 30-orostruko višim sistemskim nivoma siponimda od izloženosti u ljudi na osnovu AUC-a pri dozi održavanja od 2 mg/dan.

Siponimod nije pokazao nikakav fototoksični potencijal ili potencijal za ovisnost te nije bio genotoksičan ni *in vitro* ni *in vivo*.

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Kancerogenost

U istraživanjima kancerogenosti, siponimod je inducirao limfom, hemangiom i hemangiosarkom kod miševa, dok su kod mužjaka štakora bili utvrđeni folikularni adenom i karcinom štitne žlijezde. Ti su se nalazi tumora smatrali ili specifičnima za miševe ili pripisan metaboličkim prilagođavanjema jetre kod naročito osjetljivih vrsta štakora te je njihova važnost za ljude upitna.

Plodnost i reproduktivna toksičnost

Siponimod nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora do najviše ispitivane doze, što predstavlja približno 19 puta veću sigurnosnu granicu na osnovu sistemske izloženosti ljudi (AUC) pri dnevnoj dozi od 2 mg.

Za receptor na koji siponimod (sfinozin 1-fosfat receptor) utječe poznato je da je uključen u stvaranje krvnih sudova tokom embriogeneze.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja provedenim kod štakora i kunića, siponimod je inducirao embriotoksične učinke bez toksičnosti za majku. U obje je vrste bio povećan prenatalni mortalitet. Dok je kod štakora bio opažen veći broj fetusa s vanjskim, koštanim i visceralnim malformacijama (npr. rascjep nepca i nepravilne ključne kosti, kardiomegalija i edem), kod etusa kunića bile su uglavnom opažene koštane i visceralne varijacije.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenog kod štakora, bio je povećani broj mrtve (mrtvorođene ili pronađene uginule prije 4. dana nakon poroda) i malformirane mladunčadi (muška mladunčad s urogenitalnim malformacijama i/ili smanjenom anogenitalnom udaljenošću; mladunčad oba spola s edemom, oteknutom mekom lubanjom ili savinutim stražnjim udovima).

Nivoe izloženosti (AUC) pri odgovarajućim NOAEL vrijednostima za embriofetalni (štakori i kunići) i pre-/postnatalni (štakori) razvoj bili su ispod sistemske izloženosti u ljudi (AUC) pri dnevnoj dozi od 2 mg i stoga ne postoji sigurnosna granica.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza
krospovidon
gliceroldibehenat
koloidni bezvodni silicijev dioksid

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171) crveni
željezov oksid (E172) crni
željezov oksid (E172) talk
sojin lecitin
ksantanska guma

Mayzent 2 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza
krospovidon
gliceroldibehenat
koloidni bezvodni silicijev dioksid

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol) titanijev
dioksid (E171) žuti željezov
oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172) talk
sojin lecitin
ksantanska guma

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok upotrebe

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Mayzent 0,25 mg filmom obložene tablete

Pakovanja za titraciju od 12 filmom obloženih tableta u PA/Al/PVC/Al blisteru u omotu u obliku novčanika.

Pakovanja od 120 filmom obloženih tableta u PA/Al/PVC/Al blisterima.

Mayzent 2 mg filmom obložene tablete

Pakovanja od 28 filmom obloženih tableta u PA/Al/PVC/Al blisterima.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35
Bazel, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Novartis BA d.o.o.
Antuna Hangija bb, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Mayzent 120x0,25 mg broj dozvole: 04-07.3-1-398/20 od 01.09.2021.
Mayzent 12x0,25 mg broj dozvole: 04-07.3-1-397/20 od 01.09.2021.
Mayzent 28x2 mg broj dozvole: 04-07.3-1-399/20 od 01.09.2021.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23.04.2024.

Odobreno
ALMBIH
23.4.2024.