

Mayzent[®]

0,25 mg i 2 mg tabletki powlekane (siponimod)

Lista kontrolna dla lekarza*

**Ważne punkty do zapamiętania
przed, podczas i po leczeniu
produktem leczniczym Mayzent[®]**

Spis treści

Wprowadzenie	3
Wskazanie do stosowania	3
Aspekty dotyczące doboru pacjentów	3
Przeciwwskazania	3
Mayzent® nie jest zalecany	3
Zalecenia dotyczące leczenia produktem leczniczym Mayzent®	4
Przed rozpoczęciem leczenia	4
Schemat rozpoczynania leczenia	5
Rozpoczynanie leczenia: zalecenia dla pacjentów z pewnymi współwystępującymi chorobami serca	6
Podczas leczenia	7
Po zakończeniu leczenia	7
Dalsze informacje	8
Skrócona informacja o leku	9

Działania niepożądane

Należy zgłaszać działania niepożądane. Formularze zgłoszeniowe i informacje dotyczące zgłaszania można znaleźć na stronie <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub otrzymać dzwoniąc do:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49 21 301, faks: 22 49 21 309.

Działania niepożądane należy także zgłaszać firmie Novartis:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów, tel.: 22 375 48 80, faks: 22 375 47 50, e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com

Wprowadzenie

Niniejsza lista kontrolna zawiera kluczowe informacje dotyczące ważnych zagrożeń związanych z leczeniem produktem leczniczym Mayzent® oraz opis czynności, które należy podjąć, aby zminimalizować te zagrożenia.

W ramach planu minimalizacji ryzyka opracowano także Przewodnik dla pacjenta i opiekuna oraz Informację dla pacjentek w wieku rozrodczym, które można wykorzystać podczas rozmowy z pacjentami.

Zaleca się, by oprócz niniejszej listy kontrolnej, fachowy personel medyczny zapoznał się także z treścią zatwierdzonej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Mayzent®.

Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy Mayzent® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnym postępującym stwardnieniem rozsianym (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych.

Aspekty dotyczące doboru pacjentów

Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Mayzent® jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na substancję czynną, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w ChPL
- Zespołem niedoboru odporności
- Postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML) lub kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych (CM) w wywiadzie
- Czynnymi nowotworami złośliwymi
- Ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh)
- Występowaniem w ciągu ostatnich 6 miesięcy zawału mięśnia sercowego (MI), niestabilnej dławicy piersiowej, udaru/przemijającego ataku niedokrwiennego (TIA), zaostrzenia niewydolności serca (wymagającego leczenia szpitalnego) lub niewydolności serca klasy III/IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA)
- Występowaniem w wywiadzie bloku przedsionkowo-komorowego (AV) drugiego stopnia typu Mobitz II, bloku AV trzeciego stopnia, bloku zatokowo-predsionkowego lub zespołu chorego węzła zatokowego, jeśli nie mają wszczepionego rozrusznika
- Homozygotycznym genotypem CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (słabo metabolizujący)
- Podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji

Mayzent® nie jest zalecany

Leczenie produktem leczniczym Mayzent® nie jest zalecane u wymienionych niżej pacjentów.

Stosowanie produktu leczniczego Mayzent należy rozważyć wyłącznie po dokonaniu analizy stosunku ryzyka do korzyści z leczenia i po konsultacji z kardiologiem, który określi najbardziej odpowiednią strategię monitorowania stanu pacjenta oraz możliwość zmiany stosowanej terapii na lek niepowodujący zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem leczenia.

- Pacjenci z objawami bradykardii lub nawracającymi omdleniami w wywiadzie
- Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym
- Pacjenci z ciężkim nieleczonym bezdechem sennym
- Pacjenci z wydłużonym odstępem QTc >500 msec
- Pacjenci przyjmujący następujące leki w chwili rozpoczęcia leczenia:
 - leki przeciwaritmiczne klasy Ia (chinidyna, prokainamid) lub klasy III (amiodaron, sotalol)
 - blokery kanału wapniowego (np. werapamil, diltiazem)
 - inne leki (np. iwabradyna lub digoksyna), o których wiadomo, że spowalniają częstość akcji serca

Zalecenia dotyczące leczenia produktem leczniczym Mayzent®

Lista kontrolna i zamieszczony po niej schemat mają pomóc w prowadzeniu leczenia produktem Mayzent®. Przedstawiono w nich najważniejsze etapy i aspekty do uwzględnienia podczas rozpoczęcia, prowadzenia i kończenia leczenia.

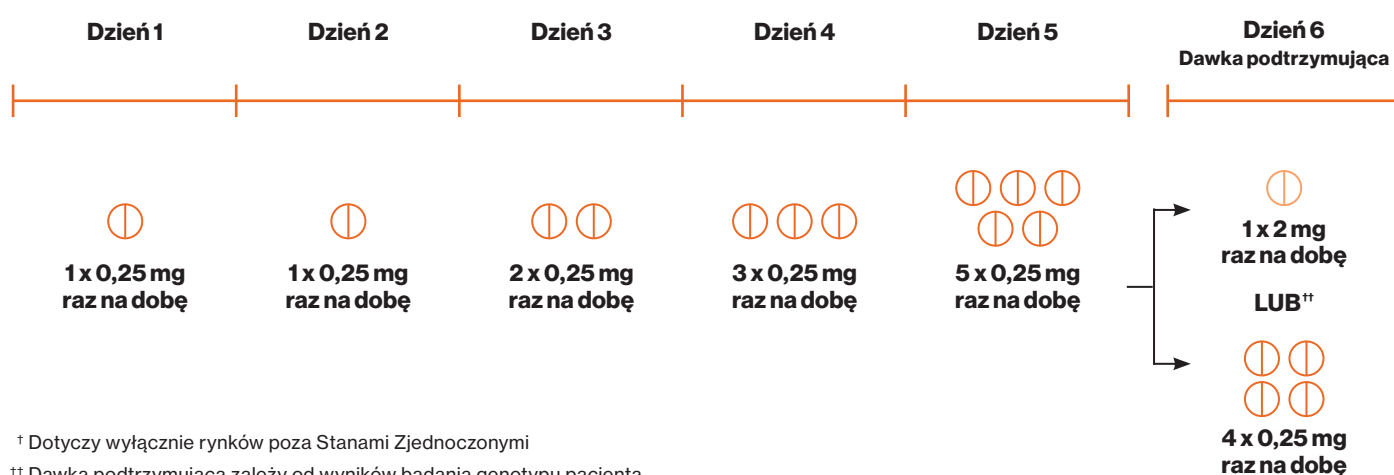
Przed rozpoczęciem leczenia

- Upewnić się, że dobór pacjenta nastąpił z uwzględnieniem przeciwwskazań i zaleceń wykluczających możliwość leczenia
- Określić genotyp CYP2C9 pacjenta, aby ustalić prawidłową dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Mayzent®. Genotyp można określić na podstawie badania próbki DNA uzyskanej z krwi lub śliny (wymaz policzkowy) metodą sekwencjonowania Sangera lub metodami opartymi na PCR w celu zidentyfikowania wariantów alleli CYP2C9*2 i *3
 - Pacjenci z genotypem CYP2C9*3*3 nie powinni otrzymywać produktu leczniczego Mayzent®
 - Pacjenci z genotypem CYP2C9*1*3 lub CYP2C9*2*3 powinni otrzymywać dawkę podtrzymującą wynoszącą 1 mg (po okresie leczenia według schematu stopniowego zwiększania dawki)
 - Wszyscy inni pacjenci (CYP2C9*1*1, *1*2, *2*2) mogą otrzymywać dawkę 2 mg (po okresie leczenia według schematu stopniowego zwiększania dawki)
- Sprawdzić parametry życiowe i wykonać wyjściowe badanie elektrokardiograficzne (EKG) u pacjentów z występowaniem w wywiadzie bradykardii zatokowej (częstość akcji serca <55 uderzeń na minutę), bloku przedsionkowo-komorowego pierwszego lub drugiego stopnia (typu Mobitz I) lub występowaniem w wywiadzie zawału mięśnia sercowego lub niewydolności serca, jeśli leczenie nie jest przeciwwskazane
- Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku z wieloma chorobami współistniejącymi lub dużym zaawansowaniem choroby/niesprawności (ze względu na możliwe zwiększenie ryzyka takich zdarzeń, jak zakażenia lub bradyarytmia podczas rozpoczynania leczenia)
- Sprawdzić dostępność badania morfologii krwi i prób czynnościowych wątroby wykonanych w ostatnim czasie (tj. w ciągu 6 miesięcy lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia)
- Nie rozpoczynać leczenia produktem Mayzent® u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem do czasu ustąpienia zakażenia
- Należy zachować ostrożność, jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje leki przeciwnowotworowe, leki immunomodulujące lub immunosupresyjne (w tym kortykosteroidy) z powodu ryzyka addytywnego działania na układ immunologiczny
- Pouczyć pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia występujących podczas leczenia
- Wykonać badania na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez lekarza lub bez udokumentowanego pełnego programu szczepienia przeciwko VZV. W przypadku uzyskania negatywnego wyniku zaleca się wykonanie szczepienia, a rozpoczęcie leczenia produktem Mayzent® należy przełożyć o 1 miesiąc, aby umożliwić rozwinięcie się pełnego działania szczepionki
- Należy doradzić pacjentom zgłaszanie zaburzeń widzenia występujących w dowolnym momencie podczas leczenia
- Przed rozpoczęciem leczenia należy zlecić badanie okulistyczne u pacjentów z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka lub współwystępującymi zaburzeniami siatkówki
- Przeprowadzić badanie skóry i zachować czujność wobec nowotworów złośliwych skóry
- Nie rozpoczynać leczenia u pacjentów z obrzękiem płamki aż do jego ustąpienia
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą uzyskać negatywny ujemny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia
- Należy pouczyć kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnych poważnych zagrożeniach dla płodu związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Mayzent® i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 10 dni po zakończeniu leczenia, w czym pomocna będzie Informacja dla pacjentek w wieku rozrodczym
- **Przekazać pacjentom Przewodnik dla Pacjenta i Opiekuna**
- **Kobiety w wieku rozrodczym powinny także otrzymać Informację dla pacjentek w wieku rozrodczym**
- **Zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Mayzent®**
- **Poinformować pacjentów o znaczeniu zgłaszania zdarzeń niepożądanych swojemu lekarzowi prowadzącemu lub bezpośrednio firmie Novartis**

Schemat rozpoczynania leczenia[†]

Rozpoczęcie leczenia produktem Mayzent® powoduje przejściowe zmniejszenie częstości rytmu serca. Z tego powodu konieczne jest 5-dniowe leczenie według schematu stopniowego zwiększania dawki zanim pacjent zacznie przyjmować 2 mg dawkę podtrzymującą, co następuje od dnia 6. (patrz rysunek).

Pacjent powinien otrzymać opakowanie przeznaczone do zwiększania dawki, zawierające 12 tabletek powlekanych w etui. U pacjentów z genotypem CYP2C9*1*3 lub CYP2C9*2*3 zalecana dawka podtrzymująca to 1 mg raz na dobę (począwszy od dnia 6.). Dawkę w okresie stopniowego zwiększania i dawkę podtrzymującą można przyjmować z pokarmem lub bez.



Ważna informacja

Jeśli pacjent pominie dawkę leku dowolnego dnia w pierwszych 6 dniach leczenia, należy powtórzyć schemat stopniowego zwiększania dawki z nowym opakowaniem przeznaczonym do zwiększania dawki. Podobnie, jeśli leczenie (w dawce podtrzymującej) zostanie przerwane na 4 lub więcej dni, należy je wznowić przyjmując lek z nowego opakowania do zwiększania dawki.

Rozpoczynanie leczenia: zalecenia dla pacjentów z pewnymi współwystępującymi chorobami serca

Produkt leczniczy Mayzent® powoduje przejściowe zmniejszenie częstości rytmu serca i może pośrednio wywoływać wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV) po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów rozpoczęcie leczenia od fazy stopniowego zwiększania dawki jest zazwyczaj dobrze tolerowane.

Pacjenci z:

- bradykardią zatokową (częstość rytmu serca < 55 uderzeń na minutę),
- blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego lub drugiego stopnia [typu Mobitz I] lub

- występowaniem w wywiadzie zawału mięśnia sercowego (MI) lub niewydolności serca*, jeśli leczenie nie jest przeciwwskazane

powinni być obserwowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii przez 6 godzin po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Mayzent®. Zaleca się pomiar parametrów życiowych co godzinę w tym okresie oraz badanie EKG zarówno przed, jak i 6 godzin po podaniu dawki. W razie konieczności zmniejszenie częstości rytmu serca wywołane przez produkt Mayzent® można odwrócić podając pozajelitowo atropinę lub izoprenalinę.

* Pacjenci, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy nie powinni być leczeni produktem leczniczym Mayzent®.

- Wykonać wyjściowe badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi



Przyjęcie pierwszej, stopniowo zwiększanej dawki przez pacjenta



- Monitorować pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym przez minimum 6 godzin, z cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi

Zaleca się wykonanie badania EKG przed podaniem dawki i na zakończenie okresu obserwacji



- Czy u pacjenta po podaniu dawki wystąpiła bradyarytmia lub objawy związane z przewodzeniem?



TAK

Rozpocząć odpowiednie postępowanie

Kontynuować obserwację do ustąpienia nieprawidłowych wyników



NIE

- Czy pacjent wymagał interwencji farmakologicznej kiedykolwiek w okresie monitorowania?



TAK

Monitorować w placówce medycznej do następnego dnia

Monitorowanie jak po podaniu pierwszej dawki należy powtórzyć po podaniu drugiej dawki produktu Mayzent



NIE



Czy na zakończenie 6-godzinnego okresu monitorowania zapis EKG wykazywał:

- Nowy blok AV drugiego lub wyższego stopnia?
- QTc \geq 500 ms?



TAK

Rozpocząć odpowiednie postępowanie

Kontynuować obserwację do ustąpienia nieprawidłowych wyników

Jeśli konieczna jest interwencja farmakologiczna, kontynuować monitorowanie do następnego dnia i powtórzyć 6-godzinne monitorowanie.



NIE



- Czy na zakończenie 6-godzinnego okresu monitorowania częstość rytmu serca jest najniższa od podania pierwszej dawki leku?



TAK

Wydłużyć monitorowanie o co najmniej 2 godziny i aż do czasu, gdy częstość rytmu serca zwiększy się



NIE

Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki leku jest zakończone

Powyższą procedurę monitorowania po podaniu pierwszej dawki leku należy powtórzyć u tych pacjentów, jeśli:

- Pacjent pominie przyjęcie stopniowo zwiększanej dawki w pierwszych 6 dniach leczenia
- Leczenie zostanie przerwane na >4 kolejne dni w fazie leczenia podtrzymującego

Podczas leczenia

- Zaleca się przeprowadzenie badania okulistycznego 3-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia
 - Przeprowadzać okresowe badania okulistyczne u pacjentów z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej lub zaburzeniami siatkówki w wywiadzie
 - Doradzić pacjentom, by zgłaszali wszelkie zaburzenia widzenia występujące podczas leczenia
- Podczas leczenia zaleca się okresowe badania morfologii krwi
- Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń:
 - Rozważyć wstrzymanie leczenia w przypadku poważnego zakażenia
 - Przeprowadzić szybką diagnostykę u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami (w tym wynikami badania MRI) mogącymi sugerować CM i PML. U pacjentów z podejrzeniem CM lub PML leczenie należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML lub CM. W przypadku rozpoznania należy rozpocząć odpowiednie leczenie.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leczenia przeciwnowotworowego, immunomodulującego lub immunosupresyjnego (w tym kortykosteroidów) ze względu na ryzyko addycyjnego działania na układ immunologiczny
- Podczas leczenia siponimodem należy zachować czujność wobec nowotworów złośliwych skóry
 - Przeprowadzać badanie skóry co 6 do 12 miesięcy z uwzględnieniem oceny klinicznej. Pacjentów należy skierować do dermatologa w przypadku wykrycia podejrzanych zmian
 - Pacjenci nie powinni jednocześnie otrzymywać fototerapii promieniami UV-B lub fotochemioterapii PUVA.
- Jeśli u pacjenta wystąpią nieoczekiwane neurologiczne lub psychiczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe bądź przyspieszenie pogarszania się stanu neurologicznego, należy szybko przeprowadzić pełne badania fizykalne i neurologiczne oraz rozważyć wykonanie badania MRI
- Jeśli u pacjentów wystąpią objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, należy zlecić sprawdzenie aktywności enzymów wątrobowych. Zakończyć leczenie po potwierdzeniu istotnego uszkodzenia wątroby.
- Regularnie informować kobiety w wieku rozrodczym o poważnych zagrożeniach związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Mayzent® dla płodu
- Zakończyć leczenie, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę
- Podawanie produktu Mayzent® należy przerwać na co najmniej 10 dni przed planowaną ciążą. Przerwijąc terapię produktem Mayzent® należy wziąć pod uwagę możliwy nawrót aktywności choroby
- Należy objąć pacjentkę poradnictwem w przypadku nieplanowanej ciąży. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy ją poinformować o potencjalnych poważnych zagrożeniach dla płodu oraz wykonać badanie ultrasonograficzne
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem Mayzent® lub w ciągu 10 dni po zakończeniu leczenia siponimodem, niezależnie od tego, czy wystąpią jakiegokolwiek skutki niepożądane, czy nie, należy natychmiast zgłosić ten fakt lekarzowi prowadzącemu lub firmie Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów
ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa
tel.: 22 375 48 80, faks: 22 375 47 50
e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com

Po zakończeniu leczenia

- Powtórzyć leczenie według schematu stopniowego zwiększania dawki z użyciem nowego opakowania do zwiększania dawki, jeśli leczenie zostało zakończone przez pomyłkę i:
 - W którykolwiek z pierwszych 6 dni pacjent pominął przyjęcie stopniowo zwiększanej dawki
- LUB
- Leczenie zostało przerwane na ≥ 4 kolejne dni w fazie leczenia podtrzymującego
- U pewnych pacjentów (pacjentów z bradykardią zatokową (częstość rytmu serca < 55 uderzeń na minutę), blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego lub drugiego stopnia lub występowaniem w wywiadzie zawału mięśnia sercowego lub niewydolności serca) konieczne będzie także powtórzenie monitorowania opisanego dla pierwszej dawki leku
- Po zakończeniu leczenia produkt leczniczy Mayzent® utrzymuje się we krwi przez okres do 10 dni
 - Należy zachować ostrożność rozpoczynając w tym czasie inne terapie z powodu ryzyka działań addycyjnych
- Jeśli stosowanie siponimodu zostanie zakończone, należy wziąć pod uwagę możliwość nawrotu dużej aktywności choroby i odpowiednio monitorować stan pacjenta
- Należy pouczyć pacjentów, by natychmiast zgłaszali przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażeń przez okres do jednego miesiąca po zakończeniu leczenia.
- Należy pouczyć pacjentki o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji przez co najmniej 10 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w ciągu 10 dni po zakończeniu leczenia produktem Mayzent®, niezależnie od tego, czy wystąpią zdarzenia niepożądane, czy nie, należy natychmiast zgłosić ten fakt lekarzowi prowadzącemu lub firmie Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych:
- Novartis Poland Sp. z o.o.
Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów
ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa
tel.: 22 375 48 80, faks: 22 375 47 50
e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com
- Firma Novartis wprowadziła **program intensywnego monitorowania wyników ciąży** (ang. *PRegnancy outcomes Intensive Monitoring*, PRIM), będący rejestrem opartym na udoskonalonych mechanizmach obserwacji, prowadzonym w celu gromadzenia informacji o ciążach u pacjentek narażonych na działanie siponimodu bezpośrednio przed zejściem w ciążę lub w trakcie jej trwania oraz o skutkach obserwowanych u dziecka w okresie 12 miesięcy po urodzeniu

Dalsze informacje

Aby uzyskać bardziej szczegółowe wskazówki dotyczące stosowania produktu leczniczego Mayzent®, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dostępną na stronie <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mayzent>.

ChPL, Przewodnik dla pacjenta i opiekuna, Informacja dla pacjentek w wieku rozrodczym oraz Lista kontrolna dla lekarza są dostępne na stronie <https://www.novartis.pl/>.

Mayzent® Siponimod

▼ Niniejszy lek będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt „Działania niepożądane”.

Postać, skład: Tabletki powlekane. Każda tabletki powlekana zawiera 0,25 mg lub 2 mg siponimodu (w postaci siponimodu z kwasem fumarynowym). **Wskazania:** Lek Mayzent jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (patrz ChPL). **Dawkowanie:** Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów należy koniecznie wykonać badanie genotypu CYP2C9, aby określić u nich metabolizm leku przy udziale CYP2C9 (patrz ChPL). U pacjentów z genotypem CYP2C9*3*3 nie należy stosować siponimodu. U pacjentów z genotypem CYP2C9*2*3 lub *1*3 zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 mg raz na dobę (cztery tabletki po 0,25 mg). Zalecana dawka podtrzymująca siponimodu u pacjentów z wszystkimi innymi genotypami CYP2C9 wynosi 2 mg. Lek Mayzent należy przyjmować raz na dobę. **Rozpoczęcie leczenia:** Leczenie należy rozpocząć od opakowania przeznaczonego do zwiększania dawki, które wystarcza na 5 dni. Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,25 mg przyjmowanej raz na dobę w 1. i 2. dniu, a następnie pacjent przyjmuje raz na dobę dawkę 0,5 mg w 3. dniu, dawkę 0,75 mg w 4. dniu i dawkę 1,25 mg w 5. dniu tak, by w 6. dniu osiągnąć przepisana przez lekarza dawkę podtrzymującą siponimodu (patrz Tabela 1). Podczas pierwszych 6 dni od rozpoczęcia leczenia zalecaną dawkę dobową należy przyjmować raz na dobę rano, z posiłkiem lub bez posiłku.

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

Zwiększanie dawki	Dawka, jaką należy przyjąć	Schemat zwiększania dawki	Nazwa dawki
Dzień 1.	0,25 mg	1×0,25 mg	DAWKA STOPNIOWO ZWIĘKSZANA
Dzień 2.	0,25 mg	1×0,25 mg	
Dzień 3.	0,5 mg	2×0,25 mg	
Dzień 4.	0,75 mg	3×0,25 mg	
Dzień 5.	1,25 mg	5×0,25 mg	
Dzień 6.	2 mg ¹	1×2 mg ¹	DAWKA PODTRZYMUJĄCA

¹ U pacjentów z genotypem CYP2C9*2*3 lub *1*3 zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 mg raz na dobę (4×0,25 mg) (patrz wyżej oraz punkty 4.4 i 5.2). Dodatkowa ekspozycja wynosząca 0,25 mg w dniu 5. nie ma wpływu na bezpieczeństwo pacjenta.

Pominięcie dawki (dawk) podczas rozpoczynania leczenia: Jeśli w ciągu pierwszych 6 dni leczenia jednego dnia dojdzie do pominięcia stopniowo zwiększanej dawki, leczenie należy rozpocząć ponownie korzystając z nowego opakowania przeznaczonego do zwiększania dawki. **Pominięcie dawki po 6. dniu leczenia:** W razie pominięcia dawki należy przyjąć przepisana dawkę w kolejnym wyznaczonym terminie; nie należy podawać kolejnej dawki. **Ponowne rozpoczęcie leczenia podtrzymującego po przerwaniu leczenia:** Jeśli leczenie podtrzymujące zostanie przerwane na 4 lub więcej kolejnych dawk dobowych, leczenie siponimodem należy ponownie rozpocząć korzystając z nowego opakowania przeznaczonego do zwiększania dawki. **Szczególne populacje pacjentów: Pacjenci w podeszłym wieku:** Z uwagi na brak wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności, należy zachować ostrożność stosując lek Mayzent u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz ChPL). **Zaburzenia czynności nerek:** Na podstawie farmakologicznych badań klinicznych nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby: Leku Mayzent nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, jednak u tych pacjentów należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie (patrz ChPL). **Dzieci i młodzież:** Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku Mayzent u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. **Przeciwwskazania:** Zespół niedoboru odporności. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia lub kryptokokowe zapalenie opon mózgowych w wywiadzie. Czynne nowotwory złośliwe. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh). Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego (MI), niestabilna dławica piersiowa, udar/przemijający atak niedokrwienny (TIA), zaostrezenie niewydolności serca (wymagające leczenia szpitalnego) lub niewydolność serca klasy III/IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA). Pacjenci, u których w wywiadzie występuje blok przedsionkowo-komorowy (AV) drugiego stopnia typu Mobitz II, blok AV trzeciego stopnia, blok zatokowo-przedsionkowy lub zespół chorego węzła zatokowego, jeśli nie mają wszczepionego rozrusznika serca. Pacjenci o homozygotycznym genotypie CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (słabo metabolizujący). Podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz ChPL). Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **Środki ostrożności/Ostrzeżenia: Zakażenia: Ryzyko zakażeń:** Głównym działaniem farmakodynamicznym siponimodu jest zależne od dawki zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Działanie to jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Działanie siponimodu na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń. Przed rozpoczęciem leczenia powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia. Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ powinna prowadzić do zmniejszenia dawki do 1 mg, ponieważ w badaniach klinicznych dawkę siponimodu zmniejszano u pacjentów z bezwzględną liczbą limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$. Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ u pacjenta już stosującego siponimod w dawce 1 mg powinna prowadzić do przerwania leczenia siponimodem do czasu osiągnięcia wartości $0,6 \times 10^9/l$ i wówczas można rozważyć wznowienie leczenia siponimodem. Rozpoczęcie leczenia należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia. Ponieważ resztkowe działanie farmakologiczne, takie jak zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych może utrzymywać się do 3-4 tygodni po zakończeniu leczenia, w tym okresie należy nadal prowadzić czujną obserwację pacjenta pod kątem zakażeń. Należy pouczyć pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali objawy zakażenia lekarzowi prowadzącemu. Należy rozważyć wstrzymanie leczenia siponimodem w przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia. Po zastosowaniu siponimodu zgłoszono przypadek kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (CM). W przypadku rozpoznania CM należy rozpocząć odpowiednie leczenie. Po zastosowaniu siponimodu w programie rozwojowym leku nie zgłoszono żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML); jednak przypadki takie były zgłaszane po zastosowaniu innego modulatora receptora STP. W przypadku podejrzenia PML leczenie siponimodem należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML. W programie rozwoju siponimodu zgłaszano przypadki zakażenia wirusami opryszczki (w tym jeden przypadek reaktywacji zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca [VZV] prowadzący do wystąpienia zapalenia opon mózgowych w przebiegu zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca). **Szczepienia:** Przed rozpoczęciem leczenia siponimodem u pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się pełny cykl szczepień przeciwko ospie, po którym należy odczekać 1 miesiąc zanim rozpocznie się leczenie, aby wystąpił pełny efekt szczepienia. Należy unikać stosowania żywych szczepionek atenuowanych podczas przyjmowania siponimodu i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Szczepienia mogą być mniej skuteczne, jeśli zostaną podane podczas leczenia siponimodem. Zaleca się przerwanie leczenia 1 tydzień przed planowanym szczepieniem i nie wznowianie go do 4 tygodni po szczepieniu. Przerwywanie leczenia siponimodem z powodu szczepienia, należy wziąć pod uwagę możliwy nawrót aktywności choroby. **Jednoczesne leczenie przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne:** Należy zachować ostrożność podając jednocześnie leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne (w tym kortykosteroidy) ze względu na ryzyko addycyjnego działania na układ immunologiczny

podczas takiej terapii (patrz ChPL). **Obrzęk płamki żółtej:** Większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Ponieważ przypadki obrzęku płamki żółtej występowały również podczas długotrwałego leczenia, pacjenci powinni zgłaszać zaburzenia widzenia występujące w dowolnym momencie podczas leczenia siponimodem i zaleca się ocenę dna oka obejmującą badanie płamki żółtej. Nie należy rozpoczynać leczenia siponimodem u pacjentów z obrzękiem płamki żółtej aż do jego ustąpienia. Siponimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej w wywiadzie lub występującą wcześniej/współwystępującą chorobą siatkówki, ze względu na potencjalne zwiększenie ryzyka obrzęku płamki żółtej. Zaleca się, by u tych pacjentów wykonywać badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas stosowania siponimodu, aby wykryć obrzęk płamki żółtej. Zaleca się przerwanie leczenia siponimodem, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk płamki żółtej. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia siponimodem po ustąpieniu obrzęku płamki żółtej, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta.

Bradarytmia: Zmniejszenie częstości akcji serca: Rozpoczęcie leczenia siponimodem powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i dlatego na początku leczenia stosuje się schemat stopniowego zwiększania dawki umożliwiający osiągnięcie dawki podtrzymującej w dniu 6. Największe dobowe zmniejszenie średniej częstości akcji serca mierzonej co godzinę, podane w wartościach bezwzględnych obserwuje się w dniu 1., ze średnim zmniejszeniem tętna o 5 do 6 uderzeń na minutę. Zmniejszenie częstości akcji serca po podaniu dawki leku w kolejnych dniach jest mniej wyraźne. Podczas dalszego nieprzerwanego podawania leku częstość akcji serca zaczyna zwiększać się po dniu 6. i osiąga wartości takie same, jak w grupie otrzymującej placebo w ciągu 10 dni od rozpoczęcia leczenia. Częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę była rzadko obserwowana. Pacjenci, u których wystąpiła bradykardia, na ogół nie odczuwali żadnych objawów. Jeśli to konieczne, zmniejszenie częstości akcji serca wywołane przez siponimod można odwrócić przez pozajelitowe dawki atropiny lub izoprenaliny. **Przewodzenie przedsionkowo-komorowe:** Rozpoczęcie leczenia siponimodem wiąże się z przemijającymi opóźnieniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego, które występują według podobnego schematu czasowego, co zmniejszenie częstości akcji serca obserwowane podczas stopniowego zwiększania dawki. W większości przypadków opóźnienia przewodzenia przedsionkowo-komorowego objawiały się jako bloki przedsionkowo-komorowe (AV) pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w zapisie elektrokardiograficznym). **Zalecenia dotyczące rozpoczęcia leczenia u pacjentów z pewnymi występującymi wcześniej chorobami serca:** W ramach środków ostrożności pacjenci z następującymi chorobami serca powinni być poddani obserwacji przez 6 godzin po podaniu pierwszej dawki siponimodu w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii: • bradykardia zatokowa (częstość akcji serca <55 uderzeń na minutę), • blok przedsionkowo-komorowy pierwszego lub drugiego stopnia [typu Mobitz I] w wywiadzie, • zawał mięśnia sercowego w wywiadzie lub • niewydolność serca w wywiadzie (pacjenci z niewydolnością serca klasy I i II wg NYHA). U tych pacjentów zaleca się, by przed podaniem dawki i pod koniec okresu obserwacji wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG). Jeśli po podaniu dawki wystąpi bradyarytmia lub objawy związane z zaburzeniami przewodzenia lub jeśli badanie EKG wykonane po 6 godzinach od podania dawki wykaże nowy blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub wyższego stopnia lub QTc \geq 500 ms, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie i kontynuować obserwację pacjenta aż do ustąpienia tych objawów/wyników. Jeśli konieczne jest leczenie farmakologiczne, należy kontynuować monitorowanie pacjenta do następnego dnia i powtórzyć 6-godzinne monitorowanie po podaniu drugiej dawki. Ze względu na ryzyko poważnych zaburzeń rytmu serca lub istotnej bradykardii, siponimodu nie należy stosować u pacjentów z: • występującymi w wywiadzie objawową bradykardią lub nawracającymi omdleniami, • niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub • ciężkim, nieleczonym bezdechem sennym. U tych pacjentów leczenie siponimodem należy rozważyć wyłącznie, jeśli przewidywane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia oraz należy skonsultować się z kardiologiem przed rozpoczęciem leczenia, aby ustalić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania stanu pacjenta. Wnikliwe badanie QT wykazało brak istotnego bezpośredniego wpływu siponimodu na wydłużenie odstępu QT oraz brak potencjalnego arytmogennego działania siponimodu związane z wydłużeniem odstępu QT. Rozpoczęcie leczenia może spowodować

zmniejszenie częstości akcji serca i pośrednie wydłużenie odstępu QT w fazie stopniowego zwiększania dawki. Stosowanie siponimodu nie było badane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, prokainamidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków przeciwarrytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków torsade de pointes u pacjentów z bradykardią. Ponieważ rozpoczęcie leczenia powoduje zmniejszenie częstości akcji serca, siponimodu nie należy stosować jednocześnie z tymi produktami leczniczymi podczas rozpoczynania leczenia. Doświadczenie ze stosowaniem siponimodu jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki blokujące kanały wapniowe spowalniające czynność serca (takie jak werapamil lub diltiazem) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. iwabradyna lub digoksyna), ponieważ te produkty lecznicze nie były badane u pacjentów otrzymujących siponimod w badaniach klinicznych. Jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działania addycyjne na częstość akcji serca na ogół nie należy rozpoczynać leczenia siponimodem u pacjentów przyjmujących jednocześnie te substancje (patrz punkt 4.5). U tych pacjentów leczenie siponimodem należy rozważać wyłącznie, jeśli przewidywane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia. Jeśli podczas rozpoczynania leczenia siponimodem rozważa się jednocześnie leczenie jedną z wyżej wymienionych substancji, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca lub odpowiedniego monitorowania podczas rozpoczynania leczenia. **Czynność wątroby:** Przed rozpoczęciem leczenia siponimodem należy zapoznać się z ostatnimi (tj. wykonanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny. U pacjentów, u których podczas leczenia wystąpią objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby, należy zbadać aktywność enzymów wątrobowych i przerwać leczenie siponimodem, jeśli potwierdzone będzie istotne uszkodzenie wątroby. Wznowienie terapii będzie zależało od stwierdzenia innej przyczyny uszkodzenia wątroby oraz od korzyści dla pacjenta wynikających ze wznowienia leczenia w porównaniu z ryzykiem nawrotu zaburzeń czynności wątroby. **Nowotwory skóry:** W badaniu A2304 najczęstszym nowotworem był rak podstawnokomórkowy, który zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej siponimod w dawce 2 mg (1,01%, 12 pacjentów) i w grupie otrzymującej placebo (1,23%, 7 pacjentów). Jednak u pacjentów leczonych siponimodem zgłaszano dodatkowe przypadki przy dłuższej ekspozycji na lek (patrz ChPL). Inne nowotwory złośliwe skóry, w tym czerniak, były również zgłaszane u pacjentów leczonych siponimodem oraz u pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie innym modulatorem S1P. U wszystkich pacjentów zaleca się przeprowadzenie badania skóry w chwili rozpoczynania leczenia, a następnie co 6 do 12 miesięcy biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. Należy doradzić pacjentom, by niezwłocznie zgłaszali lekarzowi prowadzącemu wszelkie podejrzaną zmiany skórne. Pacjentów leczonych siponimodem należy przestrzec przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry. Pacjenci ci nie powinni jednocześnie otrzymywać fototerapii promieniowaniem UVB lub fotochemioterapii PUVA. **Nieoczekiwane neurologiczne lub psychiczne objawy podmiotowe/przedmiotowe:** Po zastosowaniu innego modulatora receptora sfinozy-1-fosforanu (S1P) zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). Zdarzeń takich nie zgłaszano po zastosowaniu siponimodu w programie rozwoju leku. **Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi:** Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby, należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia siponimodem zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie działań dotychczas stosowanych leków na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytopenii). Ze względu na charakterystykę i czas trwania immunosupresyjnych działań alemtuzumabu opisanych w informacji o tym produkcie, nie zaleca się rozpoczynania leczenia siponimodem po leczeniu alemtuzumabem. Leczenie siponimodem można na ogół rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru. **Wpływ na ciśnienie krwi:** Pacjenci z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wykluczeni z badań klinicznych; u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia siponimodem. Podczas leczenia siponimodem należy regularnie

kontrolować ciśnienie krwi. **Genotyp CYP2C9:** Przed rozpoczęciem leczenia siponimodem u pacjentów należy wykonać badanie genotypu CYP2C9, aby określić aktywność izoenzymu CYP2C9 (patrz punkt 4.2). Pacjenci o homozygotycznym genotypie CYP2C9*3 (genotyp CYP2C9*3*3: około 0,3 do 0,4% populacji) nie powinni być leczeni siponimodem. Stosowanie siponimodu u tych pacjentów powoduje znaczne zwiększenie stężenia siponimodu w osoczu. Aby uniknąć zwiększonej ekspozycji na siponimod zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 mg na dobę u pacjentów z genotypem CYP2C9*2*3 (1,4 1,7% populacji) oraz u pacjentów z genotypem *1*3 (9 12% populacji). **Kobiety w wieku rozrodczym:** Ze względu na ryzyko dla płodu siponimod jest przeciwwskazany podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o tym ryzyku dla płodu, muszą uzyskać negatywny wynik testu ciążyowego i stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez co najmniej 10 dni po zakończeniu leczenia (patrz ChPL). **Przerwanie leczenia siponimodem:** Po przerwaniu leczenia innym modulatorem receptora 5-HT_{2A} rzadko zgłaszano występowanie ciężkiego zaostrzenia choroby, w tym efektu z odbicia. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby po przerwaniu leczenia siponimodem. Po przerwaniu leczenia siponimodem lek utrzymuje się we krwi przez okres do 10 dni. Rozpoczęcie innego leczenia w tym czasie spowoduje jednoczesną ekspozycję na siponimod. U zdecydowanej większości (90%) pacjentów z SPMS liczba limfocytów powraca do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 10 dni od zakończenia leczenia. Jednak resztkowe działania farmakodynamiczne, takie jak zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych, mogą utrzymywać się do 3-4 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki. Stosowanie leków immunosupresyjnych w tym okresie może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego należy zachować ostrożność przez 3 do 4 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki. **Wpływ na wyniki badań hematologicznych:** Siponimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi poprzez ich redystrybucję do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych siponimodem. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej objętości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów. **Substancje pomocnicze:** Tabletki zawierają lecytynę sojową. Pacjenci z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję nie powinni przyjmować siponimodu. Tabletki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. **Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są ból głowy (15%) i nadciśnienie tętnicze (12,6%). W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. Ponadto, częstość występowania każdego działania niepożądanego opiera się na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$). **Bardzo często:** ból głowy, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie wyników badań czynności wątroby. **Często:** półpasiec, znamiona barwnikowe, rak podstawnkomórkowy, limfopenia, zawroty głowy, napady drgawkowe, drżenie, obrzęk płamki żółtej, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy (pierwszego i drugiego stopnia), nudności, biegunka, ból kończyn, obrzęk obwodowy, astenia, zmniejszenie wyników badań czynności płuc. **Opis wybranych działań niepożądanych; Zakażenia:** W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS całkowita częstość występowania zakażeń była porównywalna u pacjentów leczonych siponimodem i u pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 49,0% w porównaniu z 49,1%). Jednak zgłoszono zwiększenie częstości występowania zakażeń wirusem półpaśca u pacjentów leczonych siponimodem (2,5%) w porównaniu z placebo (0,7%). W przedłużonej części badania klinicznego III fazy zgłoszono przypadek kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (CM). **Obrzęk płamki:** Obrzęk płamki żółtej był częściej zgłaszany u pacjentów otrzymujących siponimod (1,8%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (0,2%). Chociaż większość przypadków wystąpiła w ciągu 3 do 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia siponimodem, zgłaszano także przypadki występujące u pacjentów leczonych siponimodem przez ponad 6 miesięcy (patrz ChPL). **Bradyarytmia:** Rozpoczęcie leczenia siponimodem powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Bradykardię zgłaszano u 6,2% pacjentów leczonych siponimodem w porównaniu z 3,1% pacjentów otrzymujących placebo, a blok AV zgłaszano u 1,7% pacjentów leczonych siponimodem w porównaniu z 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca obserwuje się w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu dawki leku. Przemijające, zależne od dawki zmniejszenie częstości akcji serca obserwowano w początkowej fazie podawania leku, a efekt plateau występowało po podaniu dawek ≥ 5 mg. Zdarzenia bradyarytmii (bloki AV i zahamowania zatokowe) były wykrywane częściej podczas leczenia siponimodem w porównaniu z placebo. Większość bloków AV i zahamowań zatokowych występowało po podaniu dawek większych od dawki terapeutycznej wynoszącej 2 mg, ze znacznie większą częstością występowania tych zdarzeń u pacjentów niepoddanych stopniowemu zwiększaniu dawki niż u pacjentów stopniowo zwiększających dawkę do dawki podtrzymującej. Zmniejszenie częstości akcji serca wywołane siponimodem można odwrócić za pomocą atropiny lub izoprenaliny. **Ciśnienie krwi:** W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS nadciśnienie tętnicze zgłaszano częściej u pacjentów leczonych siponimodem (12,6%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (9,0%). Leczenie siponimodem powodowało zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi występujące na wczesnym etapie po rozpoczęciu leczenia. Działanie to osiągnęło maksymalne nasilenie po około 6 miesiącach leczenia (ciśnienie skurczowe 3 mmHg, ciśnienie rozkurczowe 1,2 mmHg) i pozostawało stabilne w późniejszym okresie. Działanie to utrzymywało się w miarę kontynuowania leczenia. **Czynność wątroby:** U pacjentów z SM leczonych siponimodem zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie zwiększenie aktywności AIAT). W badaniu III fazy u pacjentów z SPMS podwyższone wyniki prób wątrobowych były obserwowane częściej u pacjentów leczonych siponimodem (11,3%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (3,1%), głównie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych (AIAT/AspAT) i GGT. W większości przypadków zwiększona aktywność wystąpiła w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Aktywność AIAT powróciła do normy w ciągu około 1 miesiąca po przerwaniu leczenia siponimodem. **Napady drgawkowe:** Napady drgawkowe zgłaszano u 1,7% pacjentów leczonych siponimodem w porównaniu z 0,4% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS. **Zaburzenia układu nerwowego:** W badaniach klinicznych miały miejsce rzadkie zdarzenia dotyczące układu nerwowego u pacjentów leczonych fingolimodem w większych dawkach (1,25 lub 5,0 mg), w tym udary niedokrwienne i krwotoczne oraz nietypowe zaburzenia neurologiczne, takie jak incydenty zbliżone do ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (ADEM, ang. *acute disseminated encephalomyelitis*). **Układ oddechowy:** Podczas leczenia siponimodem obserwowano nieznaczne zmniejszenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁, ang. *forced expiratory volume in 1 second*) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (DLCO, ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*). W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS w 3. i 6. miesiącu leczenia średnie zmiany w FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej w grupie leczonej siponimodem wyniosły 0,1 l w każdym punkcie czasowym, przy braku zmian w grupie placebo. Te obserwacje wskazywały na nieco większe wartości (średnia zmiana w FEV₁ o około 0,15 l w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z zaburzeniami układu oddechowego, takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) lub astma, leczonych siponimodem. Podczas długotrwałego leczenia to zmniejszenie nie przekładało się na klinicznie istotne zdarzenia niepożądane i nie wiązało się ze zwiększeniem liczby zgłaszanych przypadków kaszlu lub duszności. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu leku do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (patrz ChPL). **Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr:** EU/1/19/1414/001-006. Lek wydawany na receptę (Rp). **Podmiot odpowiedzialny:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlandia. **Uwaga:** Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku. **Pełna informacja o leku jest dostępna w:** Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. 22 375 4 888. **Opracowano:** 01/2021.

