

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés

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

Excipient à effet notoire

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

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés

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

Excipient à effet notoire

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

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés

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

Excipient à effet notoire

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés

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

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés

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

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Avant le début du traitement, les patients doivent faire l'objet d'un génotypage du CYP2C9 afin de déterminer leur statut de métaboliseur pour le CYP2C9 (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

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

Posologie

Initiation du traitement

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

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

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

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

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

Traitement d'entretien

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

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

Mayzent se prend une fois par jour.

Oubli de dose(s) lors de l'initiation du traitement

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

Oubli de dose après le 6^{ème} jour

En cas d'oubli de dose, la dose prescrite doit être prise lors de la prochaine administration prévue ; la dose suivante ne doit pas être doublée.

Réinitiation du traitement d'entretien après interruption

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

Populations particulières

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

Risque d'infections

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

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

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

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

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

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

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés avec les modulateurs des récepteurs à la SIP, y compris avec le siponimod, et autres traitements de la sclérose en plaques (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent surveiller l'apparition de symptômes cliniques ou d'anomalies à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pouvant évoquer une LEMP. En cas de suspicion de LEMP, le traitement par siponimod doit être interrompu jusqu'à l'exclusion du diagnostic. En cas de confirmation d'une LEMP, le traitement par siponimod doit être interrompu.

Infection virale herpétique

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

Vaccination

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

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

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

Traitement concomitant par des agents antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs

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

Œdème maculaire

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

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

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

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

Bradyarythmie

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

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

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

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

Recommandations relatives à l'initiation du traitement chez les patients présentant certaines affections cardiaques préexistantes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fonction hépatique

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

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

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

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

Tumeurs cutanées

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

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

Symptômes/signes neurologiques ou psychiatriques inattendus

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

Traitement antérieur par des immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

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

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

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

Effets sur la pression artérielle

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

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

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

Génotype du CYP2C9

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

Femmes en âge de procréer

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

Arrêt du traitement par siponimod

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

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

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

Interférence avec les analyses hématologiques

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

Excipients

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

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

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

Traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs

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

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

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

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

Bêtabloquants

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

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

Vaccination

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

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

Autres médicaments susceptibles d'affecter la pharmacocinétique du siponimod

Le siponimod est principalement métabolisé par le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) et dans une moindre mesure par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %). Le CYP2C9 est une enzyme polymorphe et l'importance de l'interaction médicamenteuse avec des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 ou CYP2C9 devrait dépendre du génotype du CYP2C9.

Inhibiteurs du CYP2C9 et du CYP3A4

En raison d'une augmentation significative de l'exposition au siponimod, l'administration concomitante du siponimod avec des médicaments inhibiteurs modérés du CYP2C9 ou inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée. Ce traitement concomitant peut prendre la forme d'un inhibiteur modéré double du CYP2C9/CYP3A4 (p. ex. fluconazole) ou d'un inhibiteur modéré du CYP2C9 en association à un inhibiteur distinct modéré ou puissant du CYP3A4.

La co-administration de fluconazole (inhibiteur modéré double du CYP2C9/CYP3A4) à raison de 200 mg par jour à l'état d'équilibre et d'une dose unique de siponimod à 4 mg chez des volontaires sains présentant le génotype CYP2C9*1*1 a entraîné un doublement de l'aire sous la courbe (ASC) du siponimod. L'évaluation du potentiel d'interactions du médicament à l'aide d'une modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) permet de prédire, au maximum, un doublement de l'ASC du siponimod pour les différents génotypes quelque soit le type d'inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2C9, sauf chez les patients présentant le génotype CYP2C9*2*2. Chez ces patients, une multiplication par 2,7 de l'ASC du siponimod est attendue en présence d'inhibiteurs modérés du CYP2C9/CYP3A4.

Inducteurs du CYP2C9 et du CYP3A4

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

- des inducteurs doubles puissants du CYP3A4/modérés du CYP2C9 (p. ex. carbamazépine) ou un inducteur modéré du CYP2C9 en association à un inducteur puissant du CYP3A4 distinct chez tous les patients, quel que soit leur génotype.
- des inducteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. modafinil) ou des inducteurs puissants du CYP3A4 chez les patients présentant le génotype CYP2C9*1*3 ou *2*3.

Une réduction significative de l'exposition au siponimod (pouvant aller jusqu'à 76 % et 51 %, respectivement) est attendue dans ces conditions, selon une évaluation du potentiel d'interactions du médicament à l'aide d'une modélisation PBPK. La co-administration de siponimod à raison de 2 mg une fois par jour et de doses quotidiennes de 600 mg de rifampicine (inducteur puissant du CYP3A4 et modéré du CYP2C9) a diminué l'ASC_{tau,ss} et la C_{max,ss} du siponimod de 57 % et 45 % respectivement, chez les sujets présentant le génotype CYP2C9*1*1.

Contraceptifs oraux

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

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

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

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

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées (15 %) et l'hypertension (12,6 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

Tableau 2 Tableau récapitulatif des effets indésirables

Infections et infestations	
Fréquent	Zona
Rare	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Fréquence indéterminée	Méningite à cryptocoques
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)	
Fréquent	Nævus mélanocytaire Carcinome basocellulaire
Peu fréquent	Carcinome spino-cellulaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Lymphopénie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensation vertigineuse Crise épileptique Tremblements
Affections oculaires	
Fréquent	Cédème maculaire
Affections cardiaques	
Fréquent	Bradycardie Bloc auriculo-ventriculaire (premier et deuxième degrés)
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées Diarrhée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs des extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Cédème périphérique Asthénie
Investigations	
Très fréquent	Élévation des paramètres biologiques hépatiques
Fréquent	Diminution des paramètres fonctionnels respiratoires

Description d'effets indésirables sélectionnésInfections

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

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

Œdème maculaire

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

Bradycardie

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

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

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

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

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

Fonction hépatique

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

Pression artérielle

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

Crises épileptiques

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

Effets respiratoires

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA42

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Réduction du taux de lymphocytes périphériques

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

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

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

Fréquence et rythme cardiaques

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

Allongement susceptible de l'intervalle QT

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

Fonction respiratoire

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

Étude A2304 (EXPAND) dans la SEP-SP

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

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

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

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

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

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

Tableau 3 Résultats cliniques et IRM de l'étude A2304

Critères d'évaluation	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n = 1 099)	Placebo (n = 546)
Critères d'évaluation cliniques		
Critère principal d'évaluation de l'efficacité : Proportion de patients présentant une progression du handicap confirmée à 3 mois (critère d'évaluation principal)	26,3 %	31,7 %
Réduction du risque ¹	21 % (p = 0,0134)	
Proportion de patients présentant une augmentation confirmée à 3 mois de 20 % du résultat au test de marche chronométré sur une distance de 25 pieds (=7,62 mètres) (T25W)	39,7 %	41,4 %
Réduction du risque ¹	6 % (p = 0,4398)	
Proportion de patients présentant une progression du handicap confirmée à 6 mois	19,9 %	25,5 %
Réduction du risque ¹	26 % [(p = 0,0058)] ⁶	
Taux annualisé de poussées (TAP)	0,071	0,152
Réduction du taux ²	55 % [(p < 0,0001)] ⁶	
Critères d'évaluation IRM		
Variation par rapport à l'inclusion du volume lésionnel en T2 (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Différence au niveau de la variation du volume lésionnel en T2	-695 mm ³ (p < 0,0001) ⁷	
Pourcentage de variation du volume cérébral par rapport à l'inclusion (IC 95 %) ³	-0,497 %	-0,649 %
Différence du pourcentage de variation du volume cérébral	0,152 % [(p = 0,0002)] ⁶	
Nombre cumulé moyen de lésions rehaussées par le Gd avec pondération en T1 (IC 95 %) ⁴	0,081	0,596
Réduction du taux	86 % [(p < 0,0001)] ⁶	
Proportion de patients présentant une aggravation de 4 points du score au test de substitution symboles/chiffres ⁵	16,0 %	20,9 %
Réduction du risque ¹	25 % [(p = 0,0163)] ⁶	
¹ D'après une modélisation de Cox pour le délai de progression ² D'après un modèle pour les événements récurrents ³ Moyenne sur les mois 12 et 24 ⁴ Jusqu'au mois 24 ⁵ Confirmée à 6 mois ⁶ [Valeur-p nominale des critères d'évaluation non incluse dans le test hiérarchique et non ajustée pour la multiplicité] ⁷ Valeur-p non confirmatoire, procédure de test hiérarchique terminée préalablement à l'atteinte du critère d'évaluation		

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

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Distribution

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

Biotransformation

Le siponimod est métabolisé de façon importante, principalement par le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %), et dans une moindre mesure par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %).

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

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

Le CYP2C9 est polymorphe et le génotype influence les contributions fractionnelles des deux voies de métabolisme oxydatif à l'élimination globale. La modélisation PBPK indique une différence, dépendante du génotype du CYP2C9, au niveau de l'inhibition et de l'induction des voies du CYP3A4. Avec la diminution de l'activité métabolique du CYP2C9 dans les génotypes respectifs, les médicaments agissant sur le CYP3A4 devraient avoir un effet plus important sur l'exposition au siponimod (voir rubrique 4.5).

Élimination

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

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

Linéarité

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

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

Caractéristiques de groupes spécifiques ou de populations particulières

Génotype du CYP2C9

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

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

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

Génotype du CYP2C9	Fréquence chez les caucasiens	CL/F estimée (L/h)	% de CL/F CYP2C9*1*1	% d'augmentation de l'exposition versus CYP2C9*1*1
Métaboliseurs rapides				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Métaboliseurs intermédiaires				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Métaboliseurs lents				
CYP2C9*2*3	1,4-1,7	1,6-1,8	52-55	91
CYP2C9*3*3	0,3-0,4	0,9	26	284

Patients âgés

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

Sexe

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

Race/origine ethnique

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

Carcinogénicité

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

Toxicité sur la fertilité et la reproduction

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

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Dibéhénate de glycérol
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage du comprimé

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

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Dibéhénate de glycérol
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage du comprimé

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

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Dibéhénate de glycérol
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage du comprimé

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés

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

Boîte contenant 84 ou 120 comprimés pelliculés sous plaquettes en PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés

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

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés

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

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés

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

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés

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

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

13 janvier 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de Mayzent dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit valider avec l'autorité nationale compétente le contenu et le format du programme d'éducation y compris les moyens de communication, les modalités de distribution, ainsi que tout autre aspect du programme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que, dans chaque état membre dans lequel Mayzent est commercialisé, tous les médecins susceptibles de prescrire Mayzent aient à leur disposition un kit d'information médicale mis à jour, incluant :

- Résumé des Caractéristiques du Produit ;
- Guide de prescription (« checklist ») à prendre en compte avant la prescription de Mayzent ;
- Guide patient/aidant à remettre à tous les patients ;
- Carte-patient spécifique à la grossesse à remettre aux femmes en âge de procréer.

Guide de prescription (« checklist »)

Le guide de prescription (« checklist ») devra contenir les messages clés suivants :

- Incidences potentielles à long terme sur la sécurité des métaboliseurs lents pour le CYP2C9 :
 - Effectuer le génotypage du CYP2C9 avant l'initiation du traitement afin de déterminer la dose d'entretien du siponimod. Le test nécessite un échantillon d'ADN provenant d'un prélèvement sanguin ou salivaire (tampon buccal). Le test identifie deux allèles variants pour le CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) et CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Les deux sont des polymorphismes mononucléotidiques. Ce génotypage peut être effectué à l'aide d'une méthode de séquençage Sanger ou de méthodes de dosage basées sur la PCR. Pour plus d'informations, demandez à votre laboratoire d'analyse local.
 - Ne pas prescrire siponimod chez les patients homozygotes pour le CYP2C9*3*3.
 - Ajuster la dose d'entretien à 1 mg chez les patients présentant les génotypes CYP2C9*2*3 ou *1*3.
- Bradycardie (y compris troubles de la conduction) au début du traitement :
 - Initier le traitement avec un conditionnement de titration d'une durée de 5 jours. Commencer le traitement par 0,25 mg le 1^{er} jour, puis augmenter à la dose d'entretien de 2 mg ou 1 mg le 6^{ème} jour sur la base du statut de métaboliseur du CYP2C9.
 - En cas d'oubli de dose au cours des 6 premiers jours d'initiation du traitement, le traitement doit être réinitié avec un nouveau conditionnement de titration.
 - Si la dose d'entretien est interrompue à raison de 4 doses quotidiennes consécutives ou plus, le traitement doit être réinitié avec un nouveau conditionnement de titration.
 - Surveillance requise au début du traitement :
Avant l'initiation du traitement :
 - Réaliser des mesures des signes vitaux et un ECG de référence avant la première dose de siponimod chez les patients présentant une bradycardie sinusale (fréquence cardiaque <55 bpm), des antécédents de BAV du premier ou du deuxième degré [Mobitz types I], ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque (patients de classe NYHA I et II).

Pendant les 6 heures suivant l'administration de la première dose :

- Maintenir sous observation les patients présentant une bradycardie sinusale (fréquence cardiaque <55 bpm) ou des antécédents de BAV de premier ou deuxième degré [Mobitz type I] ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque (patients de classe NYHA I et II) pendant une période de 6 heures après l'administration de la première dose de siponimod afin de surveiller la survenue éventuelle de signes et symptômes de bradycardie puis réaliser un ECG à la fin de la période d'observation de 6 heures.
- Si nécessaire, la diminution de la fréquence cardiaque induite par le siponimod peut être inversée par l'administration parentérale d'atropine ou d'isoprénaline.

Observation prolongée (>6 heures après la première dose) :

- Si, à 6 heures, la fréquence cardiaque est à la valeur la plus basse observée depuis l'administration de la première dose, prolonger la surveillance de la fréquence cardiaque d'au moins 2 heures, et ce, jusqu'à ré-augmentation de la fréquence cardiaque.
- Étendre la surveillance de la fréquence cardiaque au moins jusqu'au lendemain en milieu hospitalier, et ce, jusqu'à résolution des troubles chez les patients nécessitant une intervention pharmacologique lors de la surveillance initiale / à la reprise du traitement. Répéter la surveillance initiale pour la première dose lors de l'administration de la deuxième dose de siponimod.
- Une prise en charge appropriée doit être mise en place et la surveillance doit être prolongée jusqu'à la résolution des symptômes / anomalies, si les événements suivants sont observés :
 - a. Un nouveau BAV de troisième degré apparaissant à tout moment,
 - b. Si au bout de 6 heures, l'ECG indique un nouveau BAV de deuxième degré ou plus, ou un intervalle QTc ≥ 500 ms.

Si un traitement pharmacologique est nécessaire, la surveillance doit être prolongée jusqu'au lendemain et une surveillance de 6 heures doit être effectuée après la deuxième dose.

- Mayzent est contre-indiqué :

- Chez les patients qui, au cours des 6 derniers mois, ont présenté un infarctus du myocarde, une angine de poitrine instable, un accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire (AIT), une insuffisance cardiaque décompensée (nécessitant une hospitalisation) ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la classification NYHA (New York Heart Association).
- Chez les patients avec des antécédents de bloc auriculo-ventriculaire du second degré de type Mobitz II, de BAV du troisième degré, de bloc sino-auriculaire ou de maladie des sinus, s'ils ne portent pas de pacemaker.

- Mayzent n'est pas recommandé :

- Chez les patients présentant les conditions ci-dessous. Le traitement par siponimod doit être envisagé chez ces patients uniquement si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels et l'avis d'un cardiologue devra être sollicité afin de déterminer le suivi approprié. Une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain est recommandée.
 - Allongement de l'intervalle QTc > 500 ms
 - Apnées du sommeil sévères non traitées
 - Antécédents de bradycardie symptomatique
 - Antécédents de syncopes à répétition
 - Hypertension artérielle non contrôlée
 - Médicaments concomitants anti-arythmiques de classe Ia (p.ex. quinidine, procainamide) ou de classe III, inhibiteurs calciques (tels que vérapamil, diltiazem) et autres médicaments (p.ex. ivabradine ou digoxine) connus pour diminuer la fréquence cardiaque.

- Infections, y compris réactivation du virus varicelle-zona, réactivation d'autres infections virales, LEMP et autres infections opportunistes rares :
 - Il existe un risque accru d'infections, y compris d'infections sévères, chez les patients traités par siponimod.
 - Avant d'initier le traitement par siponimod, une numération formule sanguine (NFS) récente (réalisée au cours des 6 derniers mois ou après l'arrêt d'un traitement antérieur) doit être disponible. Des contrôles de la NFS sont également recommandés 3 ou 4 mois après l'instauration du traitement puis au moins 1 fois par an ainsi qu'en présence de signes d'infection. Un taux de lymphocytes $<0,2 \times 10^9/l$, s'il est confirmé, doit conduire à réduire la dose à 1 mg, car, dans les études cliniques, la dose de siponimod était réduite chez les patients présentant un taux de lymphocytes $<0,2 \times 10^9/l$. La confirmation d'un taux de lymphocytes $<0,2 \times 10^9/l$ chez un patient recevant déjà le siponimod à la dose de 1 mg doit conduire à l'interruption du traitement jusqu'à ce que le taux atteigne $0,6 \times 10^9/l$, moment auquel la réinitiation du siponimod pourra être envisagée.
 - Avant l'initiation du traitement par siponimod, réaliser une sérologie vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV) chez les patients sans antécédent de varicelle confirmé médicalement ou sans documentation d'une vaccination complète contre le VZV. Si le résultat est négatif, la vaccination est recommandée et l'initiation du traitement doit être différée d'un mois afin d'obtenir l'efficacité complète de la vaccination.
 - Le siponimod est contre-indiqué chez les patients présentant un syndrome d'immunodéficience.
 - Le siponimod est contre-indiqué chez les patients avec des antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou de méningite à cryptocoques.
 - Ne pas initier le traitement par siponimod chez les patients présentant une infection active sévère tant que l'infection n'est pas résolue.
 - Les traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs (dont les corticoïdes) doivent être co-administrés avec prudence en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire.
 - Il doit être expliqué aux patients que tout signe et symptôme d'infection survenant sous traitement par siponimod et jusqu'à 1 mois après son arrêt doit être signalé immédiatement à leur médecin.
 - Surveiller attentivement les signes et symptômes d'infection survenant pendant le traitement par siponimod et après son arrêt :
 - Une évaluation diagnostique rapide doit être effectuée chez les patients présentant des symptômes et des signes compatibles avec une encéphalite, une méningite ou une méningo-encéphalite ; le traitement par siponimod doit être suspendu jusqu'à exclusion ; un traitement approprié de l'infection, si elle est diagnostiquée, doit être instauré.
 - Des cas d'infection par le virus de l'herpès (y compris des cas de méningite ou de méningo-encéphalite causés par les virus varicelle-zona) sont survenus à tout moment lors du traitement avec le siponimod.
 - Des cas de méningite à cryptocoques (MC) ont été rapportés avec le siponimod.
 - Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés avec les modulateurs des récepteurs à la S1P, y compris avec le siponimod, et autres traitements de la sclérose en plaques. Les médecins doivent surveiller l'apparition de symptômes cliniques ou d'anomalies à l'IRM pouvant évoquer une LEMP. Si une LEMP est suspectée, le traitement par siponimod doit être interrompu jusqu'à l'exclusion du diagnostic de LEMP. Si une LEMP est confirmée, le traitement par siponimod doit être interrompu.

- Œdème maculaire :
 - Réaliser un bilan ophtalmique avant l'initiation du traitement et des évaluations de suivi pendant le traitement chez les patients ayant des antécédents de diabète, d'uvéïte ou des maladies rétinienne sous-jacentes/coexistantes.
 - Un bilan ophtalmologique 3 à 4 mois après l'initiation du traitement par siponimod est recommandé.
 - Demander au patient de signaler l'apparition de troubles visuels à tout moment du traitement par siponimod.
 - Ne pas initier un traitement par siponimod chez des patients présentant un œdème maculaire et ce, jusqu'à sa guérison.

- Reprotoxicité :
 - Le siponimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Avertir les femmes des risques potentiels graves pour l'enfant à naître si le siponimod est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant le traitement.
 - Avant l'instauration du traitement, un résultat négatif au test de grossesse doit être disponible chez les femmes en âge de procréer.
 - Les femmes en âge de procréer doivent être sensibilisées avant l'initiation du traitement et régulièrement pendant le traitement aux risques graves du siponimod pour le fœtus, avec en support la carte-patient spécifique à la grossesse.
 - Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 10 jours après l'arrêt du traitement par siponimod.
 - Le siponimod doit être arrêté au moins 10 jours avant un projet de grossesse. Quand le siponimod est arrêté en raison d'un projet de grossesse, l'éventualité d'une reprise de la maladie doit être considérée.
 - Conseiller la patiente en cas de grossesse accidentelle.
 - Si une femme débute une grossesse pendant le traitement, le siponimod doit être arrêté. Le médecin devra expliquer les risques d'effets nocifs potentiels pour l'enfant à naître associés au traitement, et des échographies devront être effectuées.
 - Si une femme débute une grossesse pendant le traitement ou dans les 10 jours qui suivent l'arrêt du traitement par siponimod, signalez-le à Novartis en appelant [indiquer le numéro local] ou en consultant [insérer l'URL], que des événements indésirables soient observés ou non.
 - Novartis a mis en place un programme de surveillance renforcée des grossesses (PRIM). Il s'agit d'un registre basé sur un système de suivi renforcé permettant de recueillir des informations sur la grossesse chez les patientes exposées au siponimod immédiatement avant ou pendant la grossesse, et sur le devenir des nourrissons 12 mois après l'accouchement.

- Autres rappels :
 - Faire un bilan biologique hépatique avant l'initiation du traitement par siponimod. Chez les patients développant des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique pendant le traitement par siponimod, demander un contrôle des enzymes hépatiques. Arrêter le traitement si une atteinte hépatique significative est confirmée. Le siponimod est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
 - Etre vigilant vis-à-vis des cancers cutanés pendant le traitement par siponimod. Effectuer un examen cutané avant le début du traitement puis tous les 6 à 12 mois en tenant compte de l'évaluation clinique. Des examens cutanés approfondis doivent être maintenus lors d'une durée de traitement plus longue. Les patients doivent être adressés à un dermatologue si des lésions suspectes sont détectées. Mettre en garde les patients contre l'exposition au soleil sans protection. Ces patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante par UVB ou photochimiothérapie par UVA (PUVA). Le siponimod est contre-indiqué chez les patients atteints de cancers en évolution.
 - Si un patient présente des symptômes/signes neurologiques ou psychiatriques inattendus ou une accélération de la détérioration neurologique, un examen physique et neurologique complet doit être rapidement programmé et une IRM doit être envisagée.
 - Des précautions doivent être prises chez les patients âgés présentant des co-morbidités multiples, ou une maladie/handicap avancé (en raison des risques potentiellement augmentés comme par exemple infections, évènements bradyarythmiques pendant l'initiation du traitement).
 - En cas d'arrêt du siponimod, l'éventualité d'une reprise d'activité exceptionnellement importante de la maladie doit être considérée.
 - Les médecins doivent remettre à leur patient un guide patient/aidant et une carte-patiente spécifique à la grossesse destinée aux femmes en âge de procréer.
 - Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Mayzent.

Guide patient/aidant

La carte-patient devra contenir les messages clés suivants :

- Qu'est-ce que Mayzent et comment agit-il.
- Qu'est-ce que la sclérose en plaques.
- Les patients doivent lire attentivement la notice avant de commencer le traitement et doivent la conserver au cas où ils en auraient à nouveau besoin au cours du traitement.
- L'importance de signaler les effets indésirables.
- Avant l'initiation du traitement, un échantillon d'ADN provenant d'un prélèvement sanguin ou salivaire (tampon buccal) sera réalisé pour déterminer le génotype de CYP2C9 afin de déterminer la posologie appropriée de siponimod. Dans certains cas, le patient peut ne pas recevoir le traitement par siponimod en raison d'un génotype du CYP2C9 spécifique.
- Les patients doivent se faire vacciner contre la varicelle 1 mois avant le début du traitement par siponimod, si le patient n'est pas protégé contre le virus.
- Le siponimod n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie cardiaque ou prenant de façon concomitante des médicaments connus pour diminuer le rythme cardiaque. Les patients doivent informer tous leurs médecins qu'ils sont traités par siponimod.
- Pour les patients présentant certaines affections cardiaques, un ECG avant l'initiation du traitement par siponimod est nécessaire. La nécessité d'une surveillance (y compris par ECG) de 6 heures à l'hôpital après la première dose de siponimod le 1^{er} jour si le patient a des problèmes cardiaques. Informer que la surveillance peut être étendue au lendemain, si le patient présente des symptômes pendant les 6 premières heures.
- Les patients doivent signaler immédiatement les symptômes évoquant une fréquence cardiaque basse (comme des étourdissements, des vertiges, des nausées ou des palpitations) après la première dose de siponimod et pendant la période de titration.

- Avant d'initier le traitement, une numération formule sanguine (NFS) récente doit être disponible. Des contrôles de la NFS sont également recommandés 3 ou 4 mois après l'instauration du traitement puis au moins 1 fois par an ainsi qu'en présence de signes d'infection.
- Les signes et symptômes d'infection survenant pendant, et jusqu'à un mois après le traitement par siponimod doivent être signalés immédiatement au médecin prescripteur, y compris les suivants :
 - Maux de tête accompagnés d'une raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, nausées, éruptions cutanées, zona et/ou confusion ou convulsions (crises épileptiques) (ceux-ci peuvent être des symptômes de méningite et/ou d'encéphalite, causés par une infection fongique ou virale).
 - Symptômes tels que faiblesse, changements visuels ou nouveau symptôme/aggravation de la sclérose en plaques (ceux-ci peuvent être des symptômes de leucoencéphalopathie multifocale progressive [LEMP]).
- Les patients doivent signaler immédiatement au médecin prescripteur tout symptôme d'atteinte visuelle pendant le traitement par siponimod et jusqu'à un mois après son arrêt.
- Les patients doivent appeler le médecin en cas d'oubli d'une dose au cours des six premiers jours de traitement ou pendant au moins quatre jours consécutifs après le début du traitement par siponimod. Le traitement doit être redémarré avec un nouveau conditionnement de titration.
- Un bilan biologique hépatique doit être réalisé avant l'initiation du traitement et répété en cas de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique.
- Les patients doivent signaler à leur médecin tout symptôme/signe neurologique ou psychiatrique inattendu (tel qu'une apparition soudaine de maux de tête sévères, une confusion ou des troubles visuels) ou une accélération de la détérioration neurologique.
- En raison du risque tératogène potentiel du siponimod, les femmes en âge de procréer doivent :
 - Être informées par leur médecin avant l'initiation du traitement et régulièrement pendant le traitement, des risques graves du siponimod pour le fœtus ainsi que de la contre-indication chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace, avec en support la carte-patiente spécifique à la grossesse.
 - Avoir un test de grossesse négatif avant de débiter le siponimod. Ce test doit être répété à des intervalles appropriés. Utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 10 jours après son arrêt, pour éviter une grossesse en raison du risque d'effets nocifs pour l'enfant à naître.
 - Signaler immédiatement au médecin prescripteur toute grossesse (volontaire ou involontaire) qui surviendrait sous traitement par siponimod et jusqu'à 10 jours après son arrêt.
- Les patients doivent être avertis du risque de cancer cutané et de la nécessité de faire un examen cutané au début du traitement et par la suite sous traitement par siponimod. Les patients doivent être mis en garde contre l'exposition au soleil sans protection. Les patients ne doivent également pas recevoir de photothérapie concomitante par UVB ou photochimiothérapie par UVA (PUVA). Les patients doivent informer immédiatement leur médecin si des nodules cutanés (par exemple nodules brillants, nacrés), des taches ou des plaies ouvertes qui ne s'atténuent pas au bout de quelques semaines, sont constatés. Les symptômes de cancer cutané peuvent inclure une croissance anormale ou des changements du tissu cutané (par exemple grains de beauté inhabituels) s'associant à un changement de couleur, de forme ou de taille au cours du temps.
- Après l'arrêt du traitement par Mayzent, les patients doivent informer immédiatement leur médecin si les symptômes de leur maladie s'aggravent (p. ex. faiblesse ou troubles visuels) ou s'ils constatent tout nouveau symptôme.
- Les coordonnées du médecin prescripteur du siponimod.

Carte-patiente spécifique à la grossesse pour les femmes en âge de procréer

La carte-patiente spécifique à la grossesse doit contenir les messages clés suivants :

- Le siponimod est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace.
- Les médecins apporteront leurs conseils avant l'initiation du traitement et régulièrement tout au long du traitement concernant le risque potentiel tératogène du siponimod et les actions nécessaires pour minimiser les risques.
- Les patientes seront informées par leur médecin de la nécessité d'une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 10 jours après son arrêt.
- Un test de grossesse doit être réalisé et le résultat négatif doit être vérifié par le médecin avant l'initiation du traitement. Ce test doit être répété à des intervalles appropriés.
- Les patientes doivent utiliser une contraception efficace pendant leur traitement par siponimod.
- Pendant le traitement, les femmes ne doivent pas débiter une grossesse. Si une femme débute une grossesse ou veut être enceinte, le siponimod doit être arrêté. Une contraception efficace doit être maintenue au moins 10 jours après l'arrêt du traitement par siponimod.
- Les médecins apporteront leurs conseils en cas de grossesse et évalueront l'issue de toute grossesse.
- Les patientes doivent immédiatement informer leur médecin en cas d'aggravation de la sclérose en plaques après l'arrêt du traitement par siponimod.
- Les femmes exposées au siponimod pendant leur grossesse sont encouragées à participer au programme de surveillance renforcée des grossesses (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM) qui suit le devenir des grossesses.
- Si une grossesse survient pendant le traitement du siponimod ou dans les 10 jours suivant son arrêt, veuillez la signaler immédiatement à votre médecin ou à Novartis en appelant [indiquer le numéro local] ou en visitant [insérer l'URL], que des événements indésirables soient observés ou non.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés
siponimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,25 mg de siponimod (sous forme d'acide fumarique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de la lécithine de soja. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Kit de titration
12 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
120 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/19/1414/001	Kit de titration comprenant 12 comprimés pelliculés
EU/1/19/1414/002	120 comprimés pelliculés
EU/1/19/1414/004	84 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mayzent 0,25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTÉRIEUR

POCHETTE CONTENANT LA PLAQUETTE (kit de titration contenant 12 comprimés pelliculés de 0,25 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés
siponimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,25 mg de siponimod (sous forme d'acide fumarique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de la lécithine de soja. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Kit de titration
12 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Prendre le(s) comprimé(s) à la même heure chaque jour.

Initiation

Jour 1

Jour 2

Jour 3

Jour 4

Jour 5

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

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

EU/1/19/1414/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTES (boîtes contenant 84 et 120 comprimés pelliculés de 0,25 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés
siponimod

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés
siponimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1 mg de siponimod (sous forme d'acide fumarique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de la lécithine de soja. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés

98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

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

28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mayzent 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés
siponimod

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di
Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés
siponimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2 mg de siponimod (sous forme d'acide fumarique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de la lécithine de soja. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/19/1414/003	28 comprimés pelliculés
EU/1/19/1414/005	14 comprimés pelliculés
EU/1/19/1414/006	98 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mayzent 2 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés
siponimod

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di
Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

B. NOTICE

Notice : Information du patient

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Mayzent et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mayzent
3. Comment prendre Mayzent
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Mayzent
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Mayzent et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Mayzent

Mayzent contient la substance active siponimod. Le siponimod appartient à un groupe de médicaments appelés modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P).

Dans quels cas Mayzent est-il utilisé

Mayzent est utilisé pour traiter les adultes atteints d'une sclérose en plaques de forme secondairement progressive (SEP-SP) active. La SEP-SP active correspond à la persistance de poussées et de résultats à l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) montrant des signes d'inflammation.

Comment agit Mayzent

Mayzent aide à protéger le système nerveux central (SNC) contre les attaques par son propre système immunitaire :

- en rendant certains globules blancs (lymphocytes) moins capables de circuler librement dans l'organisme et
- en empêchant ces cellules d'atteindre le cerveau et la moelle épinière.

Cela limite l'atteinte neurologique causée par la SEP-SP et, par conséquent, Mayzent aide à ralentir les effets de l'activité de la maladie (tels qu'aggravation du handicap, lésions cérébrales et poussées).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mayzent

Ne prenez jamais Mayzent

- si vous êtes allergique au siponimod, à la cacahuète, au soja ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez un syndrome d'immunodéficience.
- si vous avez déjà eu une leucoencéphalopathie multifocale progressive ou une méningite à cryptocoques.
- si vous avez un cancer évolutif.
- si vous avez des problèmes hépatiques sévères.
- si, au cours des 6 derniers mois, vous avez eu une crise cardiaque, une angine de poitrine instable, un accident vasculaire cérébral ou certains types d'insuffisance cardiaque.
- si vous avez certains types de rythme cardiaque irrégulier ou anormal (arythmie) et que vous n'avez pas de pacemaker.
- si les analyses de sang montrent que votre organisme ne dégrade pas de façon efficace ce médicament, vous ne devez pas le prendre (voir « Analyses de sang avant et pendant le traitement » ci-dessous).
- si vous êtes enceinte ou en âge d'avoir des enfants et n'utilisez pas une contraception efficace.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin **avant** de prendre Mayzent :

- si vous avez une infection ou si votre système immunitaire ne fonctionne pas correctement (par exemple en raison d'une maladie ou de médicaments qui suppriment la réponse immunitaire ; voir également « Autres médicaments et Mayzent »).
- si vous n'avez jamais eu la varicelle et que vous n'avez pas été vacciné(e). Vous pourriez présenter un risque plus élevé de complications si vous contractez la varicelle pendant le traitement par Mayzent. Votre médecin pourra vouloir vous vacciner contre la varicelle avant le début du traitement.
- si vous prévoyez de vous faire vacciner. Votre médecin vous conseillera à ce sujet (voir « Autres médicaments et Mayzent »).
- si vous avez déjà eu, ou avez, des troubles visuels (en particulier une affection appelée « œdème maculaire ») ou une infection ou inflammation oculaire (uvéïte). Votre médecin pourra vous demander de passer des examens ophtalmologiques avant le début du traitement et régulièrement pendant le traitement. Mayzent peut provoquer un gonflement dans la macula (la zone de l'œil qui vous permet de voir les formes, les couleurs et les détails), connu sous le nom d'œdème maculaire. Vous avez davantage de risques de développer un œdème maculaire si vous en avez eu un auparavant ou si vous avez déjà eu une uvéïte (inflammation de l'œil).
- si vous êtes diabétique car le risque de développer un œdème maculaire (voir ci-dessus) est plus élevé.
- si vous avez ou avez déjà eu l'une quelconque des affections suivantes (même si vous recevez un traitement pour cela) : maladie cardiaque sévère, battements du cœur irréguliers ou anormaux (arythmie), accident vasculaire cérébral ou autre maladie liée aux vaisseaux sanguins dans le cerveau, fréquence cardiaque lente, évanouissement, trouble du rythme cardiaque (indiqué par des résultats anormaux de l'ECG).
- si vous avez des problèmes respiratoires sévères pendant le sommeil (apnées du sommeil).
- si vous avez une pression artérielle élevée qui ne peut pas être contrôlée par les médicaments. Votre pression artérielle devra être surveillée régulièrement.
- si vous avez déjà eu des problèmes de foie. Votre médecin pourra vouloir faire des analyses de sang pour contrôler votre fonction hépatique avant de vous prescrire Mayzent.
- si vous êtes en âge d'avoir des enfants, car le siponimod peut nuire à l'enfant à naître s'il est utilisé pendant la grossesse. Avant de commencer le traitement, votre médecin vous expliquera le risque encouru et vous demandera de faire un test de grossesse afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 10 jours après l'arrêt du traitement (voir la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »).

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, prévenez votre médecin **avant** de prendre Mayzent.

Faites attention à ce qui suit pendant votre traitement par Mayzent

Si vous vous trouvez dans une des situations suivantes pendant le traitement par Mayzent, **prévenez immédiatement votre médecin** car cela pourrait être grave :

- si vous avez une infection. Mayzent diminue le nombre de globules blancs dans le sang. Les globules blancs combattent les infections, donc vous pourrez être plus sensible aux infections pendant votre traitement par Mayzent (et jusqu'à 3 à 4 semaines après l'arrêt du traitement). Celles-ci pourraient être graves et même mettre votre vie en danger.
- si vous pensez que votre sclérose en plaques (SEP) s'aggrave ou si vous remarquez des symptômes nouveaux ou inhabituels. Une infection du cerveau rare appelée « leucoencéphalopathie multifocale progressive » (LEMP) peut provoquer des symptômes similaires à ceux de la SEP-SP. Elle peut survenir chez les patients prenant des médicaments comme Mayzent et d'autres médicaments utilisés pour traiter la SEP.
- si vous avez de la fièvre, si vous avez l'impression d'avoir la grippe ou avez des maux de tête avec une raideur de la nuque, une sensibilité à la lumière, des nausées ou une impression de confusion. Il peut s'agir de symptômes d'une méningite et/ou d'une encéphalite provoquée par une infection par un virus ou par un champignon (telle que la méningite à cryptocoques).
- si vous avez des changements dans votre vision, par exemple si le centre de votre vision devient flou ou présente des ombres, si vous développez un point noir dans le centre de votre vision, ou si vous avez des problèmes pour voir les couleurs ou les détails fins. Il peut s'agir de symptômes d'un œdème maculaire. Au début, l'œdème maculaire peut ne provoquer aucun symptôme, et il peut provoquer certains symptômes visuels identiques à ceux d'une poussée de SEP (névrite optique). Votre médecin pourra vous demander de passer un examen ophtalmologique 3 ou 4 mois après le début du traitement et également plus tard si besoin. Si un œdème maculaire est confirmé, votre médecin pourra vous conseiller d'arrêter votre traitement par Mayzent.
- si vous présentez des symptômes comme une apparition soudaine de maux de tête sévères, une confusion, des crises épileptiques et des troubles de la vision. Il peut s'agir de symptômes d'une maladie appelée « syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible » (SEPR).
- si vous présentez des symptômes comme des nausées inexplicables, des vomissements, des douleurs abdominales, une fatigue, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ou une coloration anormalement foncée des urines. Il peut s'agir de symptômes liés à un problème de foie.
- si vous remarquez des nodules cutanés (par exemple nodules brillants, nacrés), taches ou plaies ouvertes qui ne s'atténuent pas au bout de quelques semaines.

Fréquence cardiaque lente (bradycardie) et battements cardiaques irréguliers

Au cours des premiers jours de traitement, Mayzent peut provoquer un ralentissement de la fréquence cardiaque (bradycardie). Vous pourrez ne ressentir aucun symptôme, ou alors des étourdissements ou une fatigue. Vos battements cardiaques peuvent également devenir irréguliers au début du traitement. Si quelque chose indique que vous pouvez présenter un plus grand risque d'avoir ce type de problèmes, votre médecin pourra décider de vous surveiller de plus près au début du traitement, de vous orienter d'abord vers un spécialiste du cœur (cardiologue), ou choisir de ne pas vous donner Mayzent.

Analyses avant et pendant le traitement

La vitesse à laquelle ce médicament est dégradé (métabolisé) dans l'organisme varie d'un patient à l'autre et des personnes différentes peuvent donc nécessiter des doses différentes. Votre médecin réalisera une analyse de sang ou un prélèvement salivaire avant le début du traitement afin de déterminer la dose qui vous convient le mieux. Dans de rares cas, le résultat du test pourra indiquer que vous ne devez pas prendre Mayzent.

Numération formule sanguine

L'effet attendu du traitement par Mayzent est de diminuer le nombre de globules blancs dans votre sang. En général, il revient à la normale 3-4 semaines suivant l'arrêt du traitement. Si vous devez faire des analyses de sang, prévenez le médecin que vous prenez Mayzent. Sinon, il pourrait être impossible pour le médecin de comprendre les résultats de l'analyse et, pour certains types d'analyse de sang, il pourra être nécessaire de prélever plus de sang que d'habitude.

Avant de commencer à prendre Mayzent, votre médecin confirmera si vous avez assez de globules blancs dans votre sang et pourra répéter les contrôles régulièrement. Dans le cas où vous n'auriez pas assez de globules blancs, votre médecin pourra être amené à interrompre ou réduire la dose de votre traitement par Mayzent.

Avant le début du traitement, vous ferez également une analyse de sang afin de contrôler le fonctionnement de votre foie.

Cancer cutané

Des cancers cutanés ont été rapportés chez des patients atteints de SEP et traités par Mayzent. Informez votre médecin immédiatement si vous constatez des nodules cutanés (par exemple nodules nacrés, brillants), taches ou plaies ouvertes qui ne s'atténuent pas au bout de quelques semaines. Les symptômes du cancer cutané peuvent inclure une croissance anormale ou des changements du tissu cutané (par exemple grains de beauté inhabituels) s'associant à un changement de couleur, de forme ou de taille au cours du temps. Avant de débiter Mayzent, un examen cutané est nécessaire pour vérifier l'absence de nodules cutanés. Votre médecin pratiquera également des examens cutanés réguliers pendant votre traitement par Mayzent. Si des problèmes cutanés apparaissent, votre médecin pourra vous orienter vers un dermatologue, qui après consultation pourra décider qu'il est important de vous surveiller régulièrement.

Exposition et protection solaire

Mayzent affaiblit votre système immunitaire. Cela peut augmenter vos risques de développer un cancer de la peau. Vous devez limiter votre exposition au soleil et aux UV en :

- portant des vêtements protecteurs appropriés.
- appliquant régulièrement de la crème solaire avec un haut degré de protection contre les UV.

Aggravation de la SEP après l'arrêt du traitement par Mayzent

Vous ne devez pas arrêter de prendre Mayzent ou modifier la dose sans l'avis de votre médecin.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous pensez que votre SEP s'aggrave après avoir arrêté votre traitement par Mayzent (voir la rubrique 3 « Si vous arrêtez de prendre Mayzent »).

Patients âgés (65 ans et plus)

Il n'y a pas d'expérience avec Mayzent chez les patients âgés. En cas de questions ou d'inquiétudes, parlez-en à votre médecin.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et des adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas encore été étudié dans cette catégorie d'âge.

Autres médicaments et Mayzent

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Informez votre médecin si vous prenez ou recevez l'un des médicaments ou traitements suivants :

- médicaments pour traiter des battements cardiaques irréguliers, comme l'amiodarone, le procainamide, la quinidine, ou le sotalol. Votre médecin pourra décider de ne pas vous prescrire Mayzent car il pourrait intensifier l'effet sur les battements cardiaques irréguliers.
- médicaments qui ralentissent les battements cardiaques, comme le diltiazem ou le vérapamil (qui appartiennent à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs calciques »), la digoxine ou l'ivabradine. Votre médecin pourra vous orienter vers un spécialiste du cœur car vos médicaments pourraient devoir être changés car Mayzent peut aussi ralentir vos battements cardiaques dans les premiers jours de traitement. Si vous prenez un bêtabloquant comme l'aténolol ou le propranolol, votre médecin pourra vous demander d'arrêter temporairement votre traitement bêtabloquant jusqu'à ce que vous ayez atteint la pleine dose quotidienne de Mayzent.
- médicaments qui affectent le système immunitaire, comme la chimiothérapie, les immunosuppresseurs ou les autres médicaments utilisés pour traiter la SEP. Votre médecin pourra vous demander d'arrêter de prendre ces médicaments pour éviter un effet augmenté sur le système immunitaire.
- vaccins. Si vous devez être vacciné(e), parlez-en d'abord avec votre médecin. Vous ne devez pas recevoir certains types de vaccin (vaccins vivants atténués) pendant le traitement par Mayzent et jusqu'à 4 semaines après son arrêt car ils pourraient déclencher l'infection qu'ils sont supposés prévenir (voir rubrique 2).
- le fluconazole et certains autres médicaments peuvent augmenter le taux sanguin de Mayzent et leur utilisation n'est pas recommandée en association à Mayzent. Votre médecin vous conseillera à ce sujet.
- la carbamazépine et certains autres médicaments peuvent diminuer le taux sanguin de Mayzent et peuvent donc l'empêcher de fonctionner correctement. Votre médecin vous conseillera à ce sujet.
- le modafinil et certains autres médicaments peuvent diminuer le taux sanguin de Mayzent chez certains patients et peuvent donc l'empêcher de fonctionner correctement. Votre médecin vous conseillera si cela vous concerne.
- une photothérapie avec des rayons UV ou une PUVAthérapie. Une thérapie par rayon UV pourrait augmenter vos risques de cancer de la peau pendant le traitement par Mayzent.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Vous ne devez pas prendre Mayzent si vous êtes enceinte, si vous essayez d'être enceinte ou si vous pouvez être enceinte et que vous n'utilisez pas de contraception efficace. Si Mayzent est utilisé pendant la grossesse, il existe un risque pour l'enfant à naître. Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, votre médecin vous expliquera ce risque pour l'enfant à naître avant le début du traitement par Mayzent, et vous demandera de faire un test de grossesse afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement par Mayzent et pendant au moins 10 jours après l'arrêt du traitement afin d'éviter de débiter une grossesse. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes de contraception fiables.

Si vous débutez une grossesse sous traitement par Mayzent, prévenez immédiatement votre médecin. Votre médecin décidera d'arrêter le traitement (voir « Si vous arrêtez de prendre Mayzent » à la rubrique 3). Une surveillance prénatale spécialisée sera réalisée.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Mayzent. Mayzent peut passer dans le lait maternel et il existe un risque d'effets indésirables graves pour l'enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre médecin vous dira si votre maladie vous permet de conduire des véhicules et d'utiliser des machines en toute sécurité. Mayzent ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines pendant votre traitement à la dose normale. Au début du traitement, vous pourrez parfois avoir des étourdissements. Par conséquent, vous ne devez pas conduire des véhicules ou utiliser des machines le premier jour de votre traitement par Mayzent.

Mayzent contient du lactose et de la lécithine de soja

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes allergique à la cacahuète ou au soja, ne prenez pas ce médicament.

3. Comment prendre Mayzent

Le traitement par Mayzent sera surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de la SEP.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Quelle quantité de Mayzent faut-il prendre

Initiation du traitement

On vous donnera un conditionnement de titration avec lequel votre dose sera progressivement augmentée sur 5 jours. Suivez les instructions figurant sur le conditionnement (voir également le tableau « Conditionnement de titration »).

L'objectif de la phase de titration est de réduire le risque d'effets indésirables sur votre cœur au début du traitement. Votre médecin pourra vous surveiller de près au début du traitement si vous présentez un risque d'avoir des battements cardiaques ralentis ou irréguliers.

Conditionnement de titration

Jour	Dose	Nombre de comprimés de Mayzent 0,25 mg à prendre
Jour 1	0,25 mg	1 comprimé
Jour 2	0,25 mg	1 comprimé
Jour 3	0,5 mg	2 comprimés
Jour 4	0,75 mg	3 comprimés
Jour 5	1,25 mg	5 comprimés

Le 6^{ème} jour, vous passerez à la dose de traitement normale.

Lors des 6 premiers jours de traitement, il est recommandé de prendre les comprimés le matin avec ou sans nourriture.

Dose de traitement

La dose recommandée est de 2 mg une fois par jour (un comprimé de 2 mg de Mayzent) avec ou sans nourriture.

Votre médecin pourra vous demander de ne prendre que 1 mg par jour (un comprimé de Mayzent 1 mg ou quatre comprimés de Mayzent 0,25 mg) si l'analyse de sang réalisée avant le début du traitement a montré que votre organisme dégrade lentement Mayzent (voir « Analyses avant et pendant le traitement »). Si cela vous concerne, sachez que la prise de cinq comprimés de 0,25 mg le 5^{ème} jour comme indiqué ci-dessus n'est pas dangereuse.

Mayzent doit être pris par voie orale. Prenez le comprimé avec de l'eau.

Si vous avez pris plus de Mayzent que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés de Mayzent, ou si vous prenez par erreur votre premier comprimé dans le conditionnement contenant la dose de traitement au lieu du conditionnement de titration, contactez immédiatement votre médecin. Il pourra décider de vous garder en observation.

Si vous oubliez de prendre Mayzent

Au cours des 6 premiers jours de traitement, si vous avez oublié de prendre une dose, contactez votre médecin avant de prendre la dose suivante. Il devra vous prescrire un nouveau conditionnement de titration. Vous devrez recommencer au 1^{er} jour.

Si vous oubliez une dose de maintien de traitement (à partir du 7^{ème} jour), prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et continuez comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez de prendre Mayzent pendant 4 jours de suite ou plus, contactez votre médecin avant de prendre la dose suivante. Il devra vous prescrire un nouveau conditionnement de titration et vous devrez recommencer le traitement au 1^{er} jour.

Si vous arrêtez de prendre Mayzent

Vous ne devez pas arrêter de prendre Mayzent ou modifier la dose sans l'avis de votre médecin.

Mayzent restera présent dans votre organisme jusqu'à 10 jours après l'arrêt du traitement. Votre taux de globules blancs (lymphocytes) peut rester bas jusqu'à 3 à 4 semaines après l'arrêt du traitement par Mayzent. Les effets indésirables décrits dans cette notice peuvent encore survenir pendant cette période (voir, « Quels sont les effets indésirables éventuels » à la rubrique 4).

Si vous devez recommencer le traitement par Mayzent plus de 4 jours après avoir arrêté de le prendre, votre médecin vous prescrira un nouveau conditionnement de titration et vous devrez recommencer le traitement au 1^{er} jour.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous pensez que votre SEP s'aggrave après avoir arrêté votre traitement par Mayzent.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Éruption de petits boutons remplis de liquide, apparaissant sur une peau rougie (symptômes d'une infection virale appelée « zona », qui peut être sévère)
- Un type de cancer de la peau appelé carcinome basocellulaire qui apparaît souvent comme un nodule nacré, bien qu'il puisse également apparaître sous d'autres formes
- Fièvre, mal de gorge et/ou aphtes dans la bouche dus à une infection (lymphopénie)
- Convulsions, crises épileptiques
- Troubles de la vision comme une ombre ou un point noir dans le centre de la vision, une vision trouble, des problèmes pour voir les couleurs ou les détails (symptômes d'un œdème maculaire, qui est un gonflement de la zone maculaire de la rétine à l'arrière de l'œil)
- Battements cardiaques irréguliers (bloc auriculo-ventriculaire)
- Battements cardiaques lents (bradycardie)

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Un type de cancer de la peau appelé carcinome spino-cellulaire qui peut apparaître sous la forme d'un nodule rouge ferme, d'une plaie avec une croûte ou d'une nouvelle plaie sur une cicatrice existante

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Infection du cerveau appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les symptômes de LEMP peuvent ressembler à ceux d'une sclérose en plaques tels que faiblesse, changements visuels, pertes de mémoire, troubles de la pensée ou difficultés à marcher.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Infections à cryptocoques (un type d'infection par un champignon) ou infections virales (causées par le virus de l'herpès ou virus varicelle-zona), y compris méningite et/ou encéphalite avec des symptômes comme des maux de tête avec une raideur de la nuque, de sensibilité à la lumière, d'envie de vomir (nausées) ou une confusion.

Si vous avez l'un de ces symptômes, **prévenez immédiatement votre médecin.**

Autres effets indésirables éventuels

D'autres effets indésirables sont énumérés ci-après. Si l'un quelconque de ces effets indésirables devient sévère, **prévenez votre médecin ou votre pharmacien.**

Très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

- maux de tête
- pression artérielle élevée (hypertension), parfois avec des symptômes comme des maux de tête et des vertiges
- résultats d'analyse de sang montrant une augmentation des taux d'enzymes hépatiques

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- apparition de grains de beauté
- vertiges
- tremblements involontaires
- diarrhée
- envie de vomir (nausées)
- douleurs au niveau des mains ou des pieds
- gonflement au niveau des mains, des chevilles, des jambes ou des pieds (œdème périphérique)
- faiblesse (asthénie)
- résultats d'examen de la fonction respiratoire montrant une baisse de cette fonction

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Mayzent

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte/plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le conditionnement est endommagé ou s'il montre des signes d'altération.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Mayzent

- La substance active est le siponimod

Mayzent 0,25 mg comprimés pelliculés

- Chaque comprimé contient 0,25 mg de siponimod (sous forme d'acide fumarique de siponimod).
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : lactose monohydraté (voir « Mayzent contient du lactose et de la lécithine de soja dans la section 2 »), cellulose microcristalline, crospovidone, dibéhénate de glycérol, silice colloïdale anhydre.
Pelliculage du comprimé : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), talc, lécithine de soja (voir « Mayzent contient du lactose et de la lécithine de soja » dans la section 2), gomme xanthane.

Mayzent 1 mg comprimés pelliculés

- Chaque comprimé contient 1 mg de siponimod (sous forme d'acide fumarique de siponimod).
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : lactose monohydraté (voir « Mayzent contient du lactose et de la lécithine de soja » dans section 2), cellulose microcristalline, crospovidone, dibéhénate de glycérol, silice colloïdale anhydre.
Pelliculage du comprimé : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), talc, lécithine de soja (voir « Mayzent contient du lactose et de la lécithine de soja » dans la section 2), gomme xanthane.

Mayzent 2 mg comprimés pelliculés

- Chaque comprimé contient 2 mg de siponimod (sous forme d'acide fumarique de siponimod).
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : lactose monohydraté (voir « Mayzent contient du lactose et de la lécithine de soja » dans la section 2), cellulose microcristalline, crospovidone, dibéhénate de glycérol, silice colloïdale anhydre.
Pelliculage du comprimé : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), talc, lécithine de soja (voir « Mayzent contient du lactose et de la lécithine de soja » dans la section 2), gomme xanthane.

Comment se présente Mayzent et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Mayzent 0,25 mg sont rouge clair, ronds, pelliculés, avec le logo du laboratoire sur une face et « T » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Mayzent 1 mg sont blanc violet, ronds, pelliculés, avec le logo du laboratoire sur une face et « L » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Mayzent 2 mg sont jaune clair, ronds, pelliculés, avec le logo du laboratoire sur une face et « II » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Mayzent 0,25 mg sont disponibles dans les présentations suivantes :

- Kit de titration sous forme de pochette contenant 12 comprimés, et
- Boîtes contenant 84 ou 120 comprimés

Les comprimés pelliculés de Mayzent 1 mg sont disponibles en boîte contenant 28 ou 98 comprimés.

Les comprimés pelliculés de Mayzent 2 mg sont disponibles en boîte contenant 14, 28 ou 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tél. : +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél : +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel. : +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel. : +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel. : +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 0 10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel. : +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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