▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mayzent® 0,25 mg Filmtabletten
Mayzent® 1 mg Filmtabletten
Mayzent® 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 0,25 mg Siponimod.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 59,1 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Mayzent 1 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 1 mg Siponimod.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 58,3 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Mayzent 2 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 2 mg Siponimod.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 57,3 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten

Blassrote, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von ca. 6,1 mm mit dem Firmenlogo auf der einen Seite und „T“ auf der anderen Seite.

Mayzent 1 mg Filmtabletten

Violettweiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von ca. 6,1 mm mit dem Firmenlogo auf der einen Seite und „L“ auf der anderen Seite.

Mayzent 2 mg Filmtabletten

Blassgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von ca. 6,1 mm mit dem Firmenlogo auf der einen Seite und „II“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Siponimod ist durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen.

Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod muss bei den Patienten eine CYP2C9-Genotypisierung vorgenommen werden, um deren CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Bei Patienten mit einem CYP2C9*3*3-Genotyp darf Siponimod nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Dosierung

Behandlungsbeginn
Die Behandlung muss mit einer Titrationspackung über 5 Tage begonnen werden. Die Behandlung beginnt mit 0,25 mg einmal täglich an den Tagen 1 und 2, gefolgt von einmal-täglichen Dosen von 0,5 mg an Tag 3, 0,75 mg an Tag 4 und 1,25 mg an Tag 5, sodass der Patient ab Tag 6 seine verordnete Erhaltungsdosis von Siponimod erreicht (siehe Tabelle 1).

In den ersten 6 Tagen nach Behandlungsbeginn sollte die empfohlene Tagesdosis einmal täglich morgens mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Tabelle 1 Dosistitrationsschema zum Erreichen der Erhaltungsdosis

Titration	Titrationsdosis	Titrationsschema	Dosis
Tag 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Tag 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Tag 3	0,50 mg	2 x 0,25 mg	**TITRATION**
Tag 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Tag 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Tag 6	2 mg[1]	1 x 2 mg[1]	**ERHALTUNG**

[1] Bei Patienten mit CYP2C9*2*3- oder *1*3-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 1 mg (1 x 1 mg oder 4 x 0,25 mg) einmal täglich (siehe oben und Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Patientensicherheit wird durch eine zusätzliche Exposition von 0,25 mg an Tag 5 nicht beeinträchtigt.

Erhaltungstherapie
Bei Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder -*1*3-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 1 mg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei allen Patienten mit anderem CYP2C9-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Siponimod 2 mg.

Mayzent wird einmal täglich eingenommen.

Ausgelassene Dosen während des Behandlungsbeginns
Falls in den ersten 6 Behandlungstagen eine Titrationsdosis an einem Tag ausgelassen wird, muss die

Therapie mit einer neuen Titrationspackung erneut begonnen werden.

Ausgelassene Dosis nach Tag 6
Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die verordnete Dosis zur nächsten vorgesehenen Zeit eingenommen werden. Die nächste Dosis darf nicht verdoppelt werden.

Erneuter Beginn der Erhaltungstherapie nach einer Behandlungsunterbrechung
Wenn eine Erhaltungstherapie für 4 oder mehr aufeinanderfolgende Tage unterbrochen wird, muss die Behandlung mit Siponimod mit einer neuen Titrationspackung erneut begonnen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen
Siponimod wurde bei Patienten ab 65 Jahren nicht untersucht. In klinischen Studien nahmen Patienten bis zu einem Alter von 61 Jahren teil. Bei älteren Patienten sollte Siponimod mit Vorsicht angewendet werden, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Ausgehend von den klinisch-pharmakologischen Studien ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Siponimod darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitt 4.3) nicht angewendet werden. Obwohl keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung erforderlich ist, ist bei diesen Patienten zu Behandlungsbeginn Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Siponimod bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Siponimod kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Die Filmtabletten sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnüsse, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Immundefizienzsyndrom.
- Anamnestisch bekannte progressive multifokale Leukenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis.
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall/eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (die eine stationäre Behandlung erforderte) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit einem anamnestisch bekannten AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II, einem AV-Block 3. Grades, einer sinusatrialen Blockierung oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten, die homozygot für das CYP2C9*3-Allel sind (CYP2C9*3*3-Genotyp; langsame Metabolisierer).
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige

Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Infektionsrisiko
Eine zentrale pharmakodynamische Wirkung von Siponimod ist die dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl auf 20 bis 30 % gegenüber dem Ausgangswert. Dies ist auf das reversible Zurückhalten (Sequestrierung) von Lymphozyten im Lymphgewebe zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Wirkungen von Siponimod auf das Immunsystem können das Infektionsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Therapiebeginn sollte ein aktuelles (d. h. nicht älter als 6 Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie erstelltes) großes Blutbild (CBC) vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des großen Blutbildes auch 3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn und danach mindestens einmal jährlich sowie bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen. Bei einer bestätigten Gesamtlymphozytenzahl von $< 0{,}2 \times 10^9$/l sollte die Dosis auf 1 mg reduziert werden, da in klinischen Studien die Siponimod-Dosis bei Patienten mit einer Gesamtlymphozytenzahl von $< 0{,}2 \times 10^9$/l verringert wurde. Wird bei einem Patienten, der bereits Siponimod in einer Dosierung von 1 mg erhält, eine Gesamtlymphozytenzahl von $< 0{,}2 \times 10^9$/l festgestellt, sollte die Behandlung mit Siponimod unterbrochen werden. Sobald die Gesamtlymphozytenzahl wieder einen Wert von $0{,}6 \times 10^9$/l erreicht, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Siponimod in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Da pharmakodynamische Restwirkungen, wie etwa eine Senkung der Anzahl peripherer Lymphozyten, noch bis zu 3 bis 4 Wochen nach Absetzen der Behandlung anhalten können, sollte während dieses Zeitraums weiterhin aufmerksam auf Infektionen geachtet werden (siehe nachstehender Abschnitt „Beendigung der Siponimod-Therapie“).

Die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt Symptome einer Infektion sofort zu melden. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sind effektive diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende Infektion, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit Siponimod in Betracht zu ziehen.

Unter der Behandlung mit Siponimod wurden Fälle einer Kryptokokkenmeningitis (KM) berichtet. Patienten, die Symptome und Anzeichen aufweisen, die auf eine KM hindeuten, sollten umgehend einer diagnostischen Beurteilung unterzogen werden. Bis zum Ausschluss einer KM sollte die Behandlung mit Siponimod unterbrochen werden. Wenn eine KM diagnostiziert wird, sollte eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Es wurden Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) mit S1P-Rezeptor-Modulatoren, einschließlich Siponimod, und anderen Multiple-Sklerose-Therapien (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. Ärzte sollten besonders auf klinische Symptome oder Befunde der Magnetresonanztomographie (MRT) achten, die auf eine PML hindeuten könnten. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Siponimod unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen werden konnte. Falls eine PML bestätigt wird, sollte die Therapie mit Siponimod abgesetzt werden.

Herpes-Virusinfektion
Fälle einer Herpes-Virusinfektion (einschließlich Fälle von Meningitis oder Meningoenzephalitis, verursacht durch das Varizella-Zoster-Virus [VZV]) sind zu beliebigen Zeitpunkten während der Behandlung mit Siponimod aufgetreten. Falls eine Herpes-Meningitis oder Meningoenzephalitis auftritt, sollte Siponimod abgesetzt und eine geeignete Behandlung für die jeweilige Infektion eingeleitet werden. Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestische Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung mit einem Varizellen-Impfstoff sollten vor dem

Beginn einer Therapie mit Siponimod einen Antikörper-Test auf VZV durchführen lassen (siehe nachstehender Abschnitt „Impfungen“).

Impfungen
Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn einer Therapie mit Siponimod ein vollständiger Impfdurchlauf mit einem Varizellen-Impfstoff erfolgen. Der Behandlungsbeginn sollte danach um 1 Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann (siehe Abschnitt 4.8).

Während und bis zu 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod sollte die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Behandlung mit Siponimod kann die Wirksamkeit von anderen Impfstoffarten beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.5). Eine Unterbrechung der Behandlung wird für einen Zeitraum von 1 Woche vor der geplanten Impfung bis 4 Wochen danach empfohlen. Wenn die Siponimod-Therapie wegen einer Impfung unterbrochen wird, sollte eine mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden (siehe nachstehenden Abschnitt „Beendigung der Siponimod-Therapie“).

Gleichzeitige Behandlung mit antineoplastischen, immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Therapien
Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapien (einschließlich Kortikosteroide) sollte mit Vorsicht erfolgen, da während einer solchen Therapie ein Risiko von additiven Wirkungen auf das Immunsystem besteht (siehe Abschnitt 4.5).

Makulaödem

Ein Makulaödem mit oder ohne visuelle Symptome wurde in der klinischen Phase-III-Studie häufiger bei mit Siponimod behandelten Patienten (1,8 %) als bei mit Placebo behandelten Patienten (0,2 %) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Fälle trat in den ersten 3 bis 4 Monaten der Therapie auf. Aus diesem Grund wird 3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen. Da auch bei langfristiger Behandlung Fälle von Makulaödemen aufgetreten sind, sollten die Patienten während der Behandlung mit Siponimod Sehstörungen jederzeit melden. Eine Beurteilung des Fundus, einschließlich der Makula, wird empfohlen.

Die Siponimod-Therapie sollte bei Patienten mit Makulaödem erst nach Abklingen begonnen werden.

Aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für ein Makulaödem sollte Siponimod bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder zugrunde liegender/gleichzeitig vorliegender Retinaerkrankung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8). Zum Nachweis eines möglichen Makulaödems wird empfohlen, bei diesen Patienten vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Siponimod-Therapie regelmäßig zu wiederholen.

Die Weiterbehandlung mit Siponimod bei Patienten mit Makulaödem wurde nicht untersucht. Es wird empfohlen, Siponimod nach dem Auftreten eines Makulaödems abzusetzen. Die Entscheidung für oder gegen die Wiederaufnahme der Behandlung mit Siponimod nach dem Abklingen des Makulaödems muss unter Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten erfolgen.

Bradyarrhythmie

Der Therapiebeginn mit Siponimod führt zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und kann auch mit Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung einhergehen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Daher wird zu Beginn der Behandlung ein Titrationsschema angewendet, bei dem an Tag 6 die Erhaltungsdosis erreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Nach der ersten Titrationsdosis setzt die Senkung der Herzfrequenz innerhalb einer Stunde ein und

erreicht an Tag 1 die niedrigsten Werte nach ca. 3 bis 4 Stunden. Bei fortgesetzter Dosissteigerung lässt sich an den nachfolgenden Tagen eine weitere Senkung der Herzfrequenz feststellen, wobei die maximale Abnahme gegenüber Tag 1 (Baseline) an Tag 5 bis 6 erreicht wird. Der stärkste Rückgang der mittleren absoluten Herzfrequenz pro Stunde nach der täglichen Dosisgabe wird an Tag 1 beobachtet, mit einer durchschnittlichen Abnahme der Pulsfrequenz um 5 bis 6 Schläge pro Minute (bpm). An den folgenden Tagen ist die Senkung der Herzfrequenz nach Einnahme des Arzneimittels weniger deutlich ausgeprägt. Bei kontinuierlicher Einnahme nimmt die Herzfrequenz ab Tag 6 wieder zu und erreicht innerhalb von 10 Tagen nach Behandlungsbeginn die unter Placebo gemessenen Werte.

Eine Herzfrequenz unter 40 bpm wurde selten beobachtet. Die verzögerte atrioventrikuläre Überleitung manifestierte sich in den meisten Fällen als atrioventrikulärer (AV) Block 1. Grades (verlängertes PR-Intervall im EKG). In klinischen Studien wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bei weniger als 1,7 % der Patienten AV-Blocks 2. Grades, üblicherweise vom Typ Mobitz I (Wenckebach), beobachtet.

Die meisten bradyarrhythmischen Ereignisse oder atrioventrikulären Überleitungsstörungen waren asymptomatisch, vorübergehend und bildeten sich innerhalb von 24 Stunden wieder zurück, ohne dass ein Absetzen der Therapie erforderlich war. Treten nach der Verabreichung von Siponimod Symptome auf (Schwindel, nicht-kardiale Brustschmerzen und Kopfschmerzen), sollte eine angemessene Behandlung eingeleitet und die Überwachung fortgesetzt werden, bis die Symptome abgeklungen sind. Falls erforderlich, kann der durch Siponimod induzierte Abfall der Herzfrequenz durch parenterale Gaben von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

Empfehlungen für den Behandlungsbeginn bei Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen

Als Vorsichtsmaßnahme sollten Patienten mit den folgenden Herzerkrankungen für einen Zeitraum von 6 Stunden nach der ersten Dosis von Siponimod auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie (siehe auch Abschnitt 4.3) überwacht werden:

- Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz < 55 bpm),
- anamnestisch bekannter AV-Block 1. oder 2. Grades (Typ Mobitz I),
- anamnestisch bekannter Myokardinfarkt oder
- anamnestisch bekannte Herzinsuffizienz (Patienten mit NYHA-Klasse I und II).

Es wird empfohlen, bei diesen Patienten vor Anwendung des Arzneimittels und am Ende des Beobachtungszeitraums ein EKG durchzuführen. Bei Auftreten von Bradyarrhythmien oder Symptomen bedingt durch Überleitungsstörungen nach Dosisgabe, oder wenn im EKG 6 Stunden nach der Einnahme neu aufgetretene AV-Blocks 2. Grades oder höhergradige AV-Blockierungen oder ein QTc-Intervall ≥ 500 ms vorhanden sind, sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten und der Patient sollte bis zum Rückgang der Symptome/Befunde überwacht werden. Wenn eine pharmakologische Behandlung erforderlich ist, sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt werden und die 6-stündige Überwachung sollte nach der zweiten Dosis wiederholt werden.

Aufgrund des Risikos von schweren Herzrhythmusstörungen oder einer erheblichen Bradykardie sollte Siponimod bei Patienten mit folgenden Erkrankungen **nicht angewendet** werden:

- anamnestisch bekannte symptomatische Bradykardie oder wiederkehrende Synkopen,
- unkontrollierte Hypertonie oder
- schwere, unbehandelte Schlafapnoe.

Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Siponimod nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt, und vor Behandlungsbeginn ein Kardiologe konsultiert wurde, um die am besten geeignete Überwachung festzulegen.

Eine eingehende QT-Studie zeigte keine signifikante, direkte Auswirkung auf die Verlängerung des QT-Intervalls und Siponimod geht nicht mit einem arrhythmogenen Potenzial in Zusammenhang mit einer Verlängerung des QT-Intervalls einher. Die Einleitung der Behandlung kann zu einer verminderten Herzfrequenz und indirekten Verlängerung des QT-Intervalls während der Titrationsphase führen. Siponimod wurde nicht bei Patienten mit signifikanter QT-Verlängerung (QTc > 500 ms) oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern,

untersucht. Wenn bei einem Patienten mit vorbestehender signifikanter Verlängerung des QT-Intervalls oder aktueller Behandlung mit QT-verlängernden Arzneimitteln, die bekanntermaßen arrhythmogene Eigenschaften besitzen, eine Behandlung mit Siponimod erwogen wird, sollte vor dem Behandlungsbeginn ein Kardiologe konsultiert werden, um die am besten geeignete Überwachung für die Einleitungsphase der Therapie festzulegen.

Siponimod wurde nicht untersucht bei Patienten mit Arrhythmien, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) erfordern. Antiarrhythmika der Klasse Ia und der Klasse III wurden bei Patienten mit Bradykardie in Zusammenhang mit Fällen von Torsade de pointes gebracht. Da die Einleitung der Behandlung zu einer Senkung der Herzfrequenz führt, sollte Siponimod während des Therapiebeginns nicht gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln angewendet werden.

Die Erfahrungen sind begrenzt bei Patienten, die gleichzeitig mit Kalziumkanal-Blockern, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil oder Diltiazem), oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z. B. Ivabradin oder Digoxin), behandelt werden, da diese Arzneimittel nicht bei Patienten untersucht wurden, die Siponimod in klinischen Studien erhalten haben. Die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe während des Therapiebeginns kann mit schweren Bradykardien und Herzblockaden assoziiert sein. Aufgrund der potenziell additiven Wirkung auf die Herzfrequenz sollte die Behandlung mit Siponimod nicht bei Patienten initiiert werden, die gleichzeitig mit diesen Wirkstoffen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei solchen Patienten sollte die Behandlung mit Siponimod nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Wird zu Therapiebeginn mit Siponimod die gleichzeitige Behandlung mit einem der vorstehend genannten Wirkstoffe in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsulation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt, oder eine geeignete Überwachung gewählt werden.

Wenn Siponimod einer bestehenden Beta-Blocker-Therapie hinzugefügt wird, sind die bradyarrhythmischen Wirkungen stärker ausgeprägt. Bei Patienten, die Beta-Blocker in gleichbleibender Dosierung erhalten, ist vor Einleitung der Therapie die Ruheherzfrequenz zu berücksichtigen. Falls die Ruheherzfrequenz unter Dauerbehandlung mit Beta-Blockern bei > 50 bpm liegt, kann die Therapie mit Siponimod begonnen werden. Bei einer Ruheherzfrequenz ≤50 bpm sollte die Behandlung mit Beta-Blockern unterbrochen werden, bis die basale Herzfrequenz bei > 50 bpm liegt. Anschließend kann die Behandlung mit Siponimod eingeleitet werden. Nachdem Siponimod auf die angestrebte Erhaltungsdosis hochtitriert wurde, kann wieder mit der Beta-Blocker-Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktion

Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod sollten aktuelle (d. h. aus den letzten 6 Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein.

In der klinischen Phase-III-Studie wurden um den Faktor 3 erhöhte Werte zur Obergrenze des Normalwerts (Upper limit of normal, ULN) für die Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) bei 5,6 % der mit 2 mg Siponimod behandelten Patienten im Vergleich zu 1,5 % der mit Placebo behandelten Patienten, festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde die Behandlung abgesetzt, wenn der Anstieg einer mehr als 3-fachen Erhöhung entsprach und der Patient durch die Leberfunktion bedingte Symptome zeigte, oder wenn der Anstieg eine 5-fache Erhöhung überschritten hatte. In der klinischen Phase-III-Studie erfüllten 1 % aller Abbrüche eines dieser Kriterien.

Bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung sollten die Leberenzymwerte getestet werden. Siponimod sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt. Die Wiederaufnahme der Therapie hängt davon ab, ob eine andere Ursache der Leberschädigung festgestellt wird und welcher Nutzen für den Patienten von der Wiederaufnahme der

Therapie im Verhältnis zu den Risiken eines erneuten Auftretens von Leberfunktionsstörungen erwartet wird.

Obwohl keine Daten vorliegen, die belegen, dass Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung einem erhöhten Risiko für den Anstieg der Leberfunktionswerte unter Einnahme von Siponimod unterliegen, ist bei Patienten mit anamnestisch bekannter schwerer Lebererkrankung Vorsicht geboten.

Kutane Neoplasien

Basalzellkarzinome (BCC) und andere kutane Neoplasien, einschließlich Plattenepithelkarzinom (SCC), wurden bei Patienten berichtet, die Siponimod erhalten haben, insbesondere bei Patienten mit einer längeren Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 4.8).

Bei allen Patienten wird zu Beginn der Behandlung und dann alle 6 bis 12 Monate eine Untersuchung der Haut empfohlen, unter Berücksichtigung einer klinischen Bewertung. Sorgfältige Hautuntersuchungen sollten bei längerer Behandlungsdauer beibehalten werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, verdächtige Hautveränderungen unverzüglich ihrem Arzt zu melden. Patienten, die mit Siponimod behandelt werden, sollten vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung gewarnt werden. Diese Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UVB-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

Unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen

Bei einem anderen Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptormodulator wurde über seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) berichtet. Derartige Ereignisse wurden nicht im Entwicklungsprogramm für Siponimod berichtet. Sollte ein Patient jedoch unter der Behandlung mit Siponimod unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. kognitive Defizite, Verhaltensänderungen, kortikale Sehstörungen oder andere neurologische kortikale Symptome/Anzeichen oder Symptome/Anzeichen, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hinweisen) oder eine beschleunigte neurologische Verschlechterung entwickeln, ist umgehend eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung anzusetzen. Zudem sollte eine MRT-Untersuchung erwogen werden.

Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva oder immunmodulatorischen Therapien

Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie müssen die Halbwertszeit und der Wirkmechanismus der anderen Therapie berücksichtigt werden, um einen additiven Immuneffekt zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren. Eine Bestimmung der peripheren Lymphozytenzahl (großes Blutbild) wird vor der Initiierung mit Siponimod empfohlen, um sicherzugehen, dass Immuneffekte der vorherigen Therapie (z. B. Zytopenie) abgeklungen sind.

Aufgrund der in der Produktinformation von Alemtuzumab beschriebenen Eigenschaften und Dauer der immunsuppressiven Wirkungen wird der Beginn einer Behandlung mit Siponimod nach Alemtuzumab nicht empfohlen.

Mit der Einnahme von Siponimod kann generell sofort nach Absetzen von Beta-Interferon oder Glatirameracetat begonnen werden.

Auswirkungen auf den Blutdruck

Patienten mit nicht medikamentös eingestellter Hypertonie waren von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Siponimod ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

In der klinischen Phase-III-Studie zu SPMS wurde bei Patienten unter Siponimod häufiger über Hypertonie berichtet (12,6 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (9,0 %). Die Behandlung mit

Siponimod führte kurz nach Beginn der Therapie zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Die Blutdruckerhöhung erreichte nach ca. 6-monatiger Behandlung ihr Maximum (systolisch: 3 mmHg, diastolisch: 1,2 mmHg) und blieb anschließend stabil. Die Wirkung hielt bei fortgesetzter Behandlung an.

Während der Behandlung mit Siponimod sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden.

CYP2C9-Genotyp

Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod müssen die Patienten für das CYP2C9-Gen genotypisiert werden, um ihren CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2). Patienten, die homozygot für CYP2C9*3 sind (CYP2C9*3*3-Genotyp: ungefähr 0,3 bis 0,4 % der Bevölkerung), dürfen nicht mit Siponimod behandelt werden. Bei diesen Patienten führt die Anwendung von Siponimod zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln des Wirkstoffs. Um eine erhöhte Exposition mit Siponimod zu vermeiden, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis bei Patienten mit einem CYP2C9*2*3-Genotyp (1,4 bis 1,7 % der Bevölkerung) oder einem CYP2C9*1*3-Genotyp (9 bis 12 % der Bevölkerung) 1 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund des Risikos für den Fötus ist Siponimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über das Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und während der Behandlung und für mindestens 10 Tage nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Beendigung der Siponimod-Therapie

Bei einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator wurde nach dem Absetzen in seltenen Fällen über eine schwere Krankheitsverschlimmerung, einschließlich Rückkehr von Krankheitsaktivität, berichtet. Die Möglichkeit einer schweren Verschlimmerung der Erkrankung nach Beendigung der Siponimod-Behandlung sollte berücksichtigt werden. Nach Absetzen von Siponimod sollten Patienten auf maßgebliche Anzeichen einer möglichen schweren Verschlimmerung oder Rückkehr einer hohen Krankheitsaktivität überwacht werden. Bei Bedarf ist eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Siponimod bleibt nach dem Absetzen der Behandlung noch bis zu 10 Tage lang im Blut nachweisbar. Werden während dieser Zeitspanne andere Therapien begonnen, führt dies zu einer gleichzeitigen Exposition mit Siponimod.

Bei der überwiegenden Mehrheit (90 %) der SPMS-Patienten normalisiert sich die Lymphozytenzahl innerhalb von 10 Tagen nach Beendigung der Therapie. Pharmakodynamische Restwirkungen, wie beispielsweise eine Senkung der Anzahl peripherer Lymphozyten, können jedoch noch bis zu 3 oder 4 Wochen nach der letzten Dosis anhalten. Die Gabe von Immunsuppressiva während dieses Zeitraums kann eine additive Wirkung auf das Immunsystem haben. Dementsprechend ist nach der letzten Dosis für 3 bis 4 Wochen Vorsicht angebracht.

Beeinträchtigung hämatologischer Untersuchungen

Da Siponimod die Lymphozytenzahl im Blut über die Umverteilung in sekundäre Lymphorgane reduziert, kann bei Patienten unter Behandlung mit Siponimod die Lymphozytenzahl im peripheren Blut nicht zur Statusbeurteilung der Lymphozyten-Untergruppen herangezogen werden. Da die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten reduziert ist, erfordern Laboruntersuchungen der zirkulierenden mononukleären Zellen größere Blutmengen.

Sonstige Bestandteile

Die Tabletten enthalten Phospholipide aus Sojabohnen. Patienten, die überempfindlich gegen Erdnüsse oder Soja sind, dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antineoplastische, immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapien

Siponimod wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen, immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Therapien untersucht. Da während einer solchen Therapie und in den Wochen nach dem Absetzen dieser Arzneimittel ein Risiko für additive Wirkungen auf das Immunsystem besteht, ist bei der gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der in der Produktinformation von Alemtuzumab beschriebenen Eigenschaften und Dauer der immunsuppressiven Wirkungen wird der Beginn einer Behandlung mit Siponimod nach Alemtuzumab nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen der Behandlung überwiegt eindeutig die Risiken für den einzelnen Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Antiarrhythmika, QT-verlängernde Arzneimittel, Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken können

Aufgrund der potenziell additiven Wirkungen auf die Herzfrequenz sollten die Patienten während der Einleitung der Therapie mit Siponimod nicht gleichzeitig mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol), das QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln mit bekanntermaßen arrhythmogenen Eigenschaften, Kalziumkanal-Blockern, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil oder Diltiazem), oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz senken können (z. B. Ivabradin oder Digoxin), behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Für die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Siponimod liegen keine Daten vor. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen zu Behandlungsbeginn kann mit schwerer Bradykardie und Herzblockade einhergehen. Aufgrund der möglichen additiven Wirkung auf die Herzfrequenz sollte die Behandlung mit Siponimod bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen Substanzen behandelt werden, im Allgemeinen nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4). Wird eine Behandlung mit Siponimod in Betracht gezogen, sollte die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt, oder um eine geeignete Überwachung während des Therapiebeginns zu gewährleisten.

Beta-Blocker

Aufgrund der additiven Wirkungen auf die Senkung der Herzfrequenz ist Vorsicht geboten, wenn bei Patienten, die Beta-Blocker erhalten, mit einer Siponimod-Therapie begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Siponimod in gleichbleibender Dosierung erhalten, kann eine Behandlung mit Beta-Blockern initiiert werden.

Die negativ chronotrope Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Siponimod und Propranolol wurde im Rahmen einer speziellen Studie zur Pharmakodynamik und Sicherheit untersucht. Wurde Propranolol zusätzlich zu Siponimod im pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Steady State gegeben, waren die negativ chronotropen Wirkungen weniger ausgeprägt (geringer als additiv) als bei Gabe von Siponimod zusätzlich zu Propranolol im pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Steady State (additive Wirkung auf die Herzfrequenz).

Impfungen

Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen kann ein Infektionsrisiko beinhalten und sollte daher während der Behandlung mit Siponimod und bis zu 4 Wochen danach vermieden werden (siehe

Abschnitt 4.4).

Während und bis zu 4 Wochen nach einer Behandlung mit Siponimod kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt sein. Die Wirksamkeit der Impfung ist voraussichtlich nicht beeinträchtigt, wenn die Behandlung mit Siponimod für einen Zeitraum von 1 Woche vor der Impfung bis 4 Wochen nach der Impfung unterbrochen wird. In einer speziellen Phase-I-Studie mit gesunden Freiwilligen zeigte die gleichzeitige Behandlung mit Siponimod und Influenza-Impfstoffen oder eine kürzere Behandlungspause (von 10 Tagen vor und bis 14 Tage nach der Impfung) im Vergleich zu Placebo geringere Ansprech-Raten (ca. 15 % bis 30 % niedriger), während die Wirksamkeit einer PPV-23-Impfung durch die gleichzeitige Behandlung mit Siponimod nicht beeinträchtigt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Potenzial anderer Arzneimittel, die Pharmakokinetik von Siponimod zu beeinflussen

Siponimod wird vorwiegend durch das Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) und in einem geringeren Ausmaß durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %) metabolisiert. CYP2C9 ist ein polymorphes Enzym. Die Arzneimittelwechselwirkung ist vermutlich bei Vorhandensein von CYP3A- oder CYP2C9-Inhibitoren oder -Induktoren vom CYP2C9-Genotyp abhängig.

CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitoren
Aufgrund einer signifikanten Zunahme der Siponimod-Exposition wird die gleichzeitige Anwendung von Siponimod und Arzneimitteln, die eine mäßige CYP2C9- und eine mäßige oder starke CYP3A4-Inhibition verursachen, nicht empfohlen. Diese Begleitmedikation kann aus einem moderaten CYP2C9/CYP3A4-Dual-Inhibitor (z. B. Fluconazol) oder einem mäßigen CYP2C9-Inhibitor in Kombination mit einem separaten mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitor bestehen.

Die gleichzeitige Gabe von täglich 200 mg Fluconazol (mäßig starker CYP2C9/CYP3A4-Dualinhibitor) im Steady State und einer Einzeldosis von 4 mg Siponimod führte bei gesunden Probanden mit einem CYP2C9*1*1-Genotyp zu einem 2-fachen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Siponimod. Ausgehend von einer Beurteilung des Wechselwirkungspotenzials mittels physiologisch basierter pharmakokinetischer (PBPK) Modelle ist für jede Art von CYP3A4- und CYP2C9-Inhibitoren eine Verdopplung der AUC von Siponimod zu erwarten, außer bei Patienten mit einem CYP2C9*2*2-Genotyp. Bei Patienten mit einem CYP2C9*2*2-Genotyp ist bei gleichzeitiger Gabe von mäßig starken CYP2C9/CYP3A4-Inhibitoren mit einer 2,7-fachen Zunahme der AUC von Siponimod zu rechnen.

CYP2C9- und CYP3A4-Induktoren
Siponimod kann mit den meisten Arten von CYP2C9- und CYP3A4-Induktoren kombiniert werden. Aufgrund einer zu erwartenden Verringerung der Exposition gegenüber Siponimod sind jedoch bei folgenden Kombinationen die Zweckmäßigkeit und der mögliche Nutzen der Behandlung zu berücksichtigen:

- mit starken CYP3A4-/mäßig starken CYP2C9-Dualinduktoren (z. B. Carbamazepin) oder mit mäßig starken CYP2C9-Induktoren in Kombination mit einem separaten starken CYP3A4-Induktor bei allen Patienten unabhängig vom Genotyp,
- mit mäßig starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Modafinil) oder mit starken CYP3A4-Induktoren bei Patienten mit einem CYP2C9*1*3- oder CYP2C9*2*3-Genotyp.

Gemäß einer Beurteilung des Wechselwirkungspotenzials mittels PBPK-Modellen ist unter diesen Bedingungen eine signifikante Reduktion der Siponimod-Exposition zu erwarten (um 76 % bzw. 51 %). Die gleichzeitige Gabe von täglich 2 mg Siponimod und 600 mg Rifampicin (starker CYP3A4- und mäßig starker CYP2C9-Induktor) führte bei CY2C9*1*1-Patienten zu einer Verringerung der $AUC_{tau,ss}$ von Siponimod um 57 % und der $C_{max,ss}$ um 45 %.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Gabe von Siponimod wirkte sich nicht in klinisch relevanter Weise auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von oralen Kontrazeptiva mit einer Kombination aus

Ethinylestradiol und Levonorgestrel aus. Unter Behandlung mit Siponimod blieb daher die Wirksamkeit der untersuchten oralen Kontrazeptiva erhalten.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene enthalten, durchgeführt. Eine Beeinflussung der Wirksamkeit dieser Verhütungsmittel durch Siponimod ist jedoch nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, ist Siponimod kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Deshalb müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Therapiebeginn einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und über das schwerwiegende Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und bis mindestens 10 Tage nach der letzten Dosis von Siponimod anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Spezifische Maßnahmen sind auch im Schulungspaket für Ärzte enthalten. Diese Maßnahmen müssen vor der Verordnung von Siponimod für Patientinnen und während der Behandlung durchgeführt werden.

Wird die Siponimod-Therapie zum Zweck der Schwangerschaftsplanung abgesetzt, sollte eine mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Siponimod bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine durch Siponimod hervorgerufene Embryo- und Fetotoxizität bei Ratten und Kaninchen sowie teratogene Wirkungen bei Ratten einschließlich embryofetale Todesfälle und skelettale oder viszerale Fehlbildungen gezeigt, bei einer Exposition, die mit der Exposition des Menschen bei einer Tagesdosis von 2 mg vergleichbar ist (siehe Abschnitt 5.3). Darüber hinaus zeigten die klinischen Erfahrungen mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator bei Anwendung während der Schwangerschaft ein 2-fach höheres Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen im Vergleich zu der in der Allgemeinbevölkerung beobachteten Rate.

Demzufolge ist Siponimod während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Siponimod sollte mindestens 10 Tage vor der Planung einer Schwangerschaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Siponimod abgesetzt werden. Es sollte eine medizinische Beratung über das Risiko von schädlichen Auswirkungen auf den Fötus als Folge der Behandlung stattfinden und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Siponimod oder seine Hauptmetaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurden Siponimod und seine Metaboliten in die Milch ausgeschieden. Siponimod sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung von Siponimod auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Siponimod wirkte sich nicht auf die männlichen Fortpflanzungsorgane von Ratten und Affen oder auf die Fertilitätsparameter bei Ratten aus.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Siponimod hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zu Beginn der Therapie mit Siponimod kann jedoch bisweilen Schwindel auftreten. Daher sollten Patienten während des ersten Behandlungstags mit Siponimod weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Kopfschmerzen (15 %) und Hypertonie (12,6 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede unerwünschte Arzneimittelwirkung anhand der folgenden Konventionen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Herpes Zoster
Selten	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
Nicht bekannt	Kryptokokkenmeningitis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig	Melanozytärer Nävus Basalzellkarzinom
Gelegentlich	Plattenepithelkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Lymphopenie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel Krampfanfälle Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig	Makulaödem
Herzerkrankungen	
Häufig	Bradykardie Atrioventrikulärer Block (1. und 2. Grades)
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit Diarrhö
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Schmerzen in den Extremitäten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Peripheres Ödem Asthenie
Untersuchungen	
Sehr häufig	Erhöhte Werte bei Leberfunktionstests
Häufig	Verminderte Werte bei Lungenfunktionstests

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen
In der klinischen Phase-III-Studie zu SPMS war die Gesamtrate an Infektionen zwischen Patienten unter Siponimod und Patienten unter Placebo vergleichbar (49,0 % bzw. 49,1 %). Jedoch wurde unter Siponimod im Vergleich zu Placebo über eine erhöhte Rate von Herpes-Zoster-Infektionen berichtet (2,5 % gegenüber 0,7 %).

Fälle von Meningitis oder Meningoenzephalitis, verursacht durch Varizella-Zoster-Viren, sind zu beliebigen Zeitpunkten während der Behandlung mit Siponimod aufgetreten. Fälle von Kryptokokkenmeningitis (KM) wurden unter Siponimod ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Makulaödem
Bei Patienten, die Siponimod erhielten, wurde häufiger über ein Makulaödem berichtet (1,8 %) als bei Patienten unter Placebo (0,2 %). Auch wenn die Mehrzahl der Fälle innerhalb von 3 bis 4 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Siponimod aufgetreten sind, wurden Fälle auch bei Patienten, die länger als 6 Monate mit Siponimod behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Einige Patienten zeigten verschwommenes Sehen oder eine Abnahme der Sehschärfe, andere hingegen waren asymptomatisch und ihr Makulaödem wurde bei einer routinemäßigen ophthalmologischen Untersuchung diagnostiziert. Nach Absetzen der Behandlung trat im Allgemeinen eine Besserung oder spontane Rückbildung des Makulaödems ein. Das Rezidivrisiko bei erneuter Gabe wurde nicht untersucht.

Bradyarrhythmie
Der Therapiebeginn mit Siponimod führt zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und kann zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.4). Bei 6,2 % der mit Siponimod behandelten Patienten wurde eine Bradykardie berichtet, im Vergleich zu 3,1 % unter Placebo. Ein AV-Block trat bei 1,7 % der Patienten unter Siponimod und bei 0,7 % der Placebo-Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Die maximale Abnahme der Herzfrequenz wird in den ersten 6 Stunden nach Dosisgabe beobachtet.

Während der Phase der initialen Dosierung wurde eine vorübergehende, dosisabhängige Verringerung der Herzfrequenz beobachtet, die bei Dosen ≥ 5 mg ihr Plateau erreichte. Bradyarrhythmische Ereignisse (AV-Block und Sinusarrest) wurden häufiger unter der Behandlung mit Siponimod als unter Placebo nachgewiesen.

Die meisten AV-Blockierungen und Sinusarreste traten oberhalb der therapeutischen Dosis von 2 mg auf. Im Vergleich zur Dosistitration war die Inzidenz merklich höher, wenn keine Dosistitration durchgeführt wurde.

Die durch Siponimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz ist durch Anwendung von Atropin oder Isoprenalin reversibel.

Leberfunktionstests
Erhöhte Leberenzymwerte (meist ein erhöhter ALT-Wert) wurden bei mit Siponimod behandelten MS-Patienten berichtet. In der klinischen Phase-III-Studie zu SPMS wurde unter der Behandlung mit Siponimod häufiger über erhöhte Leberfunktionswerte berichtet als unter Placebo (11,3 % gegenüber 3,1 %). Dabei handelte es sich hauptsächlich um Erhöhungen der Lebertransaminasen-Werte (ALT/AST) und GGT. Die Mehrzahl der Erhöhungen trat innerhalb von 6 Monaten nach

Behandlungsbeginn auf. Die ALT-Werte normalisierten sich innerhalb von rund 1 Monat nach Absetzen von Siponimod (siehe Abschnitt 4.4).

Blutdruck
In der klinischen Phase-III-Studie zu SPMS wurde bei Patienten unter Siponimod häufiger über Hypertonie berichtet (12,6 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (9,0 %). Die Behandlung mit Siponimod führte kurz nach Beginn der Therapie zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Die Blutdruckerhöhung erreichte nach ca. 6-monatiger Behandlung ihr Maximum (systolisch: 3 mmHg, diastolisch: 1,2 mmHg) und blieb anschließend stabil. Die Wirkung hielt bei fortgesetzter Behandlung an.

Krampfanfälle
In der klinischen Phase-III-Studie zu SPMS wurde bei 1,7 % der Patienten, die mit Siponimod behandelt wurden, über Krampfanfälle berichtet, im Vergleich zu 0,4 % unter Placebo.

Auswirkungen auf die Atemwege
Unter der Behandlung mit Siponimod wurde eine geringfügige Reduktion der Werte für die Einsekundenkapazität (FEV_1) und die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO) beobachtet. In den Monaten 3 und 6 der Behandlung im Rahmen der klinischen Phase-III-Studie an Patienten mit SPMS betrugen die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert für FEV_1 in der Siponimod-Gruppe zu jedem Zeitpunkt -0,1 l; in der Placebo-Gruppe wurden keine Veränderungen festgestellt. Diese Beobachtungen waren bei Patienten mit Atemwegserkrankungen wie chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma, die mit Siponimod behandelt wurden, geringfügig höher (durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von FEV_1 ca. 0,15 l). Unter Dauerbehandlung schlug sich dieser verminderte Wert nicht in klinisch bedeutsamen unerwünschten Ereignissen nieder; es wurde in diesem Zusammenhang auch nicht vermehrt über Husten oder Atemnot berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Basierend auf dem Auftreten von symptomatischen Bradykardien nach Einzeldosen von 75 mg bei gesunden Probanden wurde die maximal verträgliche Einzeldosis auf 25 mg festgelegt. Einige Studienteilnehmer erhielten versehentlich Dosen von bis zu 200 mg täglich über 3 bis 4 Tage; bei ihnen kam es zu einer vorübergehenden, asymptomatischen leichten bis mäßigen Erhöhung der Leberfunktionswerte.

Bei einem Patienten (mit Depressionen in der Vorgeschichte), der 84 mg Siponimod eingenommen hatte, waren die Lebertransaminasen leicht erhöht.

Wenn bei Erstgabe von Siponimod oder während der Dosistitrationsphase von Siponimod eine Überdosierung stattfindet, ist es wichtig, den Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Bradykardie zu beobachten. Dies kann auch eine Überwachung über Nacht beinhalten. Es sind regelmäßige Messungen von Puls und Blutdruck erforderlich und es sollten Elektrokardiogramme

durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Für Siponimod steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Weder Dialyse noch Plasmaaustausch führen zu einer bedeutsamen Elimination von Siponimod aus dem Körper.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva,
ATC-Code: L04AA42

Wirkmechanismus

Siponimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulator. Siponimod bindet selektiv an zwei der fünf G Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) für S1P: S1P-Rezeptor 1 und S1P-Rezeptor 5. Siponimod wirkt als funktioneller Antagonist auf den S1P-Rezeptor 1 der Lymphozyten und verhindert so die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Dies vermindert die Rezirkulation von T-Zellen in das Zentralnervensystem (ZNS), um die Entzündung im ZNS zu begrenzen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Verringerung der peripheren Lymphozyten im Blut
Innerhalb von 6 Stunden nach der ersten Dosis löst Siponimod eine dosisabhängige Reduktion der Anzahl peripherer Lymphozyten im Blut aus, was auf das reversible Zurückhalten (Sequestrierung) von Lymphozyten im Lymphgewebe zurückzuführen ist.

Bei andauernder täglicher Gabe nimmt die Lymphozytenzahl kontinuierlich ab und erreicht einen medianen Minimalwert (90%-KI) von ungefähr 0,560 (0,271 bis 1,08) Zellen/nl bei einem typischen, nicht aus Japan stammenden CYP2C9*1*1- oder CYP2C9*1*2-Patienten mit SPMS, was einer Verringerung von 20 bis 30 % gegenüber dem Ausgangswert entspricht. Bei täglicher Einnahme werden niedrige Lymphozytenzahlen aufrechterhalten.

Bei der überwiegenden Mehrheit (90 %) der SPMS-Patienten normalisiert sich die Lymphozytenzahl innerhalb von 10 Tagen nach Beendigung der Therapie. Nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod können Restwirkungen bezüglich einer Senkung der Anzahl peripherer Lymphozyten noch bis zu 3 bis 4 Wochen nach der letzten Dosis anhalten.

Herzfrequenz und -rhythmus
Zu Beginn der Behandlung verursacht Siponimod eine vorübergehende Verringerung der Herzfrequenz und der atrioventrikulären Überleitung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Mechanistisch steht dies mit einer Aktivierung von G Protein-gekoppelten, einwärtsgleichrichtenden Kaliumkanälen (GIRK) über S1P-Rezeptor 1-Stimulation in Zusammenhang, die zu einer zellulären Hyperpolarisation und verminderten Erregbarkeit führt. Aufgrund des funktionellen Antagonismus am S1P-Rezeptor 1 führt die anfängliche Titration von Siponimod zu einer erfolgreichen Desensibilisierung der GIRK-Kanäle, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist.

Potenzial zur Verlängerung des QT-Intervalls
Im Rahmen einer eingehenden QT-Studie wurden die Wirkungen therapeutischer (2 mg) und supratherapeutischer (10 mg) Dosen von Siponimod auf die Repolarisation des Herzens untersucht. Die Ergebnisse deuten nicht darauf hin, dass Siponimod ein arrhythmogenes Potenzial in Zusammenhang mit der Verlängerung des QT-Intervalls besitzt. Siponimod führte zu einer Erhöhung des placebokorrigierten, an den Ausgangswert angepassten QTcF (ΔΔQTcF) um mehr als 5 ms, mit einem maximalen durchschnittlichen Effekt von 7,8 ms (2 mg) bzw. 7,2 ms (10 mg) 3 Stunden nach der Dosisgabe. Die Obergrenze des einseitigen 95%-KI für das ΔΔQTcF lag zu allen Zeitpunkten

unter 10 ms. Kategoriale Analysen ergaben, dass unter der Behandlung keine QTc-Werte über 480 ms, keine QTc-Anstiege von mehr als 60 ms gegenüber dem Ausgangswert sowie kein korrigierter oder nicht korrigierter QT/QTc-Wert oberhalb von 500 ms auftraten.

Lungenfunktion
Eine Behandlung mit Siponimod als Einzel- oder Mehrfachgabe über 28 Tage ist nicht mit einer klinisch relevanten Erhöhung des respiratorischen Widerstands, gemessen mittels Einsekundenkapazität (FEV_1) und forciertem expiratorischen Fluss (FEF) während des Ausatmens von 25 bis 75 % der forcierten Vitalkapazität ($FEF_{25-75\%}$), assoziiert. Bei nicht-therapeutischen Einzeldosen (> 10 mg) wurde ein leichter Trend zu einer verminderten FEV_1 festgestellt. Die Mehrfachgabe von Siponimod ging mit leichten bis mäßigen Veränderungen der FEV_1 und des $FEF_{25-75\%}$ einher, die nicht dosis- oder tageszeitabhängig waren und keine klinischen Anzeichen für eine Erhöhung des respiratorischen Widerstands aufzeigten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Siponimod wurde im Rahmen einer Phase-III-Studie zur Beurteilung der einmal täglichen Gabe von 2 mg bei Patienten mit SPMS untersucht.

Studie A2304 (EXPAND) bei SPMS
Bei der Studie A2304 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Ereignis- und Nachbeobachtungsdauer-getriebene Phase-III-Studie bei Patienten mit SPMS, bei denen in den letzten 2 Jahren eine Krankheitsprogression dokumentiert wurde, ohne dass Schübe auftraten oder die Progression mit einem Schub in Zusammenhang stand. In den 3 Monaten vor der Studienaufnahme gab es bei den Patienten keine Hinweise auf einen Schub und ihr Wert auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) lag zu Studienbeginn bei einem Medianwert von 3,0 bis 6,5. Der mediane EDSS-Ausgangswert war 6,0. Patienten älter als 61 Jahre wurden nicht eingeschlossen. Im Hinblick auf die Krankheitsaktivität können die für die Entzündungsaktivität bei SPMS charakteristischen Merkmale Schübe- oder bildgebungsbezogen sein (d. h. Kontrastmittel-anreichernde T1-Läsionen oder aktive [neue oder sich neu vergrößernde] T2-Läsionen).

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder 2 mg Siponimod oder Placebo. Klinische Beurteilungen erfolgten beim Screening und anschließend alle 3 Monate sowie bei Auftreten eines Schubes. MRT-Untersuchungen wurden beim Screening und alle 12 Monate durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression, ermittelt als Erhöhung des EDSS-Wertes um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert (0,5 Punkte bei Patienten mit einem EDSS-Ausgangswert von 5,5 oder höher), die über 3 Monate bestehen blieb. Wichtige sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur nach 3 Monaten bestätigten Verschlechterung um mindestens 20 % gegenüber dem Ausgangswert beim 25-Fuß-Gehtest (timed 25 foot walk test, T25W) und die Veränderung des Volumens der T2-Läsionen gegenüber dem Studienstart. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden die nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression, die prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens und Parameter für die entzündliche Krankheitsaktivität (jährliche Schubrate, Läsionen im MRT) verwendet. Die anhand des Wertes im Symbol Digit Modalities Test (SDMT) ermittelte Veränderung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit war ein explorativer Endpunkt.

Die Studiendauer war für die einzelnen Patienten variabel (mediane Studiendauer: 21 Monate, Bereich: 1 Tag bis 37 Monate).

In der Studie wurden 1 651 Patienten randomisiert und erhielten entweder 2 mg Siponimod (n = 1 105) oder Placebo (n = 546); 82 % der mit Siponimod behandelten Patienten und 78 % der Placebo-Patienten schlossen die Studie ab. Die medianen Ausgangswerte waren: Alter 49 Jahre, Dauer der Erkrankung 16 Jahre und EDSS-Wert 6,0. Bei 64 % der Patienten war in den 2 Jahren vor Studienaufnahme kein Schub aufgetreten und 76 % wiesen auf der zu Studienbeginn angefertigten MRT-Aufnahme keine Gadolinium(Gd)-anreichernden Läsionen auf. 78 % der Patienten hatten bereits

zuvor eine Therapie gegen ihre MS-Erkrankung erhalten.

Die Zeit bis zum Auftreten der nach 3 und 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression war unter Siponimod signifikant verzögert, mit einer Risikoreduktion für eine nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression um 21 % im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio[HR] 0,79, p = 0,0134) und einer Risikoreduktion für eine nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression um 26 % gegenüber Placebo (HR 0,74, p = 0,0058).

Abbildung 1 Patienten mit nach 3 und 6 Monaten bestätigter Behinderungsprogression anhand von EDSS-Kaplan-Meier-Kurven (vollständiger Analysesatz, Studie A2304)

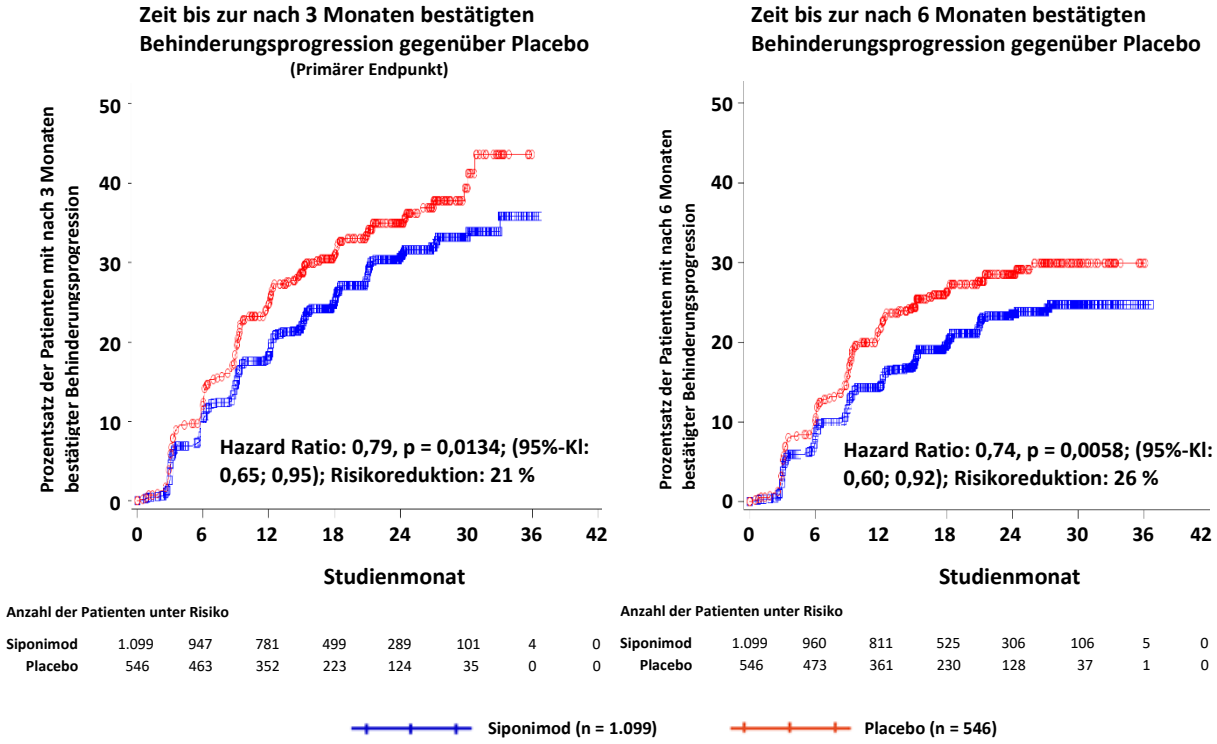


Tabelle 3 Klinische und MRT-Ergebnisse der Studie A2304

Endpunkte	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n = 1 099)	**Placebo (n = 546)**
Klinische Endpunkte		
Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Anteil der Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression (primärer Endpunkt)	26,3 %	31,7 %
Risikoreduktion[1]	21 % (p = 0,0134)	
Anteil der Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter 20%iger Zunahme beim 25-Fuß-Gehtest	39,7 %	41,4 %
Risikoreduktion[1]	6 % (p = 0,4398)	
Anteil der Patienten mit nach 6 Monaten bestätigter Behinderungsprogression	19,9 %	25,5 %
Risikoreduktion[1]	26 % *[(p = 0,0058)]*[6]	
Jährliche Schubrate (ARR)	0,071	0,152
Verringerung der Rate[2]	55 % *[(p < 0,0001)]*[6]	
MRT-Endpunkte		
Veränderung des Volumens der T2-Läsionen (mm^3) gegenüber dem Ausgangswert[3]	+184 mm^3	+879 mm^3
Unterschied bei der Änderung des Volumens der T2-Läsionen	-695 mm^3 (p < 0,0001)[7]	
Prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens gegenüber dem Ausgangswert (95%-KI)[3]	-0,497 %	-0,649 %
Unterschied bei der prozentualen Veränderung des Gehirnvolumens	0,152 % *[(p = 0,0002)]*[6]	
Durchschnittliche kumulative Anzahl der Gd-anreichernden, T1-gewichteten Läsionen (95%-KI)[4]	0,081	0,596
Verringerung der Rate	86 % *[(p < 0,0001)]*[6]	
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 4 Punkte beim Symbol Digit Modalities Test[5]	16,0 %	20,9 %
Risikoreduktion[1]	25 % *[(p = 0,0163)]*[6]	

[1] Aus Cox-Modellen für die Zeit bis zur Progression
[2] Aus einem Modell für wiederkehrende Ereignisse
[3] Durchschnitt aus Monat 12 und Monat 24
[4] Bis Monat 24
[5] Bestätigt nach 6 Monaten
[6] *[Der nominale p-Wert für Endpunkte, die nicht in den hierarchischen Tests enthalten und nicht an die Multiplizität eingestellt sind.]*
[7] Nicht bestätigender p-Wert; das hierarchische Testverfahren wurde vor Erreichen des Endpunkts beendet

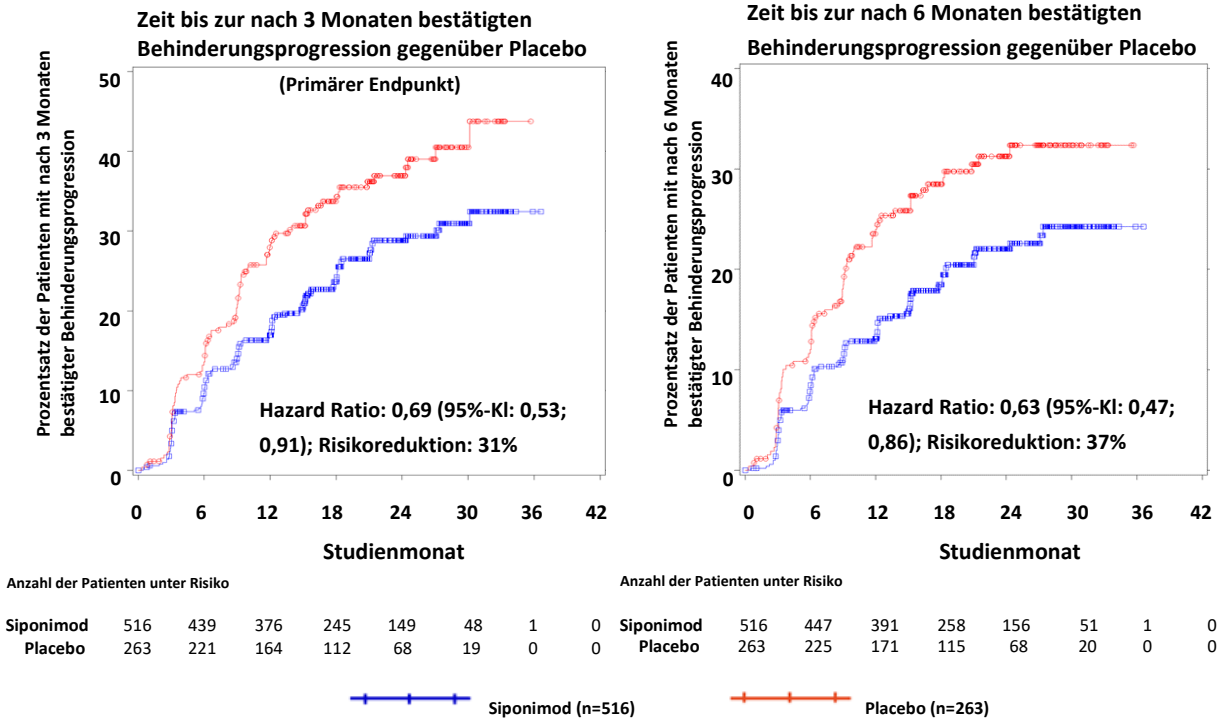
Die Studienergebnisse zeigten eine variable, aber durchgehende Risikoreduktion für die Zeit bis zur nach 3 und 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression unter Siponimod im Vergleich zu Placebo in Untergruppen, die auf dem Geschlecht, dem Alter, der Schubaktivität vor der Studie, der im MRT nachgewiesenen Krankheitsaktivität zu Studienbeginn, der Krankheitsdauer und dem Ausgangsgrad der Behinderung beruhten.

In der Subgruppe der Patienten (n = 779) mit Krankheitsaktivität (definiert als Patienten mit Schub in den 2 Jahren vor der Studie und/oder Vorhandensein von Gd-verstärkenden T1-Läsionen zu Studienbeginn) waren die Baseline-Eigenschaften ähnlich der Gesamtpopulation. Das mediane Alter betrug 47 Jahre, die mediane Krankheitsdauer 15 Jahre und der mediane EDSS-Wert zu

Studienbeginn 6,0.

Die Zeit bis zum Auftreten der nach 3 und 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression war bei mit Siponimod behandelten Patienten mit Krankheitsaktivität signifikant verzögert, um 31 % im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio [HR] 0,69; 95%-KI: 0,53; 0,91) und um 37 % im Vergleich zu Placebo (HR 0,63; 95%-KI: 0,47; 0,86). Die ARR (bestätigte Schübe) war im Vergleich zu Placebo um 46 % reduziert (ARR-Verhältnis 0,54; 95%-KI: 0,39; 0,77). Die relative Ratenreduktion der kumulativen Anzahl von Gd-verstärkenden T1-gewichteten Läsionen über 24 Monate betrug 85 % (Ratenverhältnis 0,155; 95%-KI: 0,104; 0,231) im Vergleich zu Placebo. Die Unterschiede in der Veränderung des T2-Läsionsvolumens und im Prozentsatz der Veränderung des Gehirnvolumens (Durchschnitt über die Monate 12 und 24) im Vergleich zu Placebo betrugen -1 163 mm^3 (95%-KI: -1 484; -843mm^3) beziehungsweise 0,141 % (95%-KI: 0,020; 0,261 %).

Abbildung 2 Patienten mit nach 3 und 6 Monaten bestätigter Behinderungsprogression anhand von EDSS-Kaplan-Meier-Kurven – Subgruppe mit aktiver SPMS (vollständiger Analysesatz, Studie A2304)



In der Subgruppe der Patienten (n = 827) ohne Anzeichen und Symptome von Krankheitsaktivität (definiert als Patienten ohne Schub in den 2 Jahren vor der Studie und ohne Vorhandensein von Kontrastmittel anreichernden T1-Läsionen zu Studienbeginn), waren die Auswirkungen auf die nach 3 und 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression gering (die Risikoreduktionen betrugen 7 % bzw. 13 %).

Eine Post-hoc-Analyse der Studie A2304 (EXPAND) zeigte, dass Siponimod das Fortschreiten zum EDSS ≥ 7,0 verzögerte (anhaltend bis zum Ende der Studie, d. h. Zeit bis zum Rollstuhl), was zu einer Risikoreduktion von 38 % führte (HR aus Cox-Modell 0,62; 95%-KI: 0,41; 0,92). Die Kaplan-Meier-Schätzung des Prozentsatzes der Patienten, die nach Monat 24 einen EDSS ≥ 7,0 erreichten, betrug 6,97 % in der Siponimod-Gruppe und 8,72 % in der Placebo-Gruppe. In der Untergruppe der Patienten mit aktiver SPMS betrug die Risikoreduktion 51 % (HR 0,49; 95%-KI: 0,27; 0,90) und die Kaplan-Meier-Schätzungen lagen nach Monat 24 bei 6,51 % in der Siponimod-Gruppe und 8,69 % in der Placebo-Gruppe. Da diese Ergebnisse explorativer Natur waren, sollten sie mit Vorsicht interpretiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Mayzent eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Multipler Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Zeit (t_{max}) bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) nach oraler Mehrfachgabe von Siponimod beträgt etwa 4 Stunden (Bereich: 2 bis 12 Stunden). Siponimod wird umfassend resorbiert (≥ 70 %, basierend auf der Menge der im Urin ausgeschiedenen Radioaktivität und der in den Fäzes gefundenen Metaboliten auf unendlich extrapoliert). Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Siponimod beträgt ca. 84 %. Bei einmal täglicher Einnahme von 2 mg Siponimod über 10 Tage wurde an Tag 10 eine mittlere C_{max} von 30,4 ng/ml und eine mittlere AUC_{tau} von 558 h*ng/ml beobachtet. Der Steady State war nach ungefähr 6 Tagen der einmal täglichen Mehrfachgabe von Siponimod erreicht.

Trotz einer Verzögerung von T_{max} auf 8 Stunden nach einer Einzeldosis wurde die systemische Exposition (C_{max} und AUC) von Siponimod durch Nahrungsaufnahme nicht verändert, sodass Siponimod unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Siponimod verteilt sich mäßig im Körpergewebe, wobei das mittlere Verteilungsvolumen 124 Liter beträgt. Der im Plasma nachweisbare Anteil von Siponimod beträgt beim Menschen 68 %. Siponimod überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke. Bei gesunden Probanden und Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung beträgt die Proteinbindung von Siponimod mehr als 99,9 %.

Biotransformation

Siponimod wird umfassend metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) und in einem geringeren Ausmaß durch das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %).

Es wird davon ausgegangen, dass sich die pharmakologische Aktivität der Hauptmetaboliten M3 und M17 beim Menschen nicht auf die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Siponimod auswirkt.

In-vitro-Untersuchungen deuteten darauf hin, dass Siponimod und seine systemischen Hauptmetaboliten M3 und M17 bei der therapeutischen Dosierung von 2 mg einmal täglich mit keinem der untersuchten CYP-Enzyme und -Transporter ein Potenzial für klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zeigen und keine klinische Untersuchung erfordern.

CYP2C9 ist polymorph und der Genotyp hat Einfluss darauf, in welchem Ausmaß die beiden oxidativen Stoffwechselwege jeweils zur Gesamtelimination beitragen. PBPK-Modelle deuten auf eine differenzierte, vom CYP2C9-Genotyp abhängige Inhibition und Induktion der CYP3A4-Signalwege hin. Bei verminderter Stoffwechselaktivität von CYP2C9 in den jeweiligen Genotypen ist damit zu rechnen, dass sich Arzneimittel mit Einfluss auf CYP3A4 in stärkerem Maße auf die Exposition gegenüber Siponimod auswirken (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Bei MS-Patienten beträgt die scheinbare systemische Clearance (CL/F) schätzungsweise 3,11 l/h. Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit von Siponimod liegt bei ca. 30 Stunden.

Siponimod wird hauptsächlich durch Metabolisierung und anschließende biliäre/fäkale Ausscheidung

aus dem systemischen Kreislauf eliminiert. Im Urin wurde kein unverändertes Siponimod nachgewiesen.

Linearität

Nach mehrfacher einmal täglicher Anwendung von 0,3 bis 20 mg steigt die Konzentration von Siponimod offenbar dosisproportional an.

Steady-State-Plasmakonzentrationen werden nach ca. 6 Tagen der einmal täglichen Gabe erreicht und die Konzentrationen im Steady State entsprechen etwa dem 2- bis 3-Fachen nach der Anfangsdosis. Es wird ein Titrationsschema angewendet, um nach 6-tägiger Gabe die therapeutische klinische Dosis von 2 mg Siponimod zu erreichen. Weitere 4 Behandlungstage sind zum Erreichen der Steady-State-Plasmakonzentrationen erforderlich.

Charakteristika bestimmter Gruppen oder spezieller Populationen

CYP2C9-Genotyp
Der CYP2C9-Genotyp hat Einfluss auf die CL/F von Siponimod. Zwei populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass Patienten mit CYP2C9*1*1- und -*1*2-Genotyp schnelle Metabolisierer sind; CYP2C9*2*2- und -*1*3-Patienten hingegen sind intermediäre Metabolisierer und bei Patienten mit CYP2C9*2*3- und -*3*3-Genotyp handelt es sich um langsame Metabolisierer. Im Vergleich zu CYP2C9*1*1-Patienten weisen Personen mit CYP2C9*2*2-, -*1*3-, -*2*3- und -*3*3-Genotyp um 20 %, 35 bis 38 %, 45 bis 48 % bzw. 74 % geringere CL/F-Werte auf. Bei Patienten mit CYP2C9*2*2-, -*1*3-, -*2*3- und -*3*3-Genotyp ist die Exposition von Siponimod daher im Vergleich zu CYP*1*1-Patienten um ca. 25 %, 61 %, 91 % bzw. 284 % erhöht (siehe Tabelle 4 und die Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es gibt weitere, weniger häufig auftretende Polymorphismen für CYP2C9. Die Pharmakokinetik von Siponimod wurde bei diesen Patienten nicht untersucht. Einige Polymorphismen wie *5, *6, *8 und *11 sind mit einer verminderten oder einem Enzymfunktionsverlust verbunden. Es wird geschätzt, dass CYP2C9 *5-, *6-, *8- und *11-Allele eine kombinierte Häufigkeit von ungefähr 10 % in Populationen mit afrikanischer Abstammung, 2 % bei Latein-/Hispanoamerikanern und < 0,4 % bei Kaukasiern und Asiaten aufweisen.

Tabelle 4 Auswirkung des CYP2C9-Genotyps auf die CL/F und systemische Exposition von Siponimod

CYP2C9-Genotyp	Häufigkeit bei Kaukasiern	Geschätzte CL/F (l/h)	% der CL/F beim CYP2C9*1*1-Genotyp	% Zunahme der Exposition gegenüber CYP2C9*1*1
Schnelle Metabolisierer				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Intermediäre Metabolisierer				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Langsame Metabolisierer				
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

Ältere Menschen
Ergebnisse aus der Populationspharmakokinetik deuten darauf hin, dass bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) keine Dosisanpassung erforderlich ist. In den klinischen Studien wurden Patienten bis 61 Jahre eingeschlossen. Siponimod soll bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht
Die Ergebnisse der Pharmakokinetik der Population deuten darauf hin, dass eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Ethnische Zugehörigkeit
Bei Gabe einer Einzeldosis waren die pharmakokinetischen Parameter bei japanischen und kaukasischen gesunden Probanden ähnlich, was darauf hindeutet, dass keine ethnische Sensibilität bezüglich der Pharmakokinetik von Siponimod besteht.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Siponimod erforderlich. Die mittlere Halbwertszeit und C_{max} (gesamt und ungebundener Anteil) von Siponimod waren bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und gesunden Probanden vergleichbar. Die totale und ungebundene AUC war im Vergleich zu gesunden Probanden nur leicht erhöht (um 23 bis 33 %). Die Auswirkungen einer Nierenerkrankung im Endstadium oder einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Siponimod wurden nicht untersucht. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung (> 99,9 %) von Siponimod wird sich eine Hämodialyse voraussichtlich nicht auf die Gesamtkonzentration und die Konzentration des ungebundenen Anteils von Siponimod auswirken und auf Grundlage dieser Betrachtungen sind keine Dosisanpassungen vorgesehen.

Leberfunktionsstörung
Siponimod darf bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Siponimod erforderlich. Für die untersuchte Einzeldosis von 0,25 mg Siponimod ist die pharmakokinetische AUC des ungebundenen Wirkstoffs bei Patienten mit mäßiger und schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion gegenüber gesunden Probanden um 15 bzw. 50 % erhöht. Die mittlere Halbwertszeit von Siponimod war bei eingeschränkter Leberfunktion unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Mäusen, Ratten und Affen beeinflusste Siponimod das Lymphsystem deutlich (Lymphopenie, lymphoide Atrophie und verringerte Antikörperantwort), was mit seiner primären pharmakologischen Aktivität an S1P1-Rezeptoren in Einklang steht (siehe Abschnitt 5.1).

Dosislimitierende Toxizitäten bei den untersuchten Tierarten waren Nephrotoxizität bei Mäusen, Auswirkungen auf die Entwicklung des Körpergewichts bei Ratten sowie zentralnervöse und gastrointestinale Nebenwirkungen bei Affen. Die Hauptzielorgane für die Toxizität sind bei Nagern Lunge, Leber, Schilddrüse, Nieren und Uterus/Vagina. Bei Affen wurden zusätzlich Auswirkungen auf die Muskeln und die Haut festgestellt. Diese Toxizitäten entwickelten sich bei mehr als 30-fach höheren systemischen Siponimod-Spiegeln als die AUC-basierte Exposition des Menschen bei einer Erhaltungsdosis von 2 mg/Tag.

Siponimod besitzt kein phototoxisches oder Abhängigkeitspotenzial und es war *in vitro* und *in vivo* nicht genotoxisch.

Karzinogenität

In Untersuchungen zur Karzinogenität wurden bei Mäusen Siponimod-induzierte Lymphome, Hämangiome und Hämangiosarkome, bei männlichen Ratten follikuläre Adenome und Karzinome der Schilddrüse identifiziert. Diese Tumorbefunde wurden entweder als mausspezifisch oder auf metabolische Leberanpassungen bei den besonders empfindlichen Rattenarten zurückgeführt und sind von fraglicher Relevanz für den Menschen.

Fertilität und Reproduktionstoxizität

Bis zur höchsten untersuchten Dosis hatte Siponimod keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität von Ratten, was einem ungefähr 19-fachen Sicherheitsabstand, basierend auf der systemischen Exposition (AUC) beim Menschen bei einer Tagesdosis von 2 mg, entspricht.

Es ist bekannt, dass der von Siponimod betroffene Rezeptor (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor) an der Gefäßbildung während der Embryogenese beteiligt ist.

In Studien zur embryofötalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen induzierte Siponimod in Abwesenheit einer maternalen Toxizität embryotoxische Wirkungen. Bei beiden Arten war die pränatale Mortalität erhöht. Während bei Ratten eine höhere Anzahl von Föten mit äußerlichen, skelettalen und viszeralen Missbildungen (z. B. Gaumenspalten und unförmige Schlüsselbeine, Kardiomegalie und Ödeme) festgestellt wurde, wurden bei Kaninchenföten vorwiegend skelettale und viszerale Variationen beobachtet.

In der pränatalen und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten wurde eine erhöhte Anzahl toter (totgeborener oder nach der Geburt vor Tag 4 tot aufgefundener) und missgebildeter Jungtiere (männliche Jungtiere mit urogenitalen Missbildungen und/oder vermindertem anogenitalen Abstand; Jungtiere beiderlei Geschlechts mit Ödemen, geschwollenem weichen Schädel oder gebeugten Hinterbeinen) beobachtet.

Die Expositionsniveaus (AUC) bei den jeweiligen NOAELs für die embryofötale (Ratten und Kaninchen) und prä-/postnatal (Ratten) Entwicklung lagen unter der systemischen Exposition (AUC) beim Menschen bei einer Tagesdosis von 2 mg, sodass kein Sicherheitsspielraum vorhanden ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Talkum
Phospholipide aus Sojabohnen
Xanthangummi

Mayzent 1 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Talkum
Phospholipide aus Sojabohnen
Xanthangummi

Mayzent 2 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Talkum
Phospholipide aus Sojabohnen
Xanthangummi

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten

Titrationspackungen mit 12 Filmtabletten in PA/Al/PVC/Al-Blisterpackung in Wallet-Packungen.
Packungen mit 84 oder 120 Filmtabletten in PA/Al/PVC/Al-Blisterpackungen.

Mayzent 1 mg Filmtabletten

Packungen mit 28 oder 98 Filmtabletten in PA/Al/PVC/Al-Blisterpackungen.

Mayzent 2 mg Filmtabletten

Packungen mit 14, 28 oder 98 Filmtabletten in PA/Al/PVC/Al-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Mayzent 0,25 mg Filmtabletten

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

Mayzent 1 mg Filmtabletten

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

Mayzent 2 mg Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13. Januar 2020

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig