

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrMAYZENT^{MC}

Comprimés de siponimod

Comprimés pelliculés, 0,25 mg ou 2 mg de siponimod, voie orale

Modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval QC H9S 1A9

Date d'approbation initiale :
20 février 2020

Version Novartis:
11 août 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 223225

MAYZENT est une marque de commerce.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
3.1 Considérations posologiques	5
3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
3.3 Administration.....	9
3.4 Dose oubliée	9
4 SURDOSAGE	10
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
6.1 Populations particulières	24
6.1.1 Femmes aptes à procréer.....	24
6.1.2 Femmes enceintes	24
6.1.3 Allaitement.....	25
6.1.4 Enfants.....	25
6.1.5 Personnes âgées.....	26
7 EFFETS INDÉSIRABLES	26
7.1 Aperçu des effets indésirables	26
7.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques.....	26
7.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques (< 1 %)	31
7.4 Résultats de laboratoire anormaux : paramètres hématologiques et biochimiques et autres données quantitatives	32
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	32
8.1 Aperçu	32
8.2 Interactions médicament-médicament	35
8.3 Interactions avec les aliments	36
8.4 Interactions avec des herbes médicinales	36
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	36
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
9.1 Mode d'action	36
9.2 Pharmacodynamie	36
9.3 Pharmacocinétique.....	38
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	42
11 INSTRUCTIONS DE MANIPULATION SPÉCIALES	42
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43

13	ESSAIS CLINIQUES	44
13.1	Étude A2304 (EXPAND) dans la SPPS.....	44
13.1.1	Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des patients	44
13.1.2	Résultats de l'étude.....	45
	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	48
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	51

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MAYZENT^{MC} (siponimod) est indiqué pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques progressive secondaire (SPPS) active, caractérisée par la survenue de poussées ou la présence de lésions inflammatoires typiques de la sclérose en plaques aux épreuves d'imagerie, afin de retarder la progression de l'incapacité physique.

MAYZENT ne doit être prescrit que par un neurologue expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques, qui connaît bien le profil d'efficacité et d'innocuité de MAYZENT et qui est en mesure de discuter des risques et des bienfaits du traitement avec le patient.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité de MAYZENT n'ont pas été évaluées chez l'enfant. MAYZENT n'est donc pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur MAYZENT ne comptaient pas de personnes de 65 ans et plus. On ne sait donc pas si l'innocuité et l'efficacité de MAYZENT chez les patients de cet âge diffèrent de celles chez les patients plus jeunes. Le médecin qui décide de traiter des patients âgés par MAYZENT doit tenir compte de la fréquence accrue d'altérations des fonctions hépatique, rénale, immunitaire, respiratoire et cardiovasculaire, ainsi que des affections et des traitements concomitants par des médicaments dans cette population. Par conséquent, l'administration de MAYZENT doit se faire avec prudence, et le patient peut nécessiter une surveillance accrue ou plus fréquente.

2 CONTRE-INDICATIONS

Le siponimod est contre-indiqué :

- en présence d'hypersensibilité à ce médicament, aux arachides, au soya ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou aux constituants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- chez les patients porteurs du génotype CYP2C9*3*3 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).
- chez les patients exposés à un risque accru d'infections opportunistes, y compris les patients immunodéprimés en raison d'un traitement (p. ex., agents antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, irradiation lymphoïde totale ou greffe de moelle osseuse) ou d'une maladie (p. ex., syndrome d'immunodéficience).

- chez les patients atteints d'une infection évolutive grave, y compris une infection bactérienne, fongique ou virale évolutive (p. ex., hépatite, tuberculose), tant que l'infection n'est pas résolue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).
- chez les patients atteints de cancers évolutifs connus, à l'exception du carcinome basocellulaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Néoplasmes).
- chez les patients ayant présenté, au cours des 6 derniers mois, l'un des troubles cardiaques suivants : infarctus du myocarde, angine instable, AVC/accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée (commandant l'hospitalisation) ou insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).
- chez les patients qui présentent un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré (bloc de Mobitz de type II) ou du troisième degré ou une maladie du sinus, et qui n'ont pas de cardiostimulateur (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).
- chez les femmes (et les adolescentes) enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace. La grossesse doit être exclue avant la mise en route du traitement, car MAYZENT peut être nocif pour le fœtus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

Avant la mise en route du traitement par MAYZENT, les évaluations suivantes doivent être effectuées pour orienter la sélection des patients et le traitement.

Génotypage pour l'isoenzyme CYP2C9

Le génotype CYP2C9 a un effet significatif sur la biotransformation du siponimod.

- Il faut déterminer le génotype du patient pour l'isoenzyme CYP2C9 et ainsi établir à quelle catégorie de métaboliseur le patient appartient. Le fabricant offre un service de génotypage préalable à l'amorce du traitement, par l'entremise de son programme de soutien aux patients.
- MAYZENT est contre-indiqué chez les patients porteurs du génotype CYP2C9*3*3 (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme – Pharmacogénomique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).
- Il est recommandé d'ajuster la posologie chez les porteurs des génotypes CYP2C9*1*3 et CYP2C9*2*3 (voir Posologie recommandée et ajustement posologique ci-dessous, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Effets sur le système immunitaire

MAYZENT entraîne une réduction du nombre de lymphocytes circulant, qui s'établit à 20-30 %

des valeurs initiales, attribuable à la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes et qui peut faire augmenter le risque d'infections. Le prescripteur doit :

- obtenir la formule sanguine complète (FSC) du patient, à moins qu'une telle analyse ait été faite lors des six derniers mois (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).
- procéder au dépistage des anticorps contre le virus varicelle-zona (VVZ) chez les patients qui n'ont pas d'antécédents de varicelle ou de vaccination contre la varicelle ayant été confirmés par un professionnel de la santé. Si les titres sont négatifs, on recommande que les patients reçoivent le vaccin anti-VVZ. Il faut attendre au moins 1 mois après la vaccination avant d'amorcer le traitement par MAYZENT, pour permettre au vaccin de faire pleinement effet (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).
- chez les patients qui présentent une infection évolutive grave, attendre la guérison de l'infection avant d'entreprendre le traitement par MAYZENT (voir CONTRE-INDICATIONS).

Effets sur le cœur

L'amorce du traitement par MAYZENT entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et des retards passagers de la conduction auriculoventriculaire (AV). Le prescripteur doit :

- commander systématiquement une électrocardiographie (ECG) pour déceler la présence de toute anomalie de la conduction (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Bradyarythmie et retards de la conduction auriculoventriculaire et Recommandations sur l'amorce du traitement).
- s'informer si le patient prend d'autres médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque ou la conduction auriculoventriculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Bradyarythmie et retards de la conduction auriculoventriculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- chez les patients présentant une bradycardie sinusale (fréquence cardiaque [FC] < 55 bpm), un bloc AV du premier ou du deuxième degré (bloc de Mobitz de type I) ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque, administrer la première dose de MAYZENT là où l'on peut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de bradycardie (grâce à la mesure du pouls et de la tension artérielle toutes les heures) pendant au moins 6 heures, et où la bradycardie symptomatique peut être prise en charge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Recommandations sur l'amorce du traitement).
- chez les patients atteints de certaines affections cardiaques, consulter un cardiologue avant d'amorcer le traitement, afin de déterminer l'admissibilité du patient au traitement et la meilleure stratégie pour surveiller les effets du traitement sur le cœur (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Recommandations sur l'amorce du traitement).

Évaluation ophtalmologique

Les patients qui ont des antécédents de diabète ou d'uvéïte et les patients ayant une maladie rétinienne sous-jacente ou concomitante courent un risque accru d'œdème maculaire. Chez les patients atteints de diabète ou d'uvéïte ou qui ont des antécédents de trouble de la rétine, il est recommandé d'effectuer une évaluation ophtalmologique avant de commencer le traitement par MAYZENT et pendant celui-ci (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie et EFFETS INDÉSIRABLES, Œdème maculaire).

Évaluation de la fonction hépatique

Le prescripteur doit disposer de résultats récents (remontant à moins de 6 mois) d'un dosage des transaminases et de la bilirubine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie).

Médication actuelle ou antérieure

Chez les patients qui reçoivent ou ont déjà reçu des traitements antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, y compris d'autres agents de fond contre la SP ou des corticostéroïdes, il faut envisager le risque d'effets additifs sur le système immunitaire avant d'instaurer un traitement par MAYZENT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire – Risque d'infections et Traitement actuel ou antérieur par des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs).

3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Amorce du traitement

Le traitement doit être amorcé avec une trousse de départ de 5 jours (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Le traitement commence à la dose de 0,25 mg 1 fois par jour les jours 1 et 2, après quoi la dose passe à 0,5 mg 1 fois par jour le jour 3 (2 comprimés dosés à 0,25 mg), à 0,75 mg 1 fois par jour le jour 4 (3 comprimés dosés à 0,25 mg) et à 1,25 mg 1 fois par jour le jour 5 (5 comprimés dosés à 0,25 mg). La dose d'entretien de 2 mg* de MAYZENT est atteinte le jour 6.

Tableau 1 – Ajustement posologique pour atteindre la dose d'entretien de MAYZENT

Jour	Dose	Nombre de comprimés	Boîte
Jour 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	TROUSSE DE DÉPART
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 x 2 mg*	TRAITEMENT D'ENTRETIEN

* Chez les porteurs du génotype CYP2C9*2*3 ou CYP2C9*1*3, la dose recommandée pour le traitement d'entretien est de 1 mg par jour (voir Génotypes CYP2C9 ci-dessous).

Au cours de la période d'ajustement posologique (trousse de départ), la dose quotidienne recommandée doit être prise une fois par jour le matin, avec ou sans aliments.

Si une dose est sautée durant les 6 premiers jours du traitement (entre les jours 1 et 6, c'est-à-dire pendant la période d'ajustement posologique ou le premier jour du traitement d'entretien), il

faut recommencer le traitement au jour 1 à l'aide d'une nouvelle trousse de départ.

Génotypes CYP2C9

Chez les patients porteurs d'un génotype CYP2C9*2*3 ou *1*3, la trousse de départ à utiliser est la même que chez les autres patients, et l'amorce du traitement doit se faire comme il est décrit ci-dessus (Tableau 1). Cependant, la dose d'entretien à administrer à partir du jour 6 est de 1 mg (voir Traitement d'entretien ci-dessous).

Traitement d'entretien

La dose d'entretien recommandée de MAYZENT est de 2 mg 1 fois par jour, à prendre à partir du jour 6, à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments.

Génotypes CYP2C9

Chez les patients porteurs d'un génotype CYP2C9*2*3 ou *1*3, la dose d'entretien recommandée de MAYZENT est de 1 mg 1 fois par jour, à prendre à partir du jour 6, à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments.

Tableau 2 – Dose d'entretien recommandée de MAYZENT selon le génotype CYP2C9

Génotype CYP2C9	Dose d'entretien recommandée
<i>Métaboliseurs rapides</i>	
CYP2C9*1*1	2 mg
CYP2C9*1*2	2 mg
<i>Métaboliseurs intermédiaires</i>	
CYP2C9*2*2	2 mg
CYP2C9*1*3	1 mg
<i>Métaboliseurs lents</i>	
CYP2C9*2*3	1 mg
CYP2C9*3*3	Le traitement est contre-indiqué.

Reprise du traitement d'entretien après une interruption

Si le traitement d'entretien par MAYZENT est interrompu pendant 4 jours consécutifs ou plus, il faut recommencer au jour 1, à l'aide d'une nouvelle trousse de départ (voir Amorce du traitement, ci-dessus). Lors de la reprise du traitement, il faut assurer une surveillance après l'administration de la première dose dans les cas où une telle surveillance est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Recommandations sur l'amorce du traitement).

Les interruptions de traitement allant jusqu'à 3 jours consécutifs ne nécessitent pas de nouvel ajustement posologique; le traitement peut être poursuivi à la dose d'entretien.

Populations particulières

Génotypes CYP2C9

MAYZENT ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs du génotype CYP2C9*3*3 (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme – Pharmacogénomique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

La dose d'entretien de MAYZENT recommandée chez les patients porteurs d'un génotype CYP2C9*2*3 ou *1*3 est de 1 mg 1 fois par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme – Pharmacogénomique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de MAYZENT chez les patients qui présentent une insuffisance rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de MAYZENT chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de MAYZENT n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de MAYZENT n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de 65 ans et plus. Le médecin qui décide de traiter des patients âgés par MAYZENT doit tenir compte de la fréquence accrue de maladies et de traitements médicamenteux concomitants dans cette population. Par conséquent, l'administration de MAYZENT doit se faire avec prudence.

3.3 Administration

Les comprimés MAYZENT doivent être pris par voie orale et être avalés entiers avec de l'eau.

3.4 Dose oubliée

Voir ci-dessus (Reprise du traitement d'entretien après une interruption).

4 SURDOSAGE

Des sujets sains ont reçu du siponimod en doses uniques (0,1 à 75 mg) ou en doses multiples (0,25 à 20 mg). La dose unique maximale tolérée a été établie à 25 mg, en raison de la survenue d'une bradycardie symptomatique après l'administration d'une dose unique de 75 mg. La plus haute dose à administrations multiples étudiée était de 20 mg sur 28 jours, et elle a été bien tolérée (9 sujets ont reçu 100 mg le dernier jour et 5 sujets ont reçu jusqu'à 200 mg par jour pendant 3 à 4 jours). Certains des 9 sujets ont présenté une élévation transitoire asymptomatique légère ou modérée des résultats aux épreuves de la fonction hépatique.

Un patient (ayant des antécédents de dépression) a pris 84 mg de siponimod. Mis à part une légère élévation du taux de transaminases hépatiques, le patient n'a présenté aucun autre événement indésirable lié au surdosage.

En cas de surdosage par MAYZENT, il est important de surveiller l'apparition des signes et symptômes de bradycardie, y compris pendant la nuit dans un établissement médical, s'il y a lieu. Il est nécessaire de mesurer régulièrement le pouls et la tension artérielle et de réaliser des électrocardiographies (ECG) en continu (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Il n'existe pas d'antidote spécifique du siponimod. Ni la dialyse ni l'échange plasmatique ne permettent une élimination appréciable du siponimod de l'organisme.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés / 0,25 mg et 2 mg de siponimod	Béhénate de glycérol, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, lactose monohydraté. Enrobage du comprimé : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, gomme xanthique, lécithine de soya, oxyde de fer (rouge et noir pour les comprimés à 0,25 mg; rouge et jaune pour les comprimés à 2 mg), talc.

Les comprimés pelliculés MAYZENT sont offerts sous les formes suivantes :

Comprimés à 0,25 mg : comprimés pelliculés rouge pâle de forme ronde, biconvexes, à bords biseautés, portant le logo de Novartis d'un côté et l'inscription T de l'autre. Offerts en trousses de départ de 12 comprimés (1 plaquette alvéolée de 12 comprimés dans une boîte portefeuille) ou

en boîtes de 60 comprimés (5 plaquettes alvéolées de 12 comprimés chacune) ou de 120 comprimés (10 plaquettes alvéolées de 12 comprimés chacune).

Comprimés à 2 mg : comprimés pelliculés jaune pâle de forme ronde, biconvexes, à bords biseautés, portant le logo de Novartis d'un côté et l'inscription II de l'autre. Offerts en boîtes de 14 comprimés (1 plaquette alvéolée de 14 comprimés) ou de 28 comprimés (2 plaquettes alvéolées de 14 comprimés chacune).

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Systeme cardiovasculaire

Bradyarythmie et retards de la conduction auriculoventriculaire

L'amorce du traitement par MAYZENT entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et des retards passagers de la conduction auriculoventriculaire (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

MAYZENT n'a pas été étudié chez les patients atteints des troubles cardiaques suivants :

- infarctus du myocarde, angine instable, AVC/accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée (commandant l'hospitalisation) ou insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association (voir CONTRE-INDICATIONS).
- troubles de la conduction ou du rythme cardiaque, dont bloc de branche complet gauche, pause sinusale ou bloc sinoauriculaire, bradycardie symptomatique, maladie du sinus, bloc auriculoventriculaire du deuxième degré (bloc de Mobitz de type II) ou d'un degré supérieur (antécédents ou présence lors de la sélection), sauf si le patient portait un cardiostimulateur fonctionnel (voir CONTRE-INDICATIONS).
- arythmies nécessitant un traitement par un antiarythmique de classe Ia ou de classe III.
- allongement significatif de l'intervalle QT (intervalle QTc > 500 ms).

Ralentissement de la fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque commence à ralentir dans l'heure qui suit l'administration de la première dose et atteint son creux maximal en l'espace de 3 à 4 heures, le premier jour. Au fur et à mesure que la dose augmente au cours des jours suivants, une diminution supplémentaire de la fréquence cardiaque est observée; la diminution maximale par rapport à la valeur initiale du 1^{er} jour est atteinte le 5^e ou le 6^e jour. La diminution quotidienne la plus marquée de la fréquence cardiaque horaire absolue moyenne après l'administration du médicament est observée le 1^{er} jour, le pouls diminuant en moyenne de 5 à 6 battements par minute (bpm). Les baisses observées les jours suivants après l'administration du médicament sont moins prononcées. Avec la poursuite du traitement, la fréquence cardiaque commence à augmenter après le 6^e jour, pour atteindre la valeur observée sous placebo dans les 10 jours suivant le début du traitement.

Lors de l'étude de phase III menée auprès de patients atteints de SPPS, des manifestations de bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale et réduction de la fréquence cardiaque) ont été signalées au cours de l'amorce du traitement (période d'ajustement posologique) chez 6 % des patients sous MAYZENT et 2,6 % de ceux sous placebo. La plupart des cas de bradycardie étaient asymptomatiques. Un petit nombre de patients ont signalé des symptômes d'intensité légère ou modérée, comme des étourdissements ou de la fatigue, qui se sont résorbés en l'espace de 24 heures, sans intervention. Des fréquences cardiaques inférieures à 40 bpm ont

rarement été observées (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Bradyarythmie).

Retards de la conduction auriculoventriculaire

L'amorce du traitement par MAYZENT a été associée à des retards passagers de la conduction auriculoventriculaire (AV) qui suivent un schéma temporel semblable à celui de la diminution de la fréquence cardiaque observée au cours de l'ajustement posologique. Lors de l'étude de phase III menée auprès de patients atteints de SPPS, la plupart des retards de conduction AV se sont manifestés sous forme de blocs AV de premier degré (allongement de l'intervalle PR à l'électrocardiogramme); ils ont touché 5,1 % des patients sous MAYZENT et 1,9 % des témoins à divers moments de la période d'ajustement posologique. Des blocs AV du deuxième degré, généralement des blocs de Mobitz de type I (Wenckebach; détectés par ECG Holter/télémetrie cardiaque mobile), ont été observés pendant la période d'ajustement posologique chez 1,3 % des patients traités par MAYZENT et 0,5 % des témoins. En général, les troubles de la conduction étaient passagers et asymptomatiques, et se sont résorbés en 24 heures; ils ont rarement été graves, et la plupart n'ont pas nécessité l'administration d'atropine ni l'arrêt du traitement par MAYZENT (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Bradyarythmie).

Allongement de l'intervalle QTc

On a effectué une étude comparative avec agent actif et placebo, à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, afin d'évaluer les tracés ECG obtenus chez des adultes en bonne santé (92-95/groupe dans l'analyse de pharmacodynamie) après l'administration de doses multiples. La dose de siponimod a été augmentée graduellement au cours des jours 1 à 5, jusqu'à la dose thérapeutique de 2 mg/jour (jours 6 à 10), puis de nouveau au cours des jours 11 à 13, jusqu'à la dose suprathérapeutique de 10 mg/jour (jours 14 à 18). Le siponimod a augmenté la moyenne de l'intervalle QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) corrigée selon le placebo et les valeurs initiales; l'effet moyen maximal a été de 7,8 ms (IC à 90 % : 5,8-9,9) le 10^e jour (dose de 2 mg) et de 7,2 ms (IC à 90 % : 4,7-9,7) le 18^e jour (dose de 10 mg), 3 h après l'administration de la dose dans les deux cas. L'analyse catégorique n'a révélé aucune valeur QTc s'étant élevée au-delà de 480 ms pendant le traitement, ni aucune augmentation de l'intervalle QTc de plus de 60 ms par rapport à la valeur initiale chez ces sujets en bonne santé (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Certains médicaments qui allongent l'intervalle QTc ont entraîné un risque accru d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointes. Dans la population générale, les facteurs de risque de torsades de pointes comprennent, entre autres, les suivants : sexe féminin; âge \geq 65 ans; allongement de l'intervalle QT/QTc; variantes génétiques touchant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, surtout le syndrome du QT long congénital; maladie cardiaque (ischémie myocardique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, trouble de la conduction); antécédents d'arythmie; déséquilibre électrolytique (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou affections menant à de tels déséquilibres (vomissements persistants, troubles de l'alimentation); et bradycardie. L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie doivent être corrigées avant l'administration de MAYZENT. La prudence s'impose lors de l'administration de MAYZENT à des patients que l'on soupçonne à risque accru de torsades de pointes à cause d'un traitement par un agent qui allonge l'intervalle QTc.

MAYZENT n'a pas été étudié chez les patients présentant un allongement significatif de l'intervalle QT (intervalle QTc > 500 ms). Si un traitement par MAYZENT est envisagé chez des patients présentant un allongement important de l'intervalle QT, l'avis d'un cardiologue doit être

demandé avant le début du traitement pour que la stratégie de surveillance la plus appropriée puisse être établie.

MAYZENT n'a pas été étudié chez les patients atteints d'arythmies qui avaient besoin d'un antiarythmique de classe Ia (p. ex., disopyramide, procainamide) ou de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol). Les antiarythmiques des classes Ia et III ont été associés à des torsades de pointes chez des patients qui présentaient une bradycardie. MAYZENT ne doit pas être administré en concomitance avec ces médicaments en début de traitement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques).

MAYZENT n'a pas été étudié chez les patients traités par des médicaments allongeant l'intervalle QTc. Comme on prévoit un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc chez les patients qui prennent de tels médicaments, l'emploi concomitant de MAYZENT doit être évité. Si un traitement par MAYZENT est envisagé chez de tels patients, on doit demander l'avis d'un cardiologue avant le début du traitement afin de déterminer l'admissibilité du patient au traitement et la stratégie de surveillance la plus appropriée (qui doit inclure à tout le moins une surveillance durant la nuit; voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques).

Au moment de prescrire un médicament qui allonge l'intervalle QTc, le médecin doit conseiller son patient sur la nature et les conséquences d'altérations du tracé ECG, les affections sous-jacentes qui sont considérées comme des facteurs de risque, les interactions médicamenteuses démontrées et prévues, les symptômes évoquant une arythmie, les stratégies de gestion du risque et tout autre renseignement pertinent relatif à l'emploi du médicament. Le patient doit être avisé de signaler immédiatement à son médecin tout changement ou ajout à sa médication, ainsi que la survenue de l'un ou l'autre des symptômes suivants : malaise ou douleur thoracique, changements dans les battements cardiaques, palpitations, étourdissements, vertiges ou évanouissement.

Recommandations sur l'amorce du traitement

L'amorce du traitement par MAYZENT entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et des retards passagers de la conduction auriculoventriculaire. L'augmentation graduelle de la posologie en début de traitement aide à réduire ces effets.

Chez tout patient amorçant un traitement par MAYZENT, il faut :

- commander une ECG avant d'instaurer le traitement, pour déceler la présence de toute anomalie de la conduction.
- s'informer si le patient prend d'autres médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque ou la conduction auriculoventriculaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).
- déterminer s'il est nécessaire de consulter un cardiologue avant d'entreprendre le traitement.
- augmenter graduellement la posologie jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien pour aider à réduire les effets sur le cœur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Bradyarythmie et retards de la conduction auriculoventriculaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Bradyarythmie).

Chez les patients présentant une bradycardie sinusale (FC < 55 bpm), un bloc AV du premier ou du deuxième degré (bloc de Mobitz de type I) ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque :

- administrer la première dose de MAYZENT là où l'on peut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de bradycardie (grâce à la mesure du pouls et de la tension artérielle toutes les heures) pendant au moins 6 heures, et où la bradycardie symptomatique peut être prise en charge.
- obtenir un ECG avant l'administration de la première dose, et après la période de surveillance de 6 heures.

Si un traitement par MAYZENT est envisagé dans l'une des situations suivantes, consulter un cardiologue avant d'amorcer le traitement, afin de déterminer l'admissibilité du patient au traitement et la meilleure stratégie pour surveiller les effets du traitement sur le cœur.

- Allongement significatif de l'intervalle QT (intervalle QTc > 500 ms; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Allongement de l'intervalle QT).
- Traitement par des médicaments allongeant l'intervalle QTc. Comme on prévoit un risque accru d'allongement de l'intervalle QTc chez les patients qui prennent de tels médicaments, l'emploi concomitant de MAYZENT doit être évité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Allongement de l'intervalle QT et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques).
- Antécédents d'arrêt cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale, hypertension non maîtrisée ou apnée du sommeil grave et non traitée, car le patient pourrait mal réagir à une bradycardie importante.
- Antécédents de syncope récurrente ou de bradycardie symptomatique.
- Traitement par des médicaments pouvant abaisser la fréquence cardiaque.

Surveillance au-delà de la période d'observation de 6 heures

Si l'une des anomalies suivantes (qu'elle soit symptomatique ou non) est présente après la période d'observation de 6 heures, la surveillance doit se poursuivre jusqu'à ce que l'anomalie soit résolue :

- fréquence cardiaque < 45 bpm 6 heures après l'administration de la dose;
- fréquence cardiaque à son plus bas 6 heures après l'administration de la dose, laissant croire que la réduction maximale de la fréquence cardiaque n'a peut-être pas encore été atteinte;
- bloc AV du deuxième degré ou d'un degré supérieur d'apparition nouvelle, décelé à l'ECG 6 heures après la dose.

Advenant la survenue d'une bradycardie ou d'une bradyarythmie symptomatique ou de symptômes d'un trouble de la conduction après l'administration du médicament, ou si l'ECG réalisé 6 heures après la dose montre un bloc AV de deuxième degré ou d'un degré supérieur ou un intervalle QTc \geq 500 ms, il faut assurer une prise en charge adéquate et poursuivre la

surveillance ECG en continu jusqu'à ce que la situation soit résolue, si aucune intervention pharmacologique n'est requise.

Si une intervention pharmacologique est requise durant la période d'observation suivant la première dose, il faut assurer une surveillance en continu jusqu'au lendemain dans un établissement médical, et répéter la période d'observation initiale de 6 heures après l'administration de la deuxième dose de MAYZENT.

MAYZENT ne doit pas être utilisé chez les patients :

- ayant présenté, au cours des 6 derniers mois, l'un des troubles cardiaques suivants : infarctus du myocarde, angine instable, AVC/accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée (commandant l'hospitalisation) ou insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association (voir CONTRE-INDICATIONS).
- qui présentent un bloc AV du deuxième degré (bloc de Mobitz de type II) ou du troisième degré ou une maladie du sinus, et qui n'ont pas de cardiostimulateur (voir CONTRE-INDICATIONS).
- atteints d'arythmies commandant la prise d'un antiarythmique de classe Ia (p. ex., disopyramide, procaïnamide) ou de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol) en début de traitement. MAYZENT ne doit pas être administré en concomitance avec ces médicaments en début de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Allongement de l'intervalle QT et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques).

L'expérience acquise avec MAYZENT est limitée chez les patients traités par des médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque, dont bêtabloquants, inhibiteurs calciques (p. ex., vérapamil et diltiazem), cholinomimétiques ou substances pouvant avoir un effet bradycardisant (p. ex., ivabradine et digoxine). L'administration de tels agents durant la période d'amorce du traitement par MAYZENT peut aggraver la bradycardie et entraîner un bloc cardiaque. Le traitement par MAYZENT ne devrait généralement pas être amorcé en concomitance avec de tels agents en raison des effets additifs possibles sur la fréquence cardiaque.

Si un traitement concomitant par un agent qui ralentit la fréquence cardiaque est envisagé au début du traitement par MAYZENT, on cherchera à obtenir l'avis d'un cardiologue sur la possibilité de faire passer le patient à un médicament n'ayant pas pour effet d'abaisser la fréquence cardiaque ou, si une telle éventualité n'est pas envisageable, sur la surveillance appropriée à effectuer en début de traitement.

Les effets bradyarythmisants sont plus prononcés lorsque MAYZENT est ajouté au traitement par un bêtabloquant (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques). Chez les patients recevant une dose stable de bêtabloquant, il convient de prendre en compte la fréquence cardiaque au repos avant d'amorcer un traitement par MAYZENT. Si le rythme cardiaque au repos est > 50 bpm sous traitement de longue durée par un bêtabloquant, un traitement par MAYZENT peut être commencé. Si la fréquence cardiaque au repos est ≤ 50 bpm, l'amorce de MAYZENT est déconseillée. Après évaluation des risques et des bienfaits, on peut interrompre le traitement par le bêtabloquant jusqu'à ce que la fréquence cardiaque initiale soit > 50 bpm, puis instaurer le traitement par MAYZENT et reprendre le traitement par le bêtabloquant, après l'augmentation graduelle de la dose de MAYZENT jusqu'à

la dose d'entretien cible. Si l'administration de MAYZENT est envisagée chez un patient sous traitement prolongé par un bêtabloquant, il faut assurer une surveillance semblable à celle qui est recommandée précédemment lors de l'amorce du traitement en présence de bradycardie sinusale (FC < 55 bpm), de bloc AV du premier ou du deuxième degré (bloc de Mobitz de type I) ou d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque (voir Recommandations sur l'amorce du traitement ci-dessus).

Le traitement par MAYZENT ne devrait généralement pas être amorcé en concomitance avec des agents bradycardisants sans qu'un cardiologue soit d'abord consulté, en raison des effets additifs possibles sur la fréquence cardiaque (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques).

Omission de dose au début du traitement et reprise du traitement après l'interruption de celui-ci

Si une dose est sautée au cours de la période d'ajustement posologique de 6 jours, ou si le traitement d'entretien est interrompu pendant 4 jours consécutifs ou plus, les recommandations susmentionnées sur l'ajustement posologique initial (reprise du traitement au jour 1 à l'aide d'une nouvelle trousse de départ) et la surveillance doivent être appliquées (voir Recommandations sur l'amorce du traitement et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets sur la tension artérielle

Les patients dont l'hypertension n'était pas maîtrisée par des médicaments ont été exclus des études cliniques sur le siponimod.

Au cours de l'essai clinique de phase III mené auprès de patients atteints de SPPS, le traitement par le siponimod a entraîné une augmentation de la tension artérielle systolique (TAS) et diastolique (TAD) débutant tôt après le début du traitement et atteignant son pic après environ 6 à 12 mois de traitement (augmentations maximales moyennes de la TAS et de la TAD : 3,7 mmHg et 1,2 mmHg). Cet effet est demeuré stable avec un traitement continu. L'hypertension a été signalée plus souvent chez les patients traités par le siponimod (12,6 %) que chez les patients qui recevaient le placebo (9,0 %). Il faut surveiller la tension artérielle pendant le traitement par MAYZENT, et assurer une prise en charge adéquate s'il y a lieu.

Système immunitaire

Risque d'infections

L'un des principaux effets pharmacodynamiques de MAYZENT consiste en une réduction liée à la dose du nombre de lymphocytes périphériques, qui s'établit à 20-30 % des valeurs initiales. Cet effet est attribuable à la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. Les effets de MAYZENT sur le système immunitaire peuvent accroître le risque d'infections – dont le risque d'infection grave ou à risque mortel – pendant le traitement et durant une période pouvant atteindre 1 mois après la fin du traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Avant d'amorcer le traitement par MAYZENT, ainsi que pendant celui-ci, les précautions suivantes doivent être prises :

- obtenir une FSC si aucun résultat récent (obtenu au cours des 6 derniers mois ou depuis l'arrêt du traitement antérieur) n'est disponible.

- obtenir périodiquement des FSC pendant le traitement. La présence confirmée d'un nombre absolu de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/L$ commande la réduction de la dose à 1 mg. Lors des études cliniques, la dose de siponimod était réduite chez les patients qui affichaient un nombre absolu de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/L$. Si le patient reçoit déjà la dose de 1 mg, suspendre l'administration de siponimod jusqu'à ce que le nombre absolu de lymphocytes atteigne $0,6 \times 10^9/L$, puis envisager la reprise du traitement.
- différer le début du traitement par MAYZENT chez les patients présentant une infection (bactérienne, fongique ou virale) grave évolutive jusqu'à la résorption de celle-ci. Étant donné que les effets pharmacodynamiques résiduels, tels que la réduction du nombre de lymphocytes périphériques, peuvent persister jusqu'à 3 à 4 semaines après l'arrêt du traitement par MAYZENT, la vigilance quant à la possibilité d'infection doit être maintenue tout au long de cette période (voir Effets sur le système immunitaire après l'arrêt du traitement, ci-dessous). Les patients qui prennent MAYZENT doivent recevoir comme consigne de signaler sans délai tout symptôme d'infection à leur médecin, pour faciliter la mise en place de stratégies diagnostiques et thérapeutiques efficaces en temps opportun. L'interruption du traitement par MAYZENT doit être envisagée en cas d'infection grave.
- procéder au dépistage des anticorps anti-VVZ (voir Vaccination ci-dessous).

Dans l'essai clinique de phase III mené auprès de patients atteints de SPPS, la fréquence globale des infections était comparable dans les groupes siponimod et placebo (49,0 % vs 49,1 %). Cependant, la fréquence de certains types d'infection, dont les infections herpétiques, était plus élevée dans le groupe siponimod (voir Infections herpétiques, ci-dessous et EFFETS INDÉSIRABLES, Infections). Des infections graves ont été signalées chez 2,9 % des sujets sous siponimod et 2,5 % de ceux sous placebo.

Méningite à cryptocoques

Des cas de méningite à cryptocoques (MC), parfois mortels, ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance relative à un autre modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P). Au cours du programme de développement de MAYZENT, un cas de MC a été rapporté chez un patient qui recevait le siponimod depuis environ 2,5 ans. Il convient de surveiller les signes et symptômes cliniques de MC. Les patients présentant de tels symptômes doivent être rapidement soumis à une évaluation diagnostique. Le traitement par MAYZENT doit être interrompu jusqu'à ce que la MC soit exclue. Si un diagnostic de MC est posé, le traitement approprié doit être mis en route.

Infections herpétiques

Des cas d'infection par le virus de l'herpès ont été signalés durant le programme de développement de MAYZENT, chez des patients qui recevaient la dose d'entretien recommandée. Lors de l'étude A2304, des infections herpétiques sont survenues chez 4,6 % des patients sous MAYZENT et 3,0 % des patients sous placebo. Des cas de zona, dont deux étaient graves, ont été signalés chez 2,5 % des patients traités et 0,7 % des témoins. L'un des deux cas de zona grave, qui touchait un patient sous siponimod, s'est d'abord manifesté par une infection cutanée par le virus varicelle-zona (VVZ), laquelle a été réactivée et s'est disséminée dans le SNC, entraînant une méningite causée par le VVZ.

Les médecins doivent demeurer à l'affût de tout symptôme clinique évoquant une infection

herpétique grave. En cas d'infection herpétique disséminée, instaurer le traitement recommandé dans les lignes directrices en vigueur.

Les patients n'ayant pas d'antécédents de varicelle confirmés par un professionnel de la santé ni de preuve écrite attestant qu'ils ont reçu toutes les doses du vaccin anti-VVZ doivent être soumis à un dépistage des anticorps anti-VVZ avant l'amorce du traitement par MAYZENT (voir Vaccination, ci-dessous).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) n'a été signalé chez les patients ayant reçu MAYZENT dans le cadre du programme de développement. Cependant, des cas de LEMP ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance relative à un autre modulateur des récepteurs de la S1P. Il convient de surveiller les symptômes cliniques et les résultats d'IRM évoquant une LEMP. Si une LEMP est soupçonnée, le traitement par MAYZENT doit être interrompu jusqu'à ce que cette éventualité soit exclue.

Vaccination

Les patients n'ayant pas d'antécédents de varicelle confirmés par un professionnel de la santé ni de preuve écrite attestant qu'ils ont reçu toutes les doses du vaccin anti-VVZ doivent être soumis à un dépistage des anticorps anti-VVZ avant l'amorce du traitement par MAYZENT. Si les titres sont négatifs, on recommande que les patients reçoivent le vaccin anti-VVZ. Après la vaccination, le traitement par MAYZENT doit être différé d'un mois afin de permettre au vaccin de produire son effet optimal (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Des infections par le virus du papillome humain (VPH), y compris des cas de papillome, de dysplasie, de verrues et de cancer lié au VPH, ont été signalées chez des patients traités par un autre modulateur des récepteurs de la S1P dans le cadre de la pharmacovigilance. En raison de l'effet immunosuppresseur du siponimod, la vaccination contre le VPH doit être envisagée avant l'amorce du traitement par MAYZENT, selon les recommandations en vigueur. Le dépistage du cancer, y compris le test de Papanicolaou, est recommandé dans le cadre des soins standard.

Comme c'est le cas avec tout médicament influant sur le système immunitaire, il faut envisager la vaccination recommandée pour les adultes (vaccination systématique et situations à risque particulières) dans le Guide canadien d'immunisation (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-3-vaccination-populations-particulieres.html>) et par les experts locaux en infectiologie au moment d'évaluer le besoin d'administrer d'autres vaccins, avant d'entreprendre un traitement par MAYZENT et durant celui-ci.

L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée chez les patients prenant MAYZENT et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement par MAYZENT (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il se peut que les vaccins administrés durant le traitement par MAYZENT soient moins efficaces qu'en temps normal. Il est recommandé d'interrompre le traitement par MAYZENT 1 semaine avant la vaccination et d'attendre 4 semaines après la vaccination avant de le reprendre (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). Si le traitement d'entretien par MAYZENT est interrompu pendant 4 jours consécutifs ou plus, il faut suivre les recommandations sur l'amorce du traitement (ajustement posologique et mesures de

surveillance) au moment de le reprendre (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Recommandations sur l’amorce du traitement).

Traitement actuel ou antérieur par des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs

Avant d’amorcer ou de remplacer d’autres traitements de fond ayant des effets immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, il convient de prendre en compte la demi-vie et le mode d’action de MAYZENT et de ces agents pour éviter les effets additifs possibles sur le système immunitaire et réduire au minimum le risque de réactivation de la maladie. La prudence s’impose lorsque MAYZENT vient remplacer un agent immunosuppresseur à action prolongée comme l’ocrelizumab, le natalizumab, le tériflunomide et la mitoxantrone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

En raison des caractéristiques et de la durée de l’effet immunosuppresseur de l’alemtuzumab décrites dans la monographie de produit, il n’est pas recommandé d’amorcer un traitement par MAYZENT après le retrait de l’alemtuzumab, à moins que les bienfaits du traitement par MAYZENT l’emportent nettement sur les risques observés chez le patient.

En général, le traitement par MAYZENT peut être entrepris immédiatement après l’arrêt de l’administration d’interféron bêta ou d’acétate de glatiramère.

L’association de MAYZENT et de traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs n’a pas été étudiée. Il convient de faire preuve de prudence lors de l’administration concomitante de ces médicaments en raison du risque d’effets additifs sur le système immunitaire au cours du traitement et dans les semaines suivant l’arrêt de l’administration de l’un ou l’autre de ces médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques). De même, l’administration concomitante de corticostéroïdes commande la prudence; la dose et la durée du traitement doivent reposer sur le jugement du clinicien. Lors des essais cliniques sur la SP, l’administration d’une corticothérapie intraveineuse de courte durée (maximum 5 jours) était permise pour traiter les poussées, et n’a pas semblé accroître le taux d’infection chez les patients traités par le siponimod lors de l’essai de phase III sur la SPPS.

Effets sur le système immunitaire après l’arrêt du traitement par MAYZENT

Après l’arrêt du traitement par MAYZENT, le siponimod reste dans le sang pendant jusqu’à 10 jours. L’administration d’autres traitements au cours de cette période entraînera une exposition concomitante au siponimod.

Le nombre de lymphocytes revient généralement dans les limites de la normale ($\geq 1 \times 10^9/L$) chez la majorité des patients atteints de SPPS dans les 10 jours suivant l’arrêt du traitement. Cependant, des effets pharmacodynamiques résiduels, tels qu’une réduction du nombre de lymphocytes périphériques, peuvent persister jusqu’à 3 à 4 semaines après l’administration de la dernière dose (voir MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). L’administration d’immunosuppresseurs au cours de cette période peut avoir des effets additifs sur le système immunitaire et commande la prudence dans les 3 ou 4 semaines suivant la dernière dose.

Systeme endocrinien et metabolisme

Pharmacogenomique

Le siponimod est métabolisé principalement par la CYP2C9. Or, le génotype CYP2C9 a un effet significatif sur la biotransformation du siponimod (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Métabolisme et Populations particulières et états pathologiques).

Avant la mise en route du traitement par MAYZENT, il faut déterminer le génotype du patient pour l'isoenzyme CYP2C9 et ainsi établir à quelle catégorie de métaboliseur le patient appartient. Les patients homozygotes pour le génotype CYP2C9*3 (génotype CYP2C9*3*3; environ 0,3 à 0,4 % des personnes de race blanche et proportion moindre des personnes des autres races) ne doivent pas être traités par MAYZENT (voir CONTRE-INDICATIONS). L'utilisation de MAYZENT chez ces patients entraîne une élévation substantielle des concentrations plasmatiques de siponimod (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

La dose d'entretien recommandée de MAYZENT est de 1 mg par jour chez les patients porteurs d'un génotype CYP2C9*2*3 ou *1*3, afin d'éviter une augmentation de l'exposition au siponimod (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Foie

Fonction hépatique

Il faut disposer de résultats récents (remontant à moins de 6 mois) d'un dosage des transaminases et de la bilirubine avant l'amorce du traitement par MAYZENT. Les patients atteints de SP dont la fonction hépatique était significativement altérée ont été exclus des essais cliniques sur MAYZENT.

Dans l'étude clinique de phase III, des élévations des taux de transaminases et de bilirubine ont été observées chez 10,1 % des patients traités par MAYZENT et 3,7 % des patients sous placebo. Des taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) correspondant à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observés chez 5,6 % des patients traités par MAYZENT à 2 mg, par rapport à 1,5 % des patients recevant un placebo. Des taux d'ALT ou d'AST correspondant à 5 fois la LSN ont été relevés chez 1,4 % des patients traités et 0,5 % des témoins. Des taux d'ALT ou d'AST correspondant à 8 fois et à 10 fois la LSN ont également été observés chez 0,5 % et 0,2 % des patients sous MAYZENT (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Lors des essais cliniques, le traitement par MAYZENT a été interrompu définitivement si l'élévation dépassait 3 fois la LSN et si le patient présentait des symptômes d'atteinte hépatique, ou si l'élévation dépassait 5 fois la LSN et persistait plus de 2 semaines. Environ 1 % des patients traités par MAYZENT (comparativement à aucun sujet témoin) ont satisfait à l'un de ces critères et ont cessé le traitement lors de l'essai de phase III. Bien que la majorité des élévations aient eu lieu au cours des 6 premiers mois du traitement, elles ne se sont pas limitées à une période précise; chez certains, elles sont apparues après seulement 1 mois de traitement. Les taux d'ALT et d'AST se sont normalisés en l'espace de 1 à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Il faut procéder au dosage des transaminases et de la bilirubine dans les 3 mois suivant l'amorce du traitement par MAYZENT, puis périodiquement ou au besoin par la suite. En présence de taux

de transaminases dépassant 5 fois la LSN, une surveillance plus étroite s'impose, avec dosage sérique de la bilirubine et de la phosphatase alcaline. Advenant l'obtention répétée de taux de transaminases dépassant 5 fois la LSN, il faut suspendre le traitement MAYZENT jusqu'à ce que les valeurs se normalisent.

En cas d'apparition de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique, comme des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une fatigue ou une anorexie inexpliqués, une éruption cutanée avec éosinophilie ou un ictère, ou encore une urine foncée durant le traitement, il faut vérifier les enzymes hépatiques et, si une lésion hépatique importante est confirmée, mettre fin au traitement par MAYZENT.

Bien qu'aucune donnée n'indique que les patients atteints d'une maladie hépatique courent un risque accru d'augmentation des valeurs aux épreuves de la fonction hépatique lors de la prise de MAYZENT, la prudence s'impose en présence d'antécédents d'atteinte hépatique importante (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Généralités

Les comprimés MAYZENT contiennent de la lécithine de soya. Les patients hypersensibles aux arachides ou au soya ne doivent pas prendre de siponimod (voir CONTRE-INDICATIONS et FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Les comprimés MAYZENT contiennent du lactose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose, ne doivent pas prendre de siponimod (voir CONTRE-INDICATIONS et FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Néoplasmes

Les patients prenant des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs, dont les modulateurs des récepteurs de la S1P, pourraient courir un risque accru de cancer, surtout de cancer de la peau. Lors de l'essai clinique de phase III sur la SPPS, la fréquence des carcinomes basocellulaires a été similaire sous MAYZENT (1,0 %) et sous placebo (1,3 %). D'autres cancers de la peau, dont des cas de mélanome malin in situ (0,2 %) et de carcinome épidermoïde (0,1 %), ont été signalés seulement chez des patients traités par MAYZENT. La vigilance quant aux néoplasmes cutanés s'impose durant le traitement par MAYZENT. Cliniciens et patients doivent procéder à un examen de la peau visant à déceler toute anomalie avant d'amorcer le traitement et de façon régulière pendant celui-ci, surtout en présence d'un risque de cancer de la peau. Si une lésion suspecte est repérée, elle doit être évaluée sans délai.

Vu le risque de cancer de la peau, il faut aviser les patients traités par MAYZENT d'éviter l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs et en appliquant un écran solaire offrant un degré de protection élevé. De plus, pendant le traitement, les patients ne doivent pas recevoir de photothérapie aux rayons UVB ni de puvathérapie.

Système nerveux

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

De rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été signalés chez
MAYZENT^{MC} (siponimod)

des patients traités par un autre modulateur des récepteurs de la S1P. Aucun événement du genre n'a été signalé chez les patients traités par MAYZENT dans le cadre du programme de développement. Cependant, si un patient traité par MAYZENT présente des symptômes/signes neurologiques ou psychiatriques inattendus (déficits cognitifs, changements de comportement, troubles visuels d'origine corticale ou tout autre symptôme/signe neurologique d'origine cortical), ou tout symptôme/signe indiquant une augmentation de la pression intracrânienne ou encore une détérioration neurologique accélérée, le médecin doit planifier rapidement un examen physique et neurologique complet et envisager une imagerie par résonance magnétique (IRM). Les symptômes de SEPR sont généralement réversibles, mais peuvent mener à un AVC ischémique ou à une hémorragie cérébrale. En outre, un diagnostic et un traitement tardifs risquent d'entraîner des séquelles neurologiques permanentes. Si on soupçonne un SEPR, il faut cesser le traitement par MAYZENT.

Convulsions

La prudence s'impose lors de l'administration de MAYZENT à des patients ayant des troubles convulsifs. Au cours de l'essai clinique de phase III mené auprès d'adultes atteints de SPPS, les convulsions (crise convulsive, crise partielle, crise tonico-clonique généralisée, épilepsie myoclonique et épilepsie) ont été plus fréquentes sous MAYZENT que sous placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables survenus pendant le traitement). On ignore si ces événements étaient liés aux effets de la SP seule, à MAYZENT, ou à l'association des deux.

Augmentation de l'activité de la maladie après l'arrêt de MAYZENT

De rares cas d'exacerbation grave de la maladie, y compris de réapparition des symptômes de la SP, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance, après l'arrêt d'un autre modulateur des récepteurs de la SP1. Il faut envisager la possibilité que cela se produise avec MAYZENT. Ainsi, il faut demeurer à l'affût de toute exacerbation grave de la maladie ou augmentation de l'incapacité suivant l'arrêt du traitement et, le cas échéant, instaurer le traitement qui s'impose.

Ophtalmologie

Oedème maculaire

Un oedème maculaire accompagné ou non de symptômes visuels a été signalé plus souvent chez les patients traités par le siponimod (1,8 %) que chez les patients recevant le placebo (0,2 %) dans l'étude clinique de phase III. La majorité des cas se sont produits au cours des 3 ou 4 premiers mois du traitement, mais certains sont survenus pendant des traitements de plus longue durée (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables survenus pendant le traitement). Chez certains patients, l'oedème maculaire s'est accompagné d'une vision brouillée ou d'une baisse de l'acuité visuelle, tandis que chez d'autres, il était asymptomatique et a été décelé lors d'un examen de routine. Une évaluation du fond de l'œil, y compris de la macula, est recommandée 3 à 4 mois après le début du traitement, et advenant le moindre rapport de troubles visuels pendant le traitement.

La poursuite du traitement par MAYZENT chez les patients qui présentent un oedème maculaire n'a pas été évaluée. Il est probable que l'oedème maculaire revienne lors de la reprise du traitement par le siponimod (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables survenus pendant le traitement). La décision d'interrompre ou non le traitement par MAYZENT doit être prise à la lumière des bienfaits et des risques possibles chez chaque patient.

Cœdème maculaire chez les patients qui ont des antécédents d'uvéïte ou de diabète

Les patients qui ont des antécédents de diabète ou d'uvéïte et les patients ayant une maladie rétinienne sous-jacente ou concomitante courent un risque accru d'œdème maculaire. Ces patients doivent être soigneusement évalués avant l'amorce du traitement par MAYZENT et pendant celui-ci. Au cours de l'essai clinique de phase III mené auprès d'adultes atteints de SPPS, 43 patients du groupe MAYZENT et 18 patients du groupe placebo étaient atteints d'uvéïte ou porteurs d'antécédents d'œdème maculaire ou de diabète. Un œdème maculaire a été signalé chez 4 des 43 patients (9,3 %) traités par MAYZENT. Aucun cas d'œdème maculaire n'est survenu sous placebo. Chez les patients atteints de diabète ou d'uvéïte ou qui ont des antécédents de trouble de la rétine, il est recommandé d'effectuer une évaluation ophtalmologique avant de commencer le traitement par MAYZENT ainsi que des évaluations de suivi régulières durant le traitement.

Psychiatrie

Idées suicidaires et comportement suicidaire

Lors de l'étude de phase III menée auprès de patients atteints de SPPS, des idées suicidaires et un comportement suicidaire ont été signalés plus souvent dans le groupe MAYZENT (chez 0,5 % et 0,3 % des patients, respectivement) que dans le groupe placebo (chez 0,2 % et 0 % des patients). La majorité des patients touchés souffraient de dépression. L'aggravation des idées suicidaires et l'apparition d'idées suicidaires graves (catégorie 4 ou 5 sur l'échelle C-SSRS [*Columbia Suicide Severity Rating Scale*]*), par rapport à la catégorie C-SSRS de référence, ont également été plus fréquentes sous MAYZENT (aggravation des idées suicidaires : 1,4 % sous siponimod, 0,4 % sous placebo; apparition d'idées suicidaires graves : 1,1 % sous siponimod; 0,2 % sous placebo).

Les patients, leurs proches et leurs aidants doivent demeurer à l'affût de tout symptôme de dépression ou d'idées/de comportement suicidaires. Le cas échéant, ceux-ci doivent immédiatement être signalés à un professionnel de la santé afin qu'ils soient évalués sans délai.

* Catégorie C-SSRS de référence : catégorie relevée dans les 24 mois précédant la visite initiale. Catégories de l'échelle C-SSRS : 1 = Désir d'être mort, 2 = Pensées suicidaires actives non spécifiques, 3 = Idéation suicidaire active avec définition de moyens (sans scénario), sans intention de passage à l'acte, 4 = Idéation suicidaire active avec intention de passage à l'acte, sans scénario précis, 5 = Idéation suicidaire active avec scénario précis et intention de passage à l'acte

Fonction respiratoire

Les évaluations réalisées lors de l'essai de phase III chez des patients atteints de SPPS ont révélé que le traitement par MAYZENT est associé à de légères réductions du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO). La réduction moyenne du VEMS observée sous MAYZENT (faible, mais soutenue et statistiquement significative par rapport au placebo) du 3^e au 24^e mois s'inscrivait entre 63 et 88 mL. Le siponimod a eu des effets similaires sur la fonction respiratoire des patients atteints d'asthme léger ou modéré ou de maladie pulmonaire obstructive chronique qui participaient à cette étude. La baisse des valeurs fonctionnelles pulmonaires a mené à l'abandon du traitement chez 5 patients du groupe MAYZENT, et aucun des sujets témoins (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables survenus pendant le traitement et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). On ne dispose pas d'information suffisante pour déterminer si ces réductions sont réversibles après l'arrêt du

traitement.

Une spirométrie incluant la mesure de la DLCO doit être effectuée durant le traitement par MAYZENT, au besoin.

Santé sexuelle

Reproduction

Contraception

Il faut informer les femmes (et les adolescentes) aptes à procréer que les études menées sur les animaux ont révélé que le siponimod peut nuire au développement d'un fœtus. Par conséquent, les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (c'est-à-dire associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) au cours du traitement par MAYZENT et pendant au moins 10 jours après la fin de celui-ci. MAYZENT est contre-indiqué chez les femmes (et les adolescentes) enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (voir CONTRE-INDICATIONS et Populations particulières – Femmes aptes à procréer ci-dessous).

Fertilité

Infertilité

Il n'existe pas de données quant à l'effet de MAYZENT sur la fertilité humaine.

Le siponimod n'a eu aucun effet sur les organes reproducteurs mâles chez le rat et le singe, ni sur les paramètres de fertilité chez le rat (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Fertilité).

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes aptes à procréer

MAYZENT est contre-indiqué chez les femmes (et les adolescentes) enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (voir CONTRE-INDICATIONS). Ainsi, avant d'amorcer le traitement chez une femme apte à concevoir, il faut confirmer qu'elle n'est pas enceinte à l'aide d'un test de grossesse et l'aviser des risques graves pour le fœtus, le cas échéant. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement par MAYZENT et pendant au moins 10 jours après la fin de celui-ci, soit la période approximative d'élimination du siponimod, durant laquelle le risque pour le fœtus peut persister (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Si la patiente tombe enceinte alors qu'elle reçoit ce médicament, on doit l'informer du risque pour le fœtus.

6.1.2 Femmes enceintes

MAYZENT est contre-indiqué chez les femmes (et les adolescentes) enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'emploi de MAYZENT chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'études adéquates et rigoureusement contrôlées. Ainsi, on ignore l'ampleur du risque d'effets délétères sur le développement. Selon l'expérience clinique (données de pharmacovigilance et registre de grossesses), l'emploi d'un autre modulateur des récepteurs de la S1P durant la grossesse est associé à un risque accru d'anomalie congénitale majeure par rapport à la prévalence observée dans la population générale. Cela dit, la nature des anomalies signalées avec cet autre agent est semblable à celle qu'on note dans la population générale : prévalence accrue de cardiopathie congénitale (p. ex., communication interauriculaire) et d'anomalies touchant les reins et l'appareil locomoteur.

Selon les données obtenues chez l'animal et compte tenu de son mode d'action, MAYZENT pourrait être nocif pour le fœtus quand il est administré à la femme enceinte. Des études sur la reproduction et le développement réalisées chez des rates et des lapines gravides ont montré une embryotoxicité et une fœtotoxicité induites par le siponimod chez les deux espèces, ainsi qu'une tératogénicité chez le rat. On a noté une augmentation de l'incidence des pertes post-implantation et des anomalies fœtales (externes, urogénitales, viscérales et squelettiques) chez le rat après une exposition prénatale au siponimod à la plus faible dose testée, qui était inférieure à la dose thérapeutique chez l'humain, d'après le poids corporel. Des cas de mortalité embryofœtale, des avortements et des variations fœtales (squelettiques et viscérales) ont été observés chez le lapin après une exposition prénatale au siponimod débutant à une dose correspondant à 1,7 fois l'exposition chez l'humain à la dose thérapeutique (2 mg/jour), selon l'ASC (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Si MAYZENT est prescrit à une femme enceinte, ou si la patiente tombe enceinte alors qu'elle reçoit ce médicament, on doit l'informer du risque pour le fœtus. Comme le siponimod demeure dans l'organisme pendant environ 10 jours après l'arrêt du traitement, l'administration de MAYZENT doit être cessée au moins 10 jours avant la planification d'une grossesse. Il faut conseiller la patiente quant aux risques d'effets nocifs pour le fœtus, et effectuer un suivi médical (échographie). Par ailleurs, il faut envisager la possibilité d'une exacerbation grave de la maladie chez la femme qui cesse la prise de MAYZENT en raison d'une grossesse avérée ou planifiée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux – Augmentation de l'activité de la maladie après l'arrêt de MAYZENT).

6.1.3 Allaitement

On ignore si le siponimod et ses principaux métabolites passent dans le lait maternel. On ne dispose d'aucune donnée quant aux effets du siponimod sur la production de lait, ni sur les effets qu'il pourrait avoir chez l'enfant allaité. Lors d'une étude menée chez des rates en lactation, le siponimod et ses métabolites sont passés dans le lait.

Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et compte tenu des effets indésirables possibles de MAYZENT chez le nourrisson, les femmes qui allaitent doivent être mises au courant des risques pour leur enfant. Les femmes traitées par MAYZENT ne doivent pas allaiter.

6.1.4 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité de MAYZENT n'ont pas été évaluées chez l'enfant. MAYZENT n'est donc pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

6.1.5 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'efficacité et l'innocuité de MAYZENT n'ont pas été évaluées chez le patient âgé de 65 ans et plus. Le médecin qui décide de traiter des patients âgés par MAYZENT doit tenir compte de la fréquence accrue d'affections et de traitements concomitants par des médicaments dans cette population. Par conséquent, l'administration de MAYZENT doit se faire avec prudence.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 1737 patients atteints de SP ont été traités par le siponimod à des doses d'au moins 2 mg par jour. Ces patients ont été admis à l'étude A2304, une étude de phase III contrôlée par placebo, menée à double insu avec répartition aléatoire auprès de patients atteints de SPPS, ainsi qu'à l'étude A2201, une étude de phase II contrôlée par placebo, menée à double insu avec répartition aléatoire, auprès de patients atteints de SP récurrente-rémittente (SPRR). Dans le cadre de l'étude A2304, 1651 patients atteints de SPPS ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1, puis ils ont reçu soit MAYZENT à 2 mg 1 fois par jour, soit un placebo. La durée médiane du traitement a été de 18 mois (extrêmes : 0 et 37 mois).

Le pourcentage de patients ayant terminé le volet à double insu de l'étude A2304 a été de 66,7 % dans le groupe siponimod et de 59,0 % dans le groupe placebo. Des effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement chez 8,5 % des patients traités et 5,1 % des témoins. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe siponimod à 2 mg (incidence ≥ 10 %) au cours de l'étude A2304 étaient les céphalées, l'hypertension, les chutes et les élévations des valeurs fonctionnelles hépatiques (groupes de termes).

7.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles à la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et à l'approximation des taux.

Le Tableau 4 énumère les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients traités par MAYZENT et dont la fréquence était d'au moins 1 % supérieure à celle notée dans le groupe placebo.

Tableau 4 – Effets indésirables signalés dans l'étude A2304[^] (survenus chez au moins 1 % des patients et dont la fréquence était supérieure d'au moins 1 % dans le groupe MAYZENT à 2 mg par rapport au groupe placebo)

Systeme, organe ou appareil Terme privilégié	MAYZENT à 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %
Infections et infestations		
Zona*	2,5	0,7
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)		
Nævus mélanocytaire*	5,0	2,9
Troubles du sang et du système lymphatique		
Lymphopénie*	1,4	0,0
Troubles du système nerveux		
Céphalées*	15,2	13,9
Étourdissements	6,8	4,8
Convulsions*	1,7	0,4
Tremblements*	1,6	0,5
Troubles oculaires		
Œdème maculaire*	1,8	0,2
Troubles cardiaques		
Bradycardie*	6,2	3,1
Bloc auriculoventriculaire* (1 ^{er} et 2 ^e degré)	1,7	0,7
Troubles vasculaires		
Hypertension*	12,6	9,0
Troubles digestifs		
Nausées	6,8	3,5
Diarrhée	6,4	4,2
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur dans les membres*	6,3	4,0
Troubles généraux et affections au point d'injection		
Œdème périphérique*	8,1	4,4
Asthénie	2,5	1,5
Examens		
Hausse des valeurs fonctionnelles hépatiques*	11,3	3,1
Baisse des valeurs fonctionnelles pulmonaires*	1,6	0,5

[^] Phase principale à double insu

* Les groupes de termes privilégiés ont été pris en considération pour déterminer la fréquence des effets indésirables.

Zona : zona, névralgie postzostérienne, herpès génital, zona auriculaire, zona ophtalmique

Nævus mélanocytaire : nævus mélanocytaire, nævus dysplasique, nævus oculaire

Céphalées : céphalée, céphalée de tension, céphalée due à la sinusite, céphalée cervicogénique, céphalée de sevrage, céphalée procédurale

Convulsions : épilepsie, épilepsie myoclonique, crise convulsive, crise partielle, crise tonico-clonique généralisée

Tremblements : tremblement, titubation de la tête, tremblement d'intention

Œdème maculaire : œdème maculaire, œdème maculaire cystoïde

Bradycardie : bradycardie, bradycardie sinusale, ralentissement de la fréquence cardiaque

Hypertension : hypertension, hausse de la tension artérielle, hausse de la tension systolique, hausse de la tension diastolique, hypertension essentielle

Douleur dans les membres : douleur dans les membres, malaise dans les membres

Œdème périphérique : œdème périphérique, enflure des articulations, enflure périphérique, rétention liquidienne, enflure du visage

Hausse des valeurs fonctionnelles hépatiques : hausse de l'ALT, hausse de l'AST, hausse de la GGT, hausse de la phosphatase alcaline sanguine, hausse des taux des enzymes hépatiques, hausse des valeurs fonctionnelles hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, anomalies des résultats aux épreuves fonctionnelles hépatiques, hausse des transaminases

Baisse des valeurs fonctionnelles pulmonaires : baisse des valeurs fonctionnelles pulmonaires, réduction de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone, réduction du volume expiratoire maximal par seconde, réduction de la capacité pulmonaire totale, réduction de la capacité vitale forcée

Description de certains effets indésirables survenus pendant le traitement

Infections

Dans l'essai clinique de phase III mené auprès de patients atteints de SPPS, la fréquence globale des infections était comparable dans les groupes siponimod et placebo (49,0 % vs 49,1 %, respectivement). Le taux global d'infections herpétiques a été plus élevé sous MAYZENT que sous placebo (4,6 % vs 3 %). Chez les patients traités par MAYZENT, les infections herpétiques les plus fréquentes ont été des cas de zona (2,5 % vs 0,7 % sous placebo). Un cas de zona grave, qui touchait un patient sous siponimod, s'est d'abord manifesté par une infection cutanée par le virus varicelle-zona (VVZ), laquelle a été réactivée et s'est disséminée dans le SNC, entraînant une méningite causée par le VVZ.

Un cas de méningite à cryptocoques a été rapporté dans le cadre du programme de développement de MAYZENT, chez un patient qui recevait le siponimod depuis environ 2,5 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire – Risque d'infections).

Œdème maculaire

Dans l'essai clinique de phase III mené auprès de patients atteints de SPPS, l'œdème maculaire a été plus fréquemment signalé chez les patients traités par le siponimod (1,8 %) que chez les patients recevant le placebo (0,2 %). Le taux d'œdème maculaire a été plus élevé chez les patients atteints d'uvéïte ou porteurs d'antécédents d'œdème maculaire ou de diabète traités par le siponimod (9,3 %, 4/43 patients) que dans la population globale de l'étude (1,8 %, 20/1099 patients).

Bien que la majorité des cas se soient produits dans les 3 à 4 mois suivant le début du traitement par le siponimod, des cas ont également été rapportés chez des patients traités par le siponimod depuis plus de 6 à 12 mois (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie).

Certains patients ont présenté une vision floue ou une diminution de l'acuité visuelle, mais d'autres n'avaient aucun symptôme et ont reçu leur diagnostic à la suite d'un examen ophtalmologique de routine. L'œdème maculaire s'est généralement atténué après l'arrêt du

traitement. Chez 4 des 10 patients qui ont cessé de prendre le siponimod pour cause d'œdème maculaire, il y a eu récurrence de celui-ci lors de la reprise du traitement.

Bradyarythmie

L'amorce du traitement par le siponimod entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et peut également être associée à un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

Environ le tiers des participants de l'étude de phase III sur la SPPS présentait, ou avait déjà présenté, l'un des troubles ou facteurs de risque cardiovasculaires suivants : fréquence cardiaque < 55 bpm; trouble de la conduction, dont bloc de branche incomplet gauche ou bloc AV de deuxième degré (bloc de Mobitz de type I); anomalies à l'ECG lors de la sélection (intervalle PR > 200 ms et ≤ 230 ms; intervalle QRS ≥ 120 ms; intervalle QTcF > 430 ms et ≤ 450 ms [hommes] ou intervalle QTcF > 450 ms et ≤ 470 ms [femmes]); insuffisance cardiaque de classe I selon la New York Heart Association (NYHA) ou infarctus du myocarde survenu avant l'admission; traitement par un bêtabloquant; ou tout autre trouble pouvant réduire la conduction AV. La plupart des patients de l'étude, sans égard à leur état cardiovasculaire initial, ont fait l'objet d'une surveillance étroite durant la première semaine du traitement, où la dose de MAYZENT a été augmentée de 0,25 mg/jour (jour 1) à 2 mg/jour (jour 6; voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La surveillance effectuée en clinique des jours 1 à 7 incluait des ECG (avant la dose, puis 3 et 6 heures après celle-ci) et la mesure des signes vitaux avant la dose, puis toutes les heures pendant les 6 heures suivant celle-ci. La surveillance s'est poursuivie à l'externe durant la période d'instauration du traitement, par télémétrie cardiaque mobile (sur 24 heures pendant les 6 premiers jours) ou ECG Holter (sur 24 heures les jours 1 et 4, et pendant 6 heures le jour 7).

La réduction de novo de la fréquence cardiaque en deçà de 50 ou de 40 bpm, à un moment quelconque de la période d'instauration du traitement, a été plus fréquente sous MAYZENT que sous placebo. Dans le sous-groupe ayant des facteurs de risque cardiaques, des réductions en deçà de 50 bpm ont été signalées chez 9,3 % des sujets traités par MAYZENT et 2,9 % des témoins, tandis que des réductions en deçà de 40 bpm l'ont été chez 0,6 % des sujets traités et aucun des témoins. Parmi ceux qui n'avaient pas de troubles ni de facteurs de risque cardiaques, des réductions en deçà de 50 bpm sont survenues chez 4 % des sujets traités et 0,3 % des témoins. Aucune baisse en deçà de 40 bpm n'a été constatée dans ce sous-groupe.

Les effets indésirables suivants sont survenus le jour 1 du traitement chez 6,1 % des patients ayant des facteurs de risque cardiaques traités par MAYZENT, comparativement à 2,7 % des témoins : bradycardie, bradycardie sinusale, ralentissement de la fréquence cardiaque et bradyarythmies incluant des troubles de la conduction (bloc AV du premier ou du deuxième degré [bloc de Mobitz de type I], allongement de l'intervalle QT à l'ECG). Dans le sous-groupe exempt de facteurs de risque, les manifestations suivantes ont touché 3,4 % des sujets sous MAYZENT et 1,6 % de ceux sous placebo le jour 1 : bradycardie, bradycardie sinusale, ralentissement de la fréquence cardiaque et bradyarythmies incluant des troubles de la conduction (bloc AV du premier ou du deuxième degré [bloc de Mobitz de type I]). Dans les deux sous-groupes, la majorité des manifestations ont été signalées comme des cas de bradycardie.

Il a fallu prolonger la surveillance au-delà de 6 heures le jour 1 chez 8,5 % des patients traités par MAYZENT et 3,5 % des témoins dans le sous-groupe ayant des facteurs de risque cardiaques, et 9,2 % des patients traités et 4,3 % des témoins dans le sous-groupe exempt de

facteurs de risque. Les principaux motifs de prolongation de la surveillance étaient une faible fréquence cardiaque ou un ralentissement de la fréquence cardiaque, dans un sous-groupe comme dans l'autre.

Tension artérielle

L'hypertension (terme regroupant hypertension, hausse de la tension artérielle, hausse de la tension systolique, hausse de la tension diastolique et hypertension essentielle) a été signalée plus souvent dans le groupe siponimod (12,6 %) que dans le groupe placebo (9,0 %) au cours de l'essai clinique de phase III mené auprès de patients atteints de SPPS. Le traitement par le siponimod a entraîné une augmentation de la tension artérielle systolique (TAS) et diastolique (TAD) débutant tôt après le début du traitement, atteignant son pic après environ 6 à 12 mois (augmentations maximales moyennes de la TAS et de la TAD : 3,7 mmHg et 1,2 mmHg) et demeurant stable par la suite. Cet effet a persisté avec un traitement continu. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

Convulsions

Au cours de l'essai clinique de phase III mené auprès de patients atteints de SPPS, des cas de convulsions (crise convulsive, crise partielle, crise tonico-clonique, épilepsie et épilepsie myoclonique) ont été rapportés chez 1,7 % des patients traités par le siponimod par rapport à 0,4 % des patients sous placebo. On ignore si ces événements étaient liés aux effets de la SP seule, au siponimod, ou à l'association des deux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).

Effets sur l'appareil respiratoire

De légères réductions du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) ont été observées pendant le traitement par MAYZENT, parfois après seulement 1 mois, et ont persisté tout au long du traitement.

L'obtention de valeurs absolues en deçà de 80 % de la valeur initiale à une visite quelconque a été signalée chez 9,2 % des patients sous siponimod et 6,4 % des patients sous placebo (VEMS), et chez 21,7 % des patients traités et 10,9 % des témoins (DLCO). Des valeurs absolues inférieures à 80 % de la valeur initiale pour la DLCO ont été relevées lors de deux visites consécutives chez 7,5 % des patients sous siponimod et 2,5 % de ceux sous placebo. La toux et la dyspnée sont survenues à des taux semblables dans les groupes MAYZENT et placebo, mais les cas d'asthme ont été plus fréquents sous MAYZENT (0,4% vs 0,2 % sous placebo). Lors de l'essai de phase III sur la SPPS, des baisses des valeurs fonctionnelles pulmonaires ont mené à l'abandon du traitement chez 5 patients (0,5 %) traités par MAYZENT; aucun abandon du genre n'a été signalé dans le groupe placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Néoplasmes

Durant l'essai de phase III mené auprès de patients atteints de SPPS, on a signalé l'apparition de cancers de la peau, dont des carcinomes basocellulaires et des cas de mélanome malin in situ et de carcinome épidermoïde, sous MAYZENT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Néoplasmes).

Deux cas de séminome (0,2 %) sont survenus chez des patients traités par MAYZENT (aucun

sous placebo).

Manifestations vasculaires

On a observé de rares cas d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, d'AVC ischémique, d'infarctus du tronc cérébral et d'infarctus du myocarde, dont certains ont été mortels, chez des patients atteints de SP traités par le siponimod lors d'essais cliniques. Le lien entre ces manifestations et le traitement par MAYZENT demeure incertain. Au cours de l'essai de phase III sur la SPPS, on a signalé de rares cas de maladie artérielle périphérique chez des patients sous siponimod.

7.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients traités par MAYZENT (toutes doses) lors d'essais contrôlés par placebo sur la SP (n = 1334) à une fréquence < 1 % dans n'importe quel groupe, mais au moins ≥ 0,3 % plus élevée dans le groupe recevant la dose de 2 mg (n = 1148) que sous placebo (n = 607). Les effets indésirables mentionnés au Tableau 4 sont exclus de cette liste. Bien que ces effets se soient produits pendant le traitement par MAYZENT, ils n'ont pas nécessairement été causés par le médicament.

Les effets sont répertoriés par système, appareil ou organe, en ordre décroissant de fréquence.

Troubles du sang et du système lymphatique : leucopénie, thrombocytopénie

Troubles endocriniens : hypothyroïdie

Troubles ophtalmiques : œdème palpébral

Troubles gastrointestinaux : malaise abdominal, œsophagite de reflux, aphte, gonflement abdominal

Troubles généraux et touchant le point d'administration : frissons

Troubles hépatobiliaires : stéatose hépatique

Infections et infestations : infection fongique de la peau, infection gastrointestinale, laryngite, orgelet, abcès dentaire, pityriasis versicolor, infection herpétique, appendicite, herpès nasal

Blessures, intoxications et complications liées à une intervention : fracture des côtes, surdosage accidentel, fracture de la cheville, contusion oculaire, accident de la route

Épreuves de laboratoire : hausse de la bilirubinémie

Troubles métaboliques et nutritionnels : perte d'appétit, carence en vitamine B12

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : douleur rachidienne

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : histiocytome fibreux

Troubles psychiatriques : dépression majeure, nervosité, comportement suicidaire

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, dysfonctionnement vésical, hypertension vésicale

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : aménorrhée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, urticaire, sueurs nocturnes, escarre de décubitus, dermatite atopique

Troubles vasculaires : varices

7.4 Résultats de laboratoire anormaux : paramètres hématologiques et biochimiques et autres données quantitatives

Épreuves fonctionnelles hépatiques

Des cas d'élévation des taux d'enzymes hépatiques (principalement du taux d'ALT) ont été signalés chez des patients atteints de SP traités par le siponimod. Lors de l'essai de phase III sur la SPPS, des augmentations des taux d'enzymes hépatiques (surtout les transaminases hépatiques [ALT/AST/GGT]) ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par le siponimod (11,3 %) que chez ceux recevant un placebo (3,1 %). Bien que la majorité des élévations se soient produites au cours des 6 premiers mois du traitement, elles sont apparues à divers moments suivant l'amorce du traitement. Les taux d'ALT se sont normalisés en l'espace de 1 à 3 mois après l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie).

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Interactions pharmacodynamiques

Traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs

L'association de MAYZENT et de traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs n'a pas été étudiée. L'administration concomitante de ces médicaments est déconseillée en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire au cours du traitement et dans les semaines suivant l'arrêt de l'administration de l'un ou l'autre de ces médicaments. La prudence s'impose lorsque MAYZENT vient remplacer un agent immunosuppresseur à action prolongée comme l'ocrelizumab, le natalizumab, le tériflunomide et la mitoxantrone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

Lors des essais cliniques sur la SP, l'administration d'une corticothérapie intraveineuse de courte durée (maximum 5 jours) était permise pour traiter les poussées, et n'a pas semblé accroître le taux d'infection chez les patients traités par le siponimod lors de l'essai de phase III sur la SPPS. Si l'on prescrit des corticostéroïdes, il faut rappeler au patient qu'il existe un risque accru d'infection en raison des effets additifs de ces agents sur le système immunitaire.

Avant d'amorcer ou de remplacer d'autres traitements de fond ayant des effets immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, il convient de prendre en compte la demi-vie et le mode d'action de MAYZENT et de ces agents pour éviter les effets additifs possibles sur le système immunitaire et réduire au minimum le risque de réactivation de la maladie.

En raison des caractéristiques et de la durée de l'effet immunosuppresseur de l'alemtuzumab décrites dans la monographie de produit, il n'est pas recommandé d'amorcer un traitement par MAYZENT après le retrait de l'alemtuzumab, à moins que les bienfaits du traitement par MAYZENT l'emportent nettement sur les risques observés chez le patient.

En général, le traitement par MAYZENT peut être entrepris immédiatement après l'arrêt de l'administration d'interféron bêta ou d'acétate de glatiramère.

Antiarythmiques et autres médicaments allongeant l'intervalle QTc

MAYZENT n'a pas été étudié chez les patients traités par d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc.

En raison des effets additifs possibles sur l'intervalle QTc (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Allongement de l'intervalle QT et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie), le traitement par MAYZENT ne devrait généralement pas être amorcé chez des patients qui reçoivent un antiarythmique de classe Ia (p. ex., disopyramide, procainamide) ou de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol), ou un autre agent allongeant l'intervalle QTc. Lors des essais cliniques portant sur l'emploi de MAYZENT dans la SP, l'emploi d'antiarythmiques des classes Ia ou III était un motif d'exclusion. Si un traitement par MAYZENT est envisagé chez de tels patients, on cherchera à obtenir l'avis d'un cardiologue sur la possibilité de faire passer le patient à un médicament n'ayant pas pour effet d'allonger l'intervalle QTc ou, si une telle éventualité n'est pas envisageable, sur la surveillance appropriée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Recommandations sur l'amorce du traitement).

Figure ci-dessous une liste non exhaustive des médicaments qui, outre les antiarythmiques des classes Ia et III, ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes. On mentionne la classe chimique/pharmacologique même si seulement certains agents de la classe ont été mis en cause dans de telles manifestations :

Antiarythmiques de classe Ic (p. ex., flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, halopéridol); antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline]); opioïdes (p. ex., méthadone); antibiotiques de la classe des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, tacrolimus); antibiotiques de la classe des quinolones (p. ex., moxifloxacine, ciprofloxacine); antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine); antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole); dompéridone; antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex., ondansétron); inhibiteurs de kinases (p. ex., sunitinib); inhibiteurs de l'histone-désacétylase (p. ex., vorinostat); agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques (p. ex., salmétérol).

Consulter les sources d'information les plus récentes pour obtenir une liste exhaustive des médicaments qui allongent l'intervalle QTc.

Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque

Aux premiers stades du traitement par MAYZENT, la fréquence cardiaque est ralentie. En raison des effets additifs possibles sur la fréquence ou la conduction cardiaque, le traitement par MAYZENT ne doit pas être amorcé chez les patients traités par des bêtabloquants, des antiarythmiques des classes Ia ou III, des inhibiteurs calciques (p. ex., vérapamil et diltiazem) ou d'autres substances pouvant avoir un effet bradycardisant (p. ex., digoxine, inhibiteurs de la cholinestérase, pilocarpine, ivabradine). Si un traitement par MAYZENT est envisagé chez de tels patients, on cherchera à obtenir l'avis d'un cardiologue sur la possibilité de faire passer le patient à un médicament n'ayant pas pour effet de ralentir la fréquence cardiaque ou, si une telle éventualité n'est pas envisageable, sur la surveillance appropriée (qui doit inclure à tout le moins une surveillance durant la nuit) à effectuer en début de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

Bêtabloquants

Des précautions doivent être prises au début de l'administration de MAYZENT chez les patients recevant des bêtabloquants, en raison des effets additifs d'abaissement de la fréquence cardiaque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Recommandations sur l'amorce du traitement). L'administration du bêtabloquant peut devoir être interrompue temporairement avant l'amorce du traitement par MAYZENT. Un traitement par un bêtabloquant peut être commencé chez les patients recevant des doses stables de MAYZENT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

L'effet chronotrope négatif de l'administration concomitante de siponimod (2 mg/jour) et de propranolol (80 mg/jour) a été évalué dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo à double insu avec groupes parallèles menée chez des sujets sains (N = 19/groupe), répartis aléatoirement pour recevoir i) le siponimod en dose croissante, jusqu'à concurrence de 2 mg, les jours 1 à 10, suivi de l'association de siponimod à 2 mg et de propranolol à 80 mg les jours 11 à 20; ii) le propranolol à 80 mg/jour les jours 1 à 10, suivi de l'association de propranolol à 80 mg/jour et de siponimod en dose croissante, jusqu'à concurrence de 2 mg, les jours 11 à 20; iii) un placebo des jours 1 à 20; ou iv) le propranolol à 80 mg/jour des jours 1 à 20. Le jour 20, la différence moyenne entre les traitements quant à la réduction maximale de la fréquence cardiaque par rapport au propranolol seul était plus marquée avec l'ajout de siponimod au propranolol (7,28 bpm; IC à 95 % : 3,65-10,91) qu'avec l'ajout de propranolol au siponimod (5,41 bpm; IC à 95 % : 1,78-9,04).

Vaccination

L'administration de vaccins vivants atténués pourrait poser un risque d'infection et devrait par conséquent être évitée pendant le traitement par MAYZENT et au cours des 4 semaines suivant la fin de celui-ci (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire – Vaccination).

Durant le traitement par MAYZENT et pendant une période pouvant aller jusqu'à 1 mois après l'arrêt de celui-ci, la vaccination peut être moins efficace qu'en temps normal. L'efficacité de la vaccination n'est pas considérée comme compromise si le traitement par le siponimod est interrompu une semaine avant et jusqu'à 4 semaines après la vaccination (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire – Vaccination).

Interactions pharmacocinétiques

Le siponimod (et les métabolites M3, M17) en tant qu'agent d'interaction causal

Des études in vitro ont montré que le siponimod administré à la dose thérapeutique de 2 mg 1 fois par jour et ses principaux métabolites systémiques, M3 et M17, n'entraînent aucun risque d'interaction médicamenteuse cliniquement importante pour toutes les enzymes du cytochrome P450 et tous les transporteurs étudiés.

Effet possible d'autres médicaments sur la pharmacocinétique (PC) du siponimod

Le siponimod est principalement métabolisé par la CYP2C9 (79,3 %) et, dans une moindre mesure, par la CYP3A4 (18,5 %). La CYP2C9 est polymorphe, et le génotype influe sur les contributions fractionnaires des deux voies du métabolisme oxydatif responsables de l'élimination globale. La modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie indique une inhibition et

une induction différentielle des voies de la CYP3A4 dépendantes du génotype de la CYP2C9. Compte tenu de la diminution de l'activité métabolique de la CYP2C9 dans les génotypes respectifs, on s'attend que les médicaments agissant sur la CYP3A4 aient un effet plus important sur l'exposition au siponimod.

Administration concomitante de siponimod et d'inhibiteurs de la CYP2C9 et de la CYP3A4

Vu l'augmentation attendue de l'exposition au siponimod, l'emploi concomitant d'inhibiteurs modérés de la CYP2C9 et modérés ou puissants de la CYP3A4 est déconseillé, qu'il s'agisse d'un inhibiteur modéré de la CYP2C9/CYP3A4 (p. ex., le fluconazole; voir Interactions médicament-médicament ci-dessous) ou d'un inhibiteur modéré de la CYP2C9 jumelé à un inhibiteur modéré ou puissant de la CYP3A4. Selon l'évaluation du risque d'interactions médicamenteuses par modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie, on peut s'attendre à ce que l'exposition au siponimod (ASC) soit tout au plus doublée, quel que soit l'inhibiteur de la CYP2C9 ou de la CYP3A4 administré en concomitance, chez l'ensemble des génotypes CYP2C9 sauf le CYP2C9*2*2, où l'on prévoit que l'ASC du siponimod augmente d'environ 2,7 fois.

Administration concomitante de siponimod et d'inducteurs de la CYP2C9 et de la CYP3A4

Comme on prévoit une réduction significative de l'exposition au siponimod, l'emploi concomitant d'inducteurs modérés de la CYP2C9 et puissants de la CYP3A4 est déconseillé chez tous les patients, qu'il s'agisse d'un agent qui est à la fois un inducteur modéré de la CYP2C9 et un inducteur puissant de la CYP3A4 (p. ex., la rifampine; voir Interactions médicament-médicament ci-dessous), ou d'un inducteur modéré de la CYP2C9 jumelé à un inducteur puissant de la CYP3A4. L'emploi concomitant de siponimod et d'un inducteur modéré ou puissant de la CYP3A4 (p. ex., éfavirenz, modafinil) est déconseillé chez les porteurs des génotypes CYP2C9*1*3 ou CYP2C9*2*3.

Les inducteurs puissants de la CYP3A4 et modérés de la CYP2C9 (p. ex., la carbamazépine) et les inducteurs modérés de la CYP3A4 (p. ex., le modafinil) devraient entraîner une réduction significative de l'exposition au siponimod – pouvant aller jusqu'à 76 % et jusqu'à 51 %, respectivement – selon des études cliniques sur les interactions médicamenteuses et l'évaluation de la possibilité d'interaction médicamenteuse par modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie.

8.2 Interactions médicament-médicament

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire
Contraceptifs oraux (éthynylestradiol et lévonorgestrel)	EC	Aucun effet sur l'exposition à l'éthynylestradiol; hausse de la C _{max} et de l'ASC du lévonorgestrel à l'état d'équilibre de 28 % et 18 %	On ne s'attend pas que le siponimod ait un effet sur l'efficacité des contraceptifs oraux.

Rifampine	EC	Réduction de la C _{max} et de l'ASC du siponimod de 45 % et de 57 %	L'emploi concomitant de siponimod et d'inducteurs modérés de la CYP2C9 et puissants de la CYP3A4 (p. ex., la rifampine) est déconseillé.
Fluconazole	EC	Hausse de la C _{max} du siponimod de 10 %, ASC du siponimod doublée	L'emploi concomitant de siponimod et d'inhibiteurs modérés de la CYP2C9 et modérés ou puissants de la CYP3A4 (p. ex., le fluconazole) est déconseillé.

EC = essai clinique

8.3 Interactions avec les aliments

Les aliments n'ont pas d'effet appréciable sur la pharmacocinétique du siponimod.

8.4 Interactions avec des herbes médicinales

L'existence d'interactions entre le siponimod et les herbes médicinales n'a pas été établie.

8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Comme le siponimod réduit le nombre de lymphocytes circulants en les redistribuant dans les organes lymphoïdes secondaires, le nombre de lymphocytes circulant dans le sang périphérique ne peut pas servir à évaluer les sous-populations lymphocytaires chez les patients traités par MAYZENT.

En raison de la réduction du nombre de lymphocytes circulants, il faut prélever une grande quantité de sang pour les épreuves de laboratoire nécessitant l'utilisation de cellules mononucléaires circulantes.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le siponimod est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P). Il se lie de façon très sélective aux récepteurs S1P1 et S1P5. En se liant aux récepteurs S1P1 à la surface des lymphocytes, le siponimod empêche ces lymphocytes de sortir des ganglions lymphatiques. Ainsi, il réduit le nombre de lymphocytes dans le sang périphérique. On ignore le mode d'action exact du siponimod dans la sclérose en plaques, mais ses effets thérapeutiques pourraient découler du moins grand nombre de lymphocytes qui pénètrent dans le système nerveux central.

9.2 Pharmacodynamie

Système immunitaire

MAYZENT induit une réduction dépendante de la dose du nombre de lymphocytes dans le sang périphérique dans les 6 heures suivant l'administration de la première dose, en raison de la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes.

Avec la poursuite du traitement quotidien, le nombre de lymphocytes continue de diminuer et, d'après la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie, atteint à l'état d'équilibre un nombre de lymphocytes médian au nadir (IC à 90 %) d'environ 0,560 (0,271 à 1,08) x 10⁹ cellules/L chez un patient typique non japonais atteint de SPPS porteur du génotype CYP2C9*1*1 ou *1*2 traité à raison de 2 mg/jour, soit 20 à 30 % des valeurs initiales. La diminution du nombre de lymphocytes se maintient lors d'une administration quotidienne prolongée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

D'après la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie, le nombre de lymphocytes revient généralement dans les limites de la normale ($\geq 1,0 \times 10^9$ cellules/L) chez la majorité des patients atteints de SPPS dans les 10 jours suivant l'arrêt du traitement. Après l'arrêt du traitement par MAYZENT, la réduction du nombre de lymphocytes périphériques peut persister jusqu'à 3 à 4 semaines après l'administration de la dernière dose en raison des effets résiduels du médicament (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

À la lumière des résultats d'une étude ayant évalué les effets du siponimod sur la réponse immunitaire à certains vaccins, il est recommandé d'interrompre le traitement par MAYZENT 1 semaine avant la vaccination et d'attendre 4 semaines après la vaccination avant de le reprendre. L'analyse de non-infériorité des taux de réponse a démontré que lorsque la période d'interruption du traitement par MAYZENT était inférieure à 24 jours (de 10 jours avant à 14 jours après la vaccination), l'efficacité du vaccin antigrippal était réduite, les taux de réponse étant environ de 15 à 30 % plus faibles qu'avec le placebo.

Fréquence et rythme cardiaques

MAYZENT cause une réduction transitoire de la fréquence cardiaque et de la conduction auriculoventriculaire au début du traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La diminution de la fréquence cardiaque est maximale dans les 6 heures suivant la prise de la première dose. Les réponses autonomes du cœur, y compris la variation diurne de la fréquence cardiaque et la réponse à l'exercice physique, ne sont pas modifiées par le siponimod.

Une diminution passagère dose-dépendante de la fréquence cardiaque a été observée au cours de la phase d'administration initiale de MAYZENT. La diminution de la fréquence cardiaque a atteint un plateau aux doses ≥ 5 mg, et l'incidence des événements bradyarythmiques (blocs AV et pauses sinusales) était plus élevée chez les patients qui recevaient MAYZENT que chez les patients qui recevaient le placebo.

Aucun bloc AV du deuxième degré (bloc de Mobitz de type II) ou de degré supérieur n'a été observé. La plupart des blocs AV et des pauses sinusales sont survenus lorsque la dose dépassait la dose thérapeutique de 2 mg, et leur incidence était nettement plus élevée en l'absence d'ajustement de la dose qu'en présence d'un ajustement de la dose.

La diminution de la fréquence cardiaque provoquée par MAYZENT est réversible avec l'atropine ou l'isoprénaline.

On a effectué une étude comparative avec agent actif et placebo, à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, afin d'évaluer les tracés ECG obtenus chez des adultes en bonne santé (92-95/groupe dans l'analyse de pharmacodynamie) après l'administration de doses multiples. La dose de siponimod a été augmentée graduellement au cours des jours 1 à 5, jusqu'à la dose thérapeutique de 2 mg/jour (jour 6 à 10), puis de nouveau au cours des jours 11 à 13, jusqu'à la dose suprathérapeutique de 10 mg/jour (jours 14 à 18). Le siponimod a augmenté la

moyenne de l'intervalle QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) corrigée selon le placebo et les valeurs initiales; l'effet moyen maximal a été de 7,8 ms (IC à 90 % : 5,8-9,9) le 10^e jour (dose de 2 mg) et de 7,2 ms (IC à 90 % : 4,7-9,7) le 18^e jour (dose de 10 mg), 3 h après l'administration de la dose dans les deux cas. L'analyse catégorique n'a révélé aucune valeur QTc s'étant élevée au-delà de 480 ms pendant le traitement, aucune augmentation de l'intervalle QTc de plus de 60 ms par rapport à la valeur initiale, ni aucune valeur QT/QTc corrigée ou non corrigée supérieure à 500 ms chez ces sujets en bonne santé.

Le 10^e jour du traitement à la dose de 2 mg, le siponimod a été associé à une réduction de la fréquence cardiaque. L'IC à 90 % excluait la valeur nulle à tous les points de mesure, de 0,5 à 24 heures, la variation moyenne par rapport au départ s'inscrivant approximativement entre -2 et -4 bpm au cours des 4 premières heures suivant la dose. Le 18^e jour du traitement à la dose de 10 mg, on n'observait pas d'effet soutenu sur la fréquence cardiaque.

Fonction respiratoire

Le traitement par MAYZENT au moyen de doses uniques ou de doses multiples administrées pendant 28 jours a eu des effets légers à modérés sur la fonction respiratoire, comme en font foi les augmentations de la résistance des voies respiratoires mesurée au moyen du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et du débit expiratoire maximal (DEM) au cours de l'expiration de 25 à 75 % de la capacité vitale forcée (DEM25-75). Chez des sujets sains recevant MAYZENT à des doses de 0,3 à 20 mg ou un placebo pendant 28 jours, les différences moyennes appariées pour l'heure observées sous siponimod par rapport au placebo étaient statistiquement significatives à la plupart des points de mesure, allant de -0,45 à -0,09 L (réduction de 12,2 % à 2,4 %) pour le VEMS et de -0,70 à +0,10 L/sec (réduction de 17,5 % à augmentation de 2,5 %) pour le DEM25-75. Les réductions moyennes n'étaient pas liées à la dose ou au moment de la journée, ni à aucun signe clinique d'augmentation de la résistance des voies respiratoires (p. ex., dyspnée, bronchoconstriction).

Les évaluations réalisées lors de l'essai de phase III chez des patients atteints de SPPS ont révélé que le traitement par MAYZENT est associé à de légères réductions du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire et EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables survenus pendant le traitement).

9.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du siponimod chez des sujets sains et des patients atteints de sclérose en plaques

	C_{max}, éé (ng/mL)	ASC_{tau}, éé (h*ng/mL)	T_{max}, éé (h)²	t_{1/2} (h)³	CL/F (L/h)⁴	Vd (L)⁵
	2 mg 1 f.p.j.					
Moyenne (doses multiples)¹	30,4	558	4	22-36	3,11-3,15	124

¹ Moyenne géométrique; ² Médiane; ³ Demi-vie efficace selon l'accumulation de médicament à l'état d'équilibre (0,3-20 mg par jour); ⁴ Estimée dans les analyses PC de population; ⁵ Après une dose unique administrée par voie i.v.

Absorption : Le temps (T_{max}) pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) après de multiples administrations de siponimod par voie orale était d'environ 4 heures (extrêmes : 2 et 12 heures). L'absorption du siponimod est importante ($\geq 70\%$, selon la quantité de substance radioactive excrétée dans l'urine et la quantité de métabolites excrétés dans les fèces extrapolées à l'infini). La biodisponibilité absolue du siponimod est d'environ 84 %. Après l'administration de 2 mg de siponimod 1 fois par jour pendant 10 jours, la C_{max} moyenne était de 30,4 ng/mL et l' ASC_{tau} moyenne était de 558 h*ng/mL au 10^e jour. L'état d'équilibre a été atteint après de multiples administrations quotidiennes de siponimod pendant environ 6 jours.

Effet des aliments :

L'administration de siponimod avec un repas riche en calories et en gras a entraîné un retard de l'absorption du médicament pouvant atteindre 2 heures, mais n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique (C_{max} et ASC) au siponimod. Par conséquent, MAYZENT peut être pris avec ou sans nourriture (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution : Le volume de distribution moyen du siponimod dans les tissus de l'organisme est de 124 L, ce qui correspond à un volume de distribution modéré. La fraction de siponimod trouvée dans le plasma est de 68 % chez l'humain. Les études réalisées chez l'animal montrent que le siponimod traverse facilement la barrière hématoencéphalique. Le taux de fixation aux protéines du siponimod est $> 99,9\%$ chez les sujets sains ainsi que chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale.

Métabolisme : Le siponimod est largement métabolisé, principalement par la CYP2C9 (79,3 %), et dans une moindre mesure par la CYP3A4 (18,5 %).

L'activité pharmacologique des principaux métabolites, M3 et M17, ne devrait pas contribuer à l'effet clinique ni à l'innocuité du siponimod chez l'humain.

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

Le siponimod est éliminé de la circulation générale principalement par biotransformation et excrétion biliaire/fécale ultérieure. On n'a pas décelé de siponimod sous forme inchangée dans l'urine.

Linéarité : La concentration de siponimod semble augmenter d'une manière proportionnelle à la dose après l'administration quotidienne de multiples doses de siponimod de 0,3 mg à 20 mg.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après environ 6 jours d'administration du médicament 1 fois par jour et sont environ de 2 à 3 fois supérieures à la concentration atteinte après la première dose. Un schéma d'augmentation de la dose est appliqué pour que la dose thérapeutique clinique de siponimod (2 mg) soit atteinte après 6 jours, et 4 jours de traitement supplémentaires sont nécessaires pour que les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'emploi du siponimod n'a pas été étudié chez l'enfant.

Personnes âgées : Selon les résultats d'études de pharmacocinétique de population, il ne serait

pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés. Cependant, l'innocuité et l'efficacité de MAYZENT n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Sexe : Le sexe n'a aucune influence sur la pharmacocinétique du siponimod.

Polymorphisme génétique : Le génotype CYP2C9 a un effet significatif sur la biotransformation du siponimod. Les sujets porteurs des génotypes CYP2C9*1*1 et CYP2C9*1*2 sont des métaboliseurs rapides; les porteurs des génotypes CYP2C9*1*3 et CYP2C9*2*2 sont des métaboliseurs intermédiaires; et les porteurs des génotypes CYP2C9*2*3 et CYP2C9*3*3 sont des métaboliseurs lents. Environ 0,3 à 0,4 % des personnes de race blanche (proportion moindre dans d'autres groupes ethniques) sont homozygotes pour le génotype CYP2C9*3 (génotype CYP2C9*3*3).

Après l'administration d'une dose unique de 0,25 mg de siponimod, l'ASC_{inf} et l'ASC_{dernière} étaient environ 2 et 4 fois plus élevées chez les porteurs des génotypes CYP2C9*2*3 et CYP2C9*3*3, respectivement, alors qu'il n'y avait qu'une légère augmentation de la C_{max}, de 21 % et de 16 %, respectivement, par rapport aux métaboliseurs rapides (CYP2C9*1*1). La demi-vie moyenne était prolongée chez les porteurs des génotypes CYP2C9*2*3 et CYP2C9*3*3 (51 et 126 h).

Une clairance systémique apparente (CL/F) d'environ 3,11 L/h a été estimée chez les patients atteints de SPPS qui étaient porteurs des génotypes CYP2C9*1*1 et CYP2C9*1*2 (métaboliseurs rapides) après de multiples administrations de siponimod par voie orale. Étant donné que la clairance apparente estimée chez les sujets porteurs du génotype CYP2C9*1*2 était comparable à celle des sujets porteurs du génotype CYP2C9*1*1, l'exposition au siponimod devrait être similaire pour les deux génotypes. Le Tableau 7 compare les effets observés chez les porteurs du génotype CYP2C9*1*1 en regard d'autres génotypes sur la CL/F du siponimod et l'exposition générale au médicament.

Tableau 7 – Effet du génotype CYP2C9 sur la CL/F du siponimod et l'exposition générale au médicament

Génotype CYP2C9	CL/F estimée (L/h)	CL/F chez les CYP2C9*1*1 (%)	Augmentation de l'exposition vs CYP2C9*1*1 (%)
<i>Métaboliseurs rapides</i>			
CYP2C9*1*1	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	3,1-3,3	99-100	-
<i>Métaboliseurs intermédiaires</i>			
CYP2C9*2*2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	1,9-2,1	62-65	61
<i>Métaboliseurs lents</i>			
CYP2C9*2*3	1,6-1,8	52-55	91
CYP2C9*3*3	0,9	26	284

Vu l'exposition accrue au siponimod chez les porteurs des génotypes CYP2C9*1*3, CYP2C9*2*3 et CYP2C9*3*3, il faut déterminer le génotype du patient pour l'isoenzyme CYP2C9 et ainsi établir à quelle catégorie de métaboliseur le patient appartient avant d'amorcer le traitement. Le siponimod est contre-indiqué chez les patients porteurs du génotype CYP2C9*3*3, et doit être administré à dose réduite chez les porteurs des génotypes CYP2C9*1*3 et CYP2C9*2*3 (voir

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques et CONTRE-INDICATIONS).

Origine ethnique : Les paramètres pharmacocinétiques de la dose unique n'étaient pas différents entre les sujets en bonne santé japonais et blancs, ce qui indique que la pharmacocinétique du siponimod n'est pas influencée par l'origine ethnique.

Insuffisance hépatique : D'après une étude comparant l'administration d'une dose unique de siponimod à 0,25 mg à des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave (n = 8 dans chaque groupe) et à des témoins en bonne santé (n = 16), il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de siponimod chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique, quel qu'en soit le grade. La C_{max} moyenne totale du siponimod a augmenté de 16 % dans le groupe atteint d'insuffisance légère, et baissé d'environ 13 à 16 % dans les groupes atteints d'insuffisance modérée ou grave. L'ASC moyenne totale a augmenté de 5 % et de 15 % en présence d'insuffisance légère et grave, respectivement, tandis qu'elle a baissé d'environ 13 % en présence d'insuffisance modérée. La demi-vie moyenne du siponimod était comparable chez les insuffisants hépatiques et les sujets sains.

La C_{max} et l'ASC du siponimod libre étaient comparables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et les sujets sains, et plus élevées de 15 à 17 % et de 50 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et d'insuffisance hépatique grave, respectivement, que chez les sujets sains.

L'exposition au métabolite principal M3 a augmenté significativement chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux sujets sains. La C_{max} a augmenté de 67 %, de 81 % et de 194 % dans les groupes d'insuffisance légère, modérée et grave, respectivement. Quant à l'ASC du métabolite M3, elle a augmenté respectivement de 95 %, de 159 % et de 455 % dans ces groupes. L'augmentation de l'exposition générale au métabolite M3 ne s'accompagne pas d'une modification notable de l'exposition à la molécule mère. On peut donc croire que l'élimination du métabolite M3, et non sa formation, est altérée par l'insuffisance hépatique. On ignore la pertinence clinique de cette hausse d'exposition au métabolite M3 lors de l'administration prolongée de la dose d'entretien recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : D'après une étude comparant l'administration d'une dose unique de siponimod à 0,25 mg à des sujets atteints d'insuffisance rénale grave (n = 8) et à des témoins en bonne santé (n = 8), il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de siponimod chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. La demi-vie et la C_{max} moyennes du siponimod (total et libre) étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave et les sujets sains. Les ASC du siponimod total et libre n'ont que légèrement augmenté (de 23 à 33 %) par rapport à ce qui était observé chez les 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 modifier la concentration du siponimod total ou libre, et aucun ajustement de la dose ne devrait donc être nécessaire.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conservez au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Gardez ce produit dans son emballage d'origine.

Une fois remis au patient, le produit peut être conservé à la température ambiante (à moins de 25 °C) durant une période ne dépassant pas 3 mois.

MAYZENT doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants.

Tout produit inutilisé ou rebut doit être jeté selon les exigences locales.

11 INSTRUCTIONS DE MANIPULATION SPÉCIALES

Aucune mesure requise.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

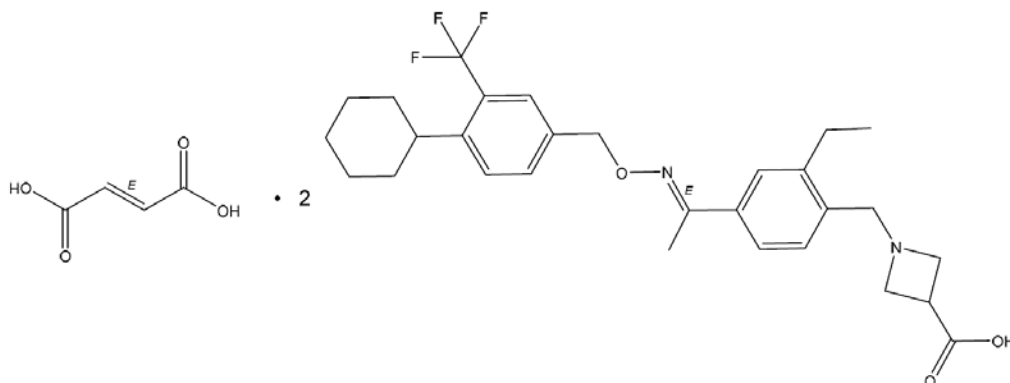
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : siponimod (sous forme de cocristal 2:1 de siponimod et d'acide fumarique)

Nom chimique : 1-[[4-[(1E)-1-[[[4-cyclohexyl-3(trifluorométhyl)phényl]méthoxy]imino]éthyl]-2-éthylphényl]méthyl]-3-acide azétidinecarboxylique (2E)-2-butènedioate (2:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_4H_4O_4 \cdot 2C_{29}H_{35}F_3N_2O_3$
1149,29

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou presque blanche
Solubilité : insoluble dans l'eau
pH : Le pH de la suspension à 0,1 % dans l'eau est de 3,47.

13 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de MAYZENT a été démontrée dans une étude de phase III ayant porté sur l'administration de doses uniques de MAYZENT à 2 mg 1 fois par jour à des patients atteints de SPPS.

13.1 Étude A2304 (EXPAND) dans la SPPS

13.1.1 Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des patients

Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients – Essai clinique sur la SPPS

Numéro de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
Étude A2304 (EXPAND)	Essai multicentrique à double insu, contrôlé par placebo avec répartition aléatoire et groupes parallèles	MAYZENT à 2 mg ou placebo, 1 fois par jour (voie orale) Durée : variable, de < 1 mois à 37 mois	MAYZENT à 2 mg : n = 1105 Placebo : n = 546	48,0 ans (21-61 ans)	Hommes : 39,9 % Femmes : 60,1 %

L'étude A2304 est une étude contrôlée par placebo, de phase III, à double insu, avec répartition aléatoire et fondée sur le nombre d'événements et la durée de suivi, menée auprès de patients atteints de SPPS. Autrement dit, après une phase d'abord récurrente-rémittente, les sujets présentaient des signes confirmés de progression de l'incapacité depuis au moins 6 mois, en l'absence de poussée ou indépendamment des poussées. En outre, ils présentaient des signes confirmés de progression de l'incapacité au cours des deux années qui précédaient l'admission à l'étude, et n'avaient présenté aucun signe de poussée dans les trois mois qui précédaient l'admission à l'étude. Leur score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) était de 3,0 à 6,5 au début de l'étude.

Les patients ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1, puis ils ont reçu soit MAYZENT à 2 mg 1 fois par jour, soit un placebo. La dose a été ajustée sur 6 jours (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique). Des examens ont été effectués lors de la visite de sélection, puis tous les 3 mois, ainsi qu'au moment où une poussée était constatée. Des examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été effectués lors de la visite de sélection, puis tous les 12 mois.

Le paramètre principal de l'étude était le temps écoulé avant une progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois, définie par une augmentation d'au moins 1 point sur l'échelle EDSS, par rapport au score initial (augmentation de 0,5 point chez les patients dont le score initial sur l'échelle EDSS était de 5,5 ou plus), en l'absence de poussées, maintenue pendant 3 mois. Les paramètres secondaires clés étaient le temps écoulé avant la diminution confirmée sur 3 mois d'au moins 20 % de la vitesse de marche chronométrée (T25FW) et la variation du volume des lésions en T2 par rapport au départ. Le paramètre principal et les deux paramètres secondaires clés ont été analysés selon une séquence hiérarchique prédéterminée. D'autres paramètres secondaires, dont le temps écoulé avant une progression de l'incapacité confirmée sur une période de 6 mois, le pourcentage de variation du volume du cerveau et les mesures de l'activité de la maladie inflammatoire (taux de poussées annualisé, lésions visibles à

l'IRM), ont été analysés sans correction pour la multiplicité ni séquence d'analyse hiérarchique.

La durée de l'étude était variable selon les patients (la durée médiane de l'étude était de 21 mois, et les extrêmes étaient de 1 et 37 mois).

Dans le cadre de l'étude, 1651 patients ont fait l'objet d'une répartition aléatoire, puis ils ont reçu soit MAYZENT à 2 mg (N = 1105), soit un placebo (N = 546); 82 % des patients traités par MAYZENT et 78 % des patients ayant reçu le placebo ont terminé l'étude. L'âge moyen (médian) était de 48,0 (49,0) ans, 95 % des patients étaient de race blanche, et 60 % étaient des femmes. La durée médiane de la maladie était de 16,0 ans et le score EDSS médian était de 6,0 au départ (56 % des patients affichaient un score EDSS initial $\geq 6,0$). Environ 36 % des patients avaient fait au moins 1 rechute au cours des 2 années précédant leur admission à l'étude, et 22 % présentaient des lésions rehaussées par le gadolinium (Gd) lors de leur examen d'IRM initial; 78 % des patients avaient déjà été traités pour leur SP. Dans le sous-groupe de patients (N = 516 sous siponimod; N = 263 sous placebo) atteints de maladie active (au moins 1 rechute au cours des 2 années précédant l'admission à l'étude et/ou présence de lésions rehaussées par le Gd en T1 au départ), les caractéristiques initiales (dont le score EDSS médian de 6,0) étaient semblables à celles de la population globale.

13.1.2 Résultats de l'étude

Le temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois (paramètre principal) a été significativement plus long avec MAYZENT comparativement au placebo. Le risque de progression de l'incapacité confirmée sur 3 mois était réduit de 21 % par rapport à ce qui était observé dans le groupe placebo (risque relatif instantané [RRI] de 0,79, $p < 0,0134$); 26 % des patients traités par MAYZENT et 32 % des patients sous placebo ont affiché une progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois (Tableau 9 et Figure 1). Dans le sous-groupe traité par MAYZENT qui affichait des signes et des symptômes de maladie active (au moins 1 rechute au cours des 2 années précédant l'admission à l'étude et/ou présence de lésions rehaussées par le Gd en T1 au départ), le temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois a été significativement plus long, la réduction du risque se chiffrant à 31 % par rapport au placebo (RRI de 0,69, $p = 0,0094$). Chez les patients qui ne présentaient pas de signes ni de symptômes d'activité de la maladie (aucune rechute au cours des 2 années précédant l'admission à l'étude ou absence de lésions rehaussées par le Gd en T1 au départ), MAYZENT n'a pas significativement allongé le temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois. La Figure 2 montre la réduction du risque associée au temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois dans les sous-groupes de patients ayant subi ou non des rechutes au cours des 2 années précédant l'admission à l'étude et présentant ou non des lésions rehaussées par le Gd en T1 au départ, ainsi que dans des sous-groupes définis selon d'autres caractéristiques initiales.

MAYZENT n'a pas significativement retardé le temps écoulé avant la diminution confirmée sur 3 mois d'au moins 20 % de la T25FW (paramètre secondaire clé) comparativement au placebo (RRI de 0,94, $p = 0,4398$). La variation du volume des lésions en T2 par rapport au départ a été significativement moindre sous MAYZENT que sous placebo (valeur nominale de $p < 0,0001$; Tableau 9).

Tableau 9 – Résultats de l'étude A2304

Paramètre d'efficacité	Méthode statistique	Estimation (IC à 95 %)	Valeur de p
Paramètre principal Temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois	Rapport des risques instantanés (1)	0,79 (0,65, 0,95)	0,0134
Paramètres secondaires clés Temps écoulé avant la diminution confirmée sur 3 mois d'au moins 20 % de la T25FW par rapport au départ	Rapport des risques instantanés (1)	0,94 (0,80, 1,10)	0,4398
Changement du volume des lésions en T2 par rapport au départ (mm ³)	Différence entre les traitements (2)	-695 (-877, -513)	< 0,0001*

Toutes les analyses reposent sur l'ensemble d'analyse intégral, qui comprend tous les sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire qui ont pris au moins une dose du médicament à l'étude; les valeurs de p sont bilatérales. Les résultats sont présentés selon l'ordre d'analyse statistique hiérarchique prévu au protocole.

(1) Rapport des risques instantanés (siponimod/placebo); modèle de risques proportionnels de Cox
 (2) Différence entre les traitements = moyenne des variations observées au 12^e et au 24^e mois; modèle à mesures répétées
 * Valeur de p nominale, vu la valeur $\geq 0,05$ obtenue pour le temps écoulé avant la diminution confirmée sur 3 mois d'au moins 20 % de la T25FW par rapport au départ lors de l'analyse hiérarchique

Figure 1 – Patients présentant une progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois d'après les courbes de Kaplan-Meier pour l'EDSS (ensemble d'analyse intégral)

Temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur 3 mois par rapport au placebo (paramètre principal)

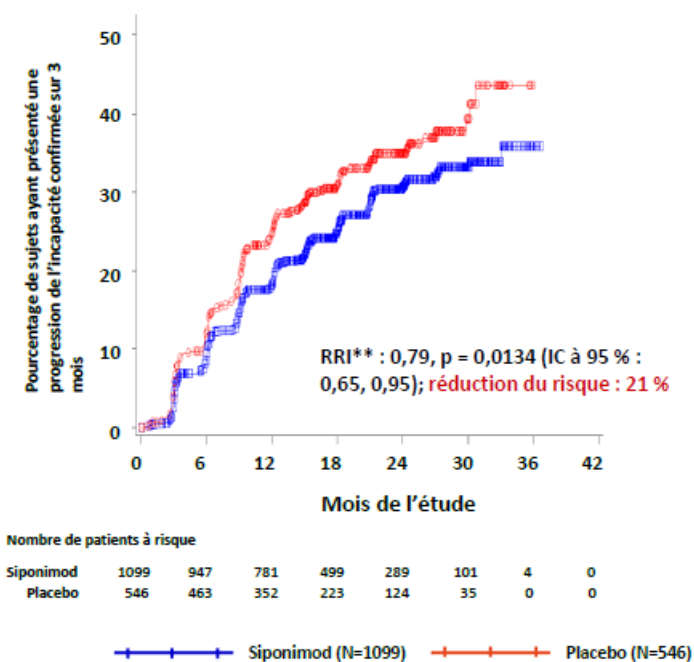
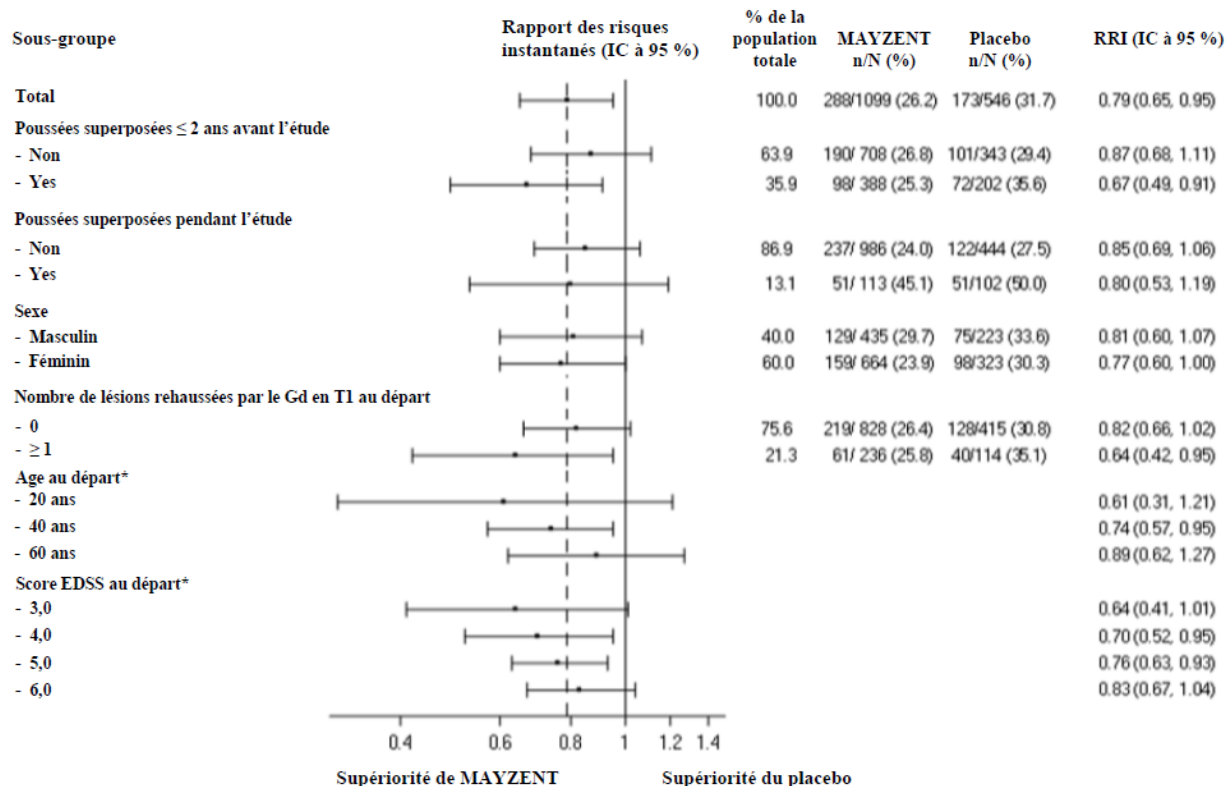


Figure 2 – Temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur 3 mois, par sous-groupe



* Les RRI et les IC à 95 % sont des estimés fondés sur des modèles représentant l'éventail des âges et des scores EDSS initiaux.

On a évalué des paramètres secondaires additionnels, dont le temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur 6 mois, le taux annualisé des poussées, le pourcentage de variation du volume du cerveau et le nombre de nouvelles lésions ou de lésions élargies pondérées en T2. MAYZENT a réduit le risque de progression de l'incapacité confirmée sur 6 mois de 26 % par rapport au placebo (RRI : 0,74; IC à 95 % : 0,60-0,92; valeur de p nominale = 0,0058). Le taux annualisé de poussées (poussées confirmées) a été réduit de 55 % sous MAYZENT comparativement au placebo (rapport de 0,45; IC à 95 % : 0,337-0,587; valeur de p nominale < 0,0001). La différence de pourcentage de variation du volume du cerveau (moyenne des 12^e et 24^e mois) comparativement au placebo était de 0,15 (IC à 95 % : 0,07-0,23; valeur de p nominale = 0,0002). Le taux de réduction relative du nombre moyen de nouvelles lésions ou de lésions élargies pondérées en T2 comparativement au placebo (selon l'ensemble des clichés d'imagerie disponibles) était de 81 % (rapport des taux de 0,19; IC à 95 % : 0,15-0,24; valeur de p nominale < 0,0001).

Dans le sous-groupe de patients dont la maladie était active, le siponimod a significativement retardé le temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur 6 mois – de 37 % – par rapport au placebo (RRI de 0,63; IC à 95 % : 0,47-0,86). Les résultats obtenus dans ce sous-groupe relativement aux autres paramètres secondaires rejoignent ceux observés dans la population globale.

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le siponimod a été évalué dans des études de pharmacologie de l'innocuité et des études de toxicité portant sur l'administration de doses répétées chez la souris, le rat et le macaque de Buffon, dans des études évaluant la génotoxicité, la cancérogénicité, la toxicité pour la reproduction et le développement, la tolérabilité locale, le potentiel photoréactif, l'immunotoxicité et le risque de dépendance et d'emploi abusif, ainsi que dans une évaluation visant à qualifier les impuretés. Aucun risque particulier pour l'humain ne ressort des données précliniques recueillies dans le cadre d'études classiques portant sur la génotoxicité. Les effets indésirables survenus dans les études de base à doses répétées ont été observés chez des animaux dont l'exposition était environ 100 fois supérieure aux expositions cliniques. La seule préoccupation qui ressort des données non cliniques sur l'innocuité concerne le développement embryofœtal (voir Toxicité pour la reproduction, ci-dessous).

Pharmacologie de l'innocuité et toxicité de doses répétées

Les études de pharmacologie de l'innocuité dans l'appareil respiratoire et le SNC chez le rat n'ont révélé que des effets mineurs sur la fonction respiratoire et aucun effet neuropharmacologique indésirable. L'évaluation de la pharmacologie de l'innocuité cardiovasculaire chez le rat, le cobaye et le singe a révélé une réduction passagère de la fréquence cardiaque.

Des études sur la toxicité de doses uniques et répétées administrées par voie orale ont été réalisées chez la souris (pendant une période pouvant atteindre 13 semaines), le rat (pendant une période pouvant atteindre 26 semaines) et le singe (pendant une période pouvant atteindre 52 semaines). Des diminutions du nombre de lymphocytes total liées au siponimod ont été mises en évidence à toutes les doses dans les études de toxicité portant sur l'administration de doses répétées, et ce, chez toutes les espèces. Les effets étaient réversibles ou partiellement réversibles, et conformes au mode d'action pharmacologique du siponimod. Les effets toxiques limitant la dose chez les diverses espèces animales étaient la néphrotoxicité chez la souris, le sous-développement du poids corporel chez le rat et les effets indésirables sur le système nerveux central (baisse de l'activité, tremblements) et l'appareil digestif (sévère diarrhée aqueuse) chez le singe. Selon les observations histopathologiques, les principaux organes cibles de la toxicité chez les rongeurs comprenaient les poumons, le foie, la thyroïde, les reins, l'utérus ou le vagin et, comme prévu, les organes lymphoïdes. Chez le singe, les effets toxiques touchaient surtout le tube digestif, les muscles, la moelle osseuse, la peau et les organes lymphoïdes. Des anomalies ont été décelées dans les poumons (inflammation, fibrose et macrophages alvéolaires) de souris, de rats et de singes, quoique rarement.

Les doses sans effet nocif observé (DSENO) ont été établies à 50 et à 15 mg/kg/jour chez les rats mâles et femelles, respectivement, et à 10 mg/kg/jour chez les singes des deux sexes. L'exposition fondée sur l'ASC correspondait à des multiples de 190 à 342 chez le rat et de 171 à 222 chez le singe (pour des effets systémiques) par rapport à l'exposition chez l'humain à la dose d'entretien de 2 mg/jour.

Le siponimod n'a pas d'effet phototoxique et n'est pas associé à un risque d'emploi abusif ou de dépendance.

Pouvoir carcinogène et génotoxicité

Les tests de génotoxicité in vitro (mutation bactérienne, test du micronoyau et test d'aberration chromosomique avec des lymphocytes humains) et une étude in vivo sur le micronoyau chez le rat n'ont pas révélé d'effet génotoxique du siponimod.

Comme on peut s'y attendre compte tenu de son effet immunomodulateur, le siponimod a entraîné une incidence accrue de lymphome malin chez la souris; la pertinence de cette information chez l'humain est inconnue.

Dans une étude de cancérogénicité chez la souris, une incidence accrue d'hémangiosarcomes et d'hémangiomes a été observée à toutes les doses, chez les animaux des deux sexes. Comme on peut s'y attendre compte tenu de son effet immunomodulateur, le siponimod a entraîné une incidence accrue de lymphome malin chez la souris; la pertinence de cette information chez l'humain est inconnue.

Dans une étude de cancérogénicité chez le rat, les modifications néoplasiques liées au siponimod (adénome/carcinome dérivé des cellules folliculaires) dans la glande thyroïde chez les mâles seulement et les modifications prolifératives non néoplasiques dans la glande thyroïde (mâles seulement) et le foie (animaux des deux sexes) observées sont considérées comme étant attribuables à un effet bien connu spécifique aux rongeurs (« axe foie-thyroïde ») et ayant une pertinence limitée chez l'humain. On a observé une faible fréquence d'hémangiosarcomes utérins chez les femelles exposées au siponimod. Parmi les autres altérations non néoplasiques de l'utérus observées uniquement chez les femelles traitées (à diverses fréquences), mentionnons l'hyperplasie vasculaire, les hémorragies, la dilatation, les ulcérations et l'inflammation. Chez les mâles exposés au siponimod, on a observé une fréquence accrue de dégénérescence des tubules séminifères par rapport aux animaux témoins (à toutes les doses testées). On a noté des cas de fibrose pleurale chez les animaux des deux sexes exposés au siponimod. Comparativement aux animaux témoins, les rats mâles et femelles exposés au siponimod (toutes doses) ont présenté beaucoup plus d'effets indésirables oculaires, jugés secondaires à l'inflammation chronique de la cornée. Dans le cerveau des mâles et des femelles traités, on a constaté une inflammation vasculaire liée au médicament (toutes doses), qui coïncidait avec une forte fréquence de minéralisation du cerveau. Ces observations ont été faites à des doses environ 47 à 437 (mâles) et 15 à 146 (femelles) fois la dose d'entretien chez l'humain (2 mg/jour), d'après la surface corporelle.

Toxicité pour la reproduction

Dans le cadre des études sur le développement embryofœtal qui ont été menées chez le rat et le lapin, des rates et des lapines gravides ont reçu respectivement, par voie orale, des doses de siponimod qui pouvaient atteindre 40 et 5 mg/kg/jour, respectivement, durant l'organogenèse. Une augmentation significative de la mortalité embryofœtale est survenue à des doses ne produisant pas de toxicité maternelle.

Chez le rat, une résorption fœtale et une tératogénicité (malformations squelettiques [fente palatine et clavicules difformes], cardiomégalie et œdème) ont été observées à la dose la plus faible (1 mg/kg/jour). Les DSENO sur la reproduction maternelle et le fœtus n'ont donc pas pu être établies.

Chez le lapin, le siponimod a entraîné une augmentation significative de la mortalité embryofœtale et des variations du squelette à des doses ≥ 1 mg/kg/jour, ainsi que des

avortements et une augmentation des variations viscérales à 5 mg/kg/jour. La DSENO quant à la reproduction maternelle était de 1 mg/kg/jour et la DSENO quant au développement embryofœtal était de 0,1 mg/kg/jour. La DSENO établie quant au développement embryofœtal (0,1 mg/kg/jour) est à peu près équivalente à la dose thérapeutique chez l'humain (2 mg), d'après le poids corporel.

Dans le cadre des études sur le développement prénatal et postnatal qui ont été menées chez le rat, des rates gravides ont reçu, par voie orale, des doses de siponimod qui pouvaient atteindre 0,5 mg/kg/jour durant l'organogenèse et jusqu'au sevrage des petits. Chez les mères de la génération F0, les doses de $\geq 0,15$ mg/kg/jour ont eu de légers effets sur le poids corporel et la consommation de nourriture, et ont entraîné une prolongation de la gestation. Le nombre de rats morts et malformés a augmenté avec toutes les doses testées. Chez les rats de la génération F1, une diminution significative de la survie postnatale a été observée aux doses $\geq 0,15$ mg/kg/jour. Une augmentation des anomalies externes, génito-urinaires, squelettiques et viscérales (dont malocclusions, plagiocéphalie, réduction de la distance anogénitale et présence de tissus abdominaux d'étiologie inconnue) a été notée à partir de la dose la plus faible ($\geq 0,05$ mg/kg/jour). Chez les adultes de la génération F1, la dose la plus forte a entraîné un retard de la maturation sexuelle et une augmentation du nombre de pertes avant l'implantation. Cependant, aucun effet sur l'activité motrice, l'apprentissage et la mémoire n'a été observé à la dose de 0,5 mg/kg/jour.

Fertilité

Dans les études de fertilité réalisées chez des rats mâles et femelles, les animaux ont reçu des doses orales de siponimod allant jusqu'à 200 mg/kg/jour et 1 mg/kg/jour, respectivement, avant l'accouplement et jusqu'à 2 semaines après l'accouplement chez le mâle, et jusqu'au 6^e jour de gestation chez les femelles.

Il n'y a eu aucun effet sur l'accouplement ou les paramètres relatifs au sperme chez le rat mâle, ni sur l'accouplement chez la rate. Vu les limites des études, les effets du siponimod (administré aux mâles ou aux femelles) sur la fréquence des pertes avant l'implantation demeure incertaine. Par conséquent, on ne peut tirer de conclusions quant à l'effet du siponimod sur la fertilité des mâles et des femelles.

Après une administration de longue durée, il n'y a pas eu de modification significative des organes reproducteurs chez le singe. Cependant, de tels changements ont été observés chez des souris, des rats et des lapins mâles et femelles lors d'études portant sur l'administration prolongée du siponimod. Chez les femelles, les altérations comprenaient une fréquence accrue de kystes ovariens non néoplasiques lors de l'étude de carcinogénicité chez la souris; des kystes ovariens chez une lapine dans l'étude sur le développement embryofœtal et chez des rates de la génération F1 dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal; et des cas d'hémangiosarcome, d'hyperplasie vasculaire, d'hémorragie, de dilatation, d'ulcérations et d'inflammation de l'utérus chez des rates lors de l'étude de carcinogénicité. Dans l'étude de carcinogénicité menée chez le rat, la fréquence de dégénérescence des tubules séminifères était plus élevée chez les mâles exposés au siponimod (toutes doses) que chez les animaux témoins.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

P^rMAYZENT^{MC} **Comprimés de siponimod**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant d'entreprendre votre traitement par **MAYZENT^{MC}** et chaque fois que vous renouvelerez votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait au médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **MAYZENT** sont disponibles.

À quoi sert MAYZENT?

MAYZENT sert à traiter les adultes atteints d'une forme de sclérose en plaques (SP) connue sous le nom de *SP progressive secondaire* (SPPS), particulièrement la SPPS active, ce qui signifie que les patients ont encore des poussées ou des signes d'inflammation qui peuvent être observés à l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

MAYZENT est utilisé pour retarder la progression de l'incapacité physique.

Comment MAYZENT agit-il?

Le siponimod, l'ingrédient actif de MAYZENT, se lie à des récepteurs spécifiques à la surface des globules blancs, ce qui les empêche de quitter les ganglions. Ainsi, il fait baisser le nombre de globules blancs qui circulent dans le corps. On ignore le mode d'action exact de MAYZENT, mais ses effets pourraient découler du moins grand nombre de globules blancs qui pénètrent dans le système nerveux central.

Quels sont les ingrédients de MAYZENT?

Ingrédient médicamenteux : siponimod

Ingrédients non médicinaux : béménate de glycérol, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, lactose monohydraté. Enrobage du comprimé : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, gomme xanthique, lécithine de soya, oxyde de fer (rouge et noir pour les comprimés à 0,25 mg; rouge et jaune pour les comprimés à 2 mg), talc.

Sous quelles formes se présente MAYZENT?

MAYZENT est offert en comprimés pelliculés dosés à 0,25 mg ou à 2 mg.

Ne prenez pas MAYZENT si vous :

- êtes allergique :
 - au siponimod;
 - aux arachides;
 - au soya; ou

- à tout autre ingrédient contenu dans MAYZENT (voir **Quels sont les ingrédients de MAYZENT?** ci-dessus).
- êtes porteur du génotype CYP2C9*3*3.
- courez un risque accru d'infection opportuniste, par exemple, si votre système immunitaire est affaibli en raison :
 - d'un traitement qui supprime la fonction immunitaire (traitement anticancéreux, immunosuppresseur ou immunomodulateur, irradiation lymphoïde totale ou greffe de moelle osseuse);
 - d'une maladie (syndrome d'immunodéficience).
- êtes atteint d'une infection bactérienne, fongique ou virale (comme l'hépatite ou la tuberculose). Vous ne devez pas prendre MAYZENT tant que votre infection n'est pas guérie.
- êtes atteint d'un cancer (sauf s'il s'agit d'une forme de cancer de la peau appelée *carcinome basocellulaire*).
- avez présenté, au cours des 6 derniers mois :
 - une crise cardiaque;
 - une crise d'angor instable;
 - un accident vasculaire cérébral (AVC) ou des signes avant-coureurs d'un AVC;
 - une aggravation subite des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque ayant nécessité un traitement, ou avez reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV.
- êtes atteint de certains types de bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré, ou de certains troubles du rythme cardiaque, et que vous n'avez pas de stimulateur cardiaque
- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir.
- êtes apte à concevoir et n'utilisez pas une méthode contraceptive efficace.
- êtes apte à concevoir, et que votre médecin ne vous a pas soumise à un test de grossesse pour confirmer que vous n'étiez pas enceinte avant d'amorcer le traitement, car MAYZENT peut nuire au bébé.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre MAYZENT. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques :
 - battements cardiaques irréguliers ou anormaux;
 - crise cardiaque;
 - grave maladie du cœur;
 - hypertension (haute pression) non maîtrisée;
 - antécédents d'AVC ou d'autres troubles liés aux vaisseaux sanguins du cerveau;
 - risque ou présence de troubles du rythme cardiaque;
 - allongement de l'intervalle QT décelé à l'électrocardiogramme (ECG).
- vous faites de l'apnée du sommeil grave (trouble caractérisé par l'interruption répétitive de la respiration pendant le sommeil) non traitée.
- vous avez des antécédents d'évanouissement.
- vous avez de la difficulté à respirer.

Si vous avez ou avez déjà eu un de ces problèmes de santé, il se peut que votre médecin décide de ne pas vous donner MAYZENT ou vous fasse d'abord consulter un cardiologue.

- vous prenez actuellement des médicaments :
 - pour abaisser votre pression artérielle;

- pour régulariser vos battements cardiaques (médicaments qui allongent l'intervalle QT);
- pour ralentir votre fréquence cardiaque.

Tout dépendant du type de médicament que vous prenez, il se peut que votre médecin décide de ne pas vous donner MAYZENT ou vous fasse d'abord consulter un cardiologue pour qu'il change votre médicament (voir la section **Interactions avec MAYZENT**).

- votre fréquence cardiaque est lente ou si vous avez des antécédents de perte de conscience soudaine (évanouissements). MAYZENT peut ralentir la fréquence cardiaque, surtout au début du traitement (lors des 6 premiers jours). Il peut également rendre les battements de cœur irréguliers. Si votre fréquence cardiaque diminue au début du traitement, vous pourriez éprouver des étourdissements ou de la fatigue.
 - La fréquence cardiaque revient habituellement à la normale au cours des 10 jours suivant le début du traitement.
 - Les battements irréguliers se régularisent généralement en moins d'un jour suivant le début du traitement.
- vous avez une infection. MAYZENT diminue le nombre de globules blancs, ce qui peut augmenter votre risque d'infection grave ou à risque mortel. Ce risque est présent pendant que vous prenez MAYZENT et durant une période pouvant atteindre 1 mois après la fin du traitement. Votre médecin effectuera une formule sanguine complète pour vérifier le nombre de globules blancs dans votre sang avant le début du traitement (à moins qu'une telle analyse n'ait été faite lors des 6 derniers mois), pendant le traitement et après la fin du traitement.
- vous n'avez jamais eu la varicelle ou n'avez pas été vacciné contre le virus varicelle-zona. Votre médecin vérifiera si vous possédez des anticorps contre ce virus; si vous n'en possédez pas, il pourrait vous administrer un vaccin. Le cas échéant, vous amorcerez votre traitement par MAYZENT 1 mois après la fin de la série de vaccination.
- vous n'avez pas été vacciné contre :
 - le virus du papillome humain (VPH). Votre médecin décidera si vous avez besoin de recevoir un vaccin contre le VPH avant de commencer votre traitement. Si vous êtes une femme, votre médecin pourrait aussi recommander un test de dépistage du VPH. Des infections par le VPH, y compris des cas de papillome, de dysplasie, de verrues et de cancer lié au VPH, ont été signalées chez des patients traités par des médicaments semblables à MAYZENT.
 - le virus varicelle-zona. Des cas d'infection herpétique ont été signalés chez des patients traités par des médicaments semblables à MAYZENT.
- vous prévoyez recevoir un vaccin :
 - Vous ne devez pas recevoir de vaccins dits *vaccins vivants atténués* pendant le traitement par MAYZENT, ni pendant les 4 semaines suivant la fin de celui-ci.
 - Quant aux autres types de vaccins, ils peuvent être moins efficaces s'ils sont administrés avec MAYZENT; votre médecin pourrait donc interrompre le traitement par MAYZENT 1 semaine avant la vaccination, puis pendant les 4 semaines suivant celle-ci.
- votre système immunitaire est affaibli (par une maladie ou un traitement qui supprime la fonction immunitaire). Vous pourriez être plus vulnérable aux infections, et toute infection déjà présente risque de s'aggraver. Le nombre de globules blancs est plus faible pendant le traitement par MAYZENT, et durant une période pouvant atteindre 1 mois après celui-ci.
- le fonctionnement de votre foie n'a pas été vérifié au cours des 6 derniers mois.

- vous avez des antécédents de convulsions. MAYZENT peut accroître la fréquence des convulsions.
- vous souffrez de difficultés respiratoires; MAYZENT peut avoir un léger effet sur la fonction pulmonaire.
- vous avez des troubles allergiques :
 - allergie au lactose;
 - trouble héréditaire rare d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose.

Ne prenez pas MAYZENT si l'une de ces situations s'applique à vous.

- vous avez ou avez eu :
 - des troubles de la vue ou d'autres signes d'enflure dans la région responsable de la vision centrale, située au fond de l'œil (une affection appelée *œdème maculaire*);
 - une atteinte de la rétine;
 - une inflammation ou une infection de l'œil (uvéite);
 - le diabète.

La macula est une petite région de la rétine située au fond de l'œil qui vous permet de distinguer clairement les formes, les couleurs et les détails. MAYZENT peut causer l'enflure de la macula, surtout au cours des 3 ou 4 premiers mois du traitement.

Le risque d'œdème maculaire est plus élevé si vous êtes diabétique, si vous avez une inflammation ou une infection de l'œil ou si vous prenez MAYZENT durant une longue période.

Votre médecin pourrait vous demander de passer un examen de l'œil :

- avant de commencer le traitement par MAYZENT;
 - 3 ou 4 mois après le début du traitement;
 - durant le traitement; et
 - dès que vous constatez une modification de votre vision durant le traitement. Par conséquent, informez toujours votre médecin si vous observez des changements dans votre vision.
- vous avez des problèmes de foie. Le traitement par MAYZENT peut avoir des effets sur le fonctionnement du foie. Il est donc très important de contacter **immédiatement** votre médecin si vous ressentez un des effets suivants :
 - coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux;
 - urines foncées;
 - nausées ou vomissements inexplicables;
 - fatigue.

Le médecin pourrait demander une analyse de votre sang afin de vérifier le fonctionnement de votre foie et pourrait arrêter le traitement en cas d'atteinte grave.

Autres mises en garde

Après l'arrêt du traitement :

- L'ingrédient actif de MAYZENT restera dans votre corps jusqu'à 10 jours après l'arrêt du traitement. Pendant ce temps, le nombre de globules blancs présents dans votre organisme pourrait demeurer faible, vous rendant vulnérable aux effets secondaires décrits dans le présent feuillet au cours des 3 ou 4 semaines suivantes.
- Les symptômes de SP peuvent réapparaître ou s'aggraver comparativement à ce qu'ils étaient avant ou durant le traitement. Si vous constatez une aggravation de vos symptômes de SP

après avoir arrêté le traitement par MAYZENT, parlez-en à votre médecin.

Patients prenant des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs : Vous pourriez courir un risque accru de cancer, surtout de cancer de la peau. Des cas de carcinome basocellulaire, de mélanome malin in situ (limité à l'épiderme) et de carcinome épidermoïde ont été signalés chez des patients traités par MAYZENT. Votre médecin examinera votre peau à la recherche de toute anomalie avant d'amorcer le traitement et de façon régulière pendant celui-ci, surtout si vous êtes particulièrement à risque de cancer de la peau. Durant votre traitement :

- inspectez régulièrement votre peau à la recherche de tout changement inhabituel;
- limitez votre exposition au soleil et aux rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs appropriés et en appliquant régulièrement un écran solaire offrant un degré de protection élevé contre les rayons ultraviolets.

Dépression, idées suicidaires et comportement suicidaire : Ces manifestations sont observées chez certains patients atteints de SP. Des idées et un comportement suicidaire ont été signalés chez des patients traités par MAYZENT. Avisez vos proches que vous prenez ce médicament. Si vous, votre aidant ou une autre personne de votre entourage remarquez un changement dans votre humeur, ou si vous songez à vous faire du mal, **consultez immédiatement votre médecin.**

Grossesse : Vous devez éviter de tomber enceinte ou de planifier une grossesse pendant votre traitement par MAYZENT et pendant au moins 10 jours après votre dernière dose. MAYZENT peut nuire à l'enfant à naître. Les patientes aptes à procréer doivent utiliser un moyen contraceptif efficace pendant le traitement par MAYZENT et pendant au moins 10 jours après avoir reçu leur dernière dose. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes contraceptives efficaces.

- Si vous tombez enceinte ou pensez l'être, informez-en **immédiatement** votre médecin. Vous et votre médecin pourrez décider quelle est la meilleure solution pour vous et votre enfant.

Allaitement : Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par MAYZENT. MAYZENT peut passer dans le lait maternel et causer des effets secondaires graves chez votre enfant. Consultez votre médecin avant d'allaiter durant le traitement par MAYZENT.

Épreuves de laboratoire

- **Résultats anormaux aux épreuves visant à évaluer le fonctionnement du foie :** des taux élevés d'une ou de plusieurs enzymes appelées *alanine aminotransférase* (ALT), *gamma glutamyltransférase* (GGT) et *aspartate aminotransférase* (AST) ont été signalés chez des patients atteints de SP traités par MAYZENT.
- **Baisse des résultats aux épreuves de la fonction pulmonaire :** une baisse des résultats aux épreuves de la fonction respiratoire a été signalée chez des patients atteints de SP traités par MAYZENT.

Avisez votre médecin sur-le-champ si vous présentez les affections ou symptômes suivants pendant votre traitement par MAYZENT, car ils peuvent être graves :

- impression que votre SP s'aggrave (p. ex., faiblesse ou altération de la vision) ou symptômes nouveaux ou inhabituels; il pourrait s'agir d'un trouble rare du cerveau causé par une infection appelée **leucoencéphalopathie multifocale progressive** (LEMP).
- fièvre, impression d'avoir la grippe et maux de tête accompagnés d'une raideur de la nuque, d'une sensibilité à la lumière, de nausées et/ou de confusion; il pourrait s'agir d'une **méningite**

cryptococcalle (infection causée par un champignon).

- apparition soudaine de maux de tête intenses, de confusion, de convulsions, de changements de comportement et de troubles de la vue; il pourrait s'agir d'une affection appelée **syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible** (SEPR).

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Interactions avec MAYZENT :

- **Médicaments qui régularisent les battements cardiaques (qui allongent l'intervalle QT)**
 - quinidine
 - procaïnamide
 - amiodarone
 - sotalol

Si vous prenez un de ces médicaments, il se peut que votre médecin décide de ne pas vous prescrire MAYZENT étant donné qu'il peut rendre votre fréquence cardiaque encore plus irrégulière.

- **Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque**
 - bêtabloquants (p. ex., aténolol, propranolol)
 - inhibiteurs calciques (p. ex., vérapamil, diltiazem)
 - cholinomimétiques
 - autres substances pouvant ralentir la fréquence cardiaque (ivabradine ou digoxine)

Votre fréquence cardiaque peut être ralentie au début du traitement par MAYZENT. Votre médecin pourrait décider de vous diriger d'abord vers un cardiologue afin de faire remplacer vos médicaments par d'autres.

Si vous prenez des bêtabloquants, votre médecin vérifiera votre fréquence cardiaque au repos avant de décider si vous pouvez amorcer un traitement par MAYZENT. Lorsque MAYZENT est pris avec un bêtabloquant, le ralentissement de la fréquence cardiaque peut être plus marqué.

- **Médicaments qui suppriment ou modulent la fonction immunitaire, y compris d'autres médicaments contre la SP ou des médicaments employés pour traiter le cancer**
 - interféron bêta
 - acétate de glatiramère
 - natalizumab
 - mitoxantrone
 - fumarate de diméthyle
 - tériflunomide
 - alemtuzumab
 - corticostéroïdes
 - ocrélizumab

MAYZENT ne doit pas être amorcé pendant que vous prenez de tels médicaments, ni lors du passage à un autre traitement de la SP ayant des effets immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Votre médecin pourrait décider de laisser passer plusieurs semaines suivant l'arrêt de l'un ou l'autre de ces médicaments avant d'entreprendre le traitement par MAYZENT, afin de réduire le risque d'effets additifs possibles sur le système immunitaire. En

général, le traitement par MAYZENT peut être entrepris immédiatement après l'arrêt de l'administration d'interféron bêta ou d'acétate de glatiramère.

- **Vaccins** : Si vous devez recevoir un vaccin, commencez par consulter votre médecin. Pour de plus amples renseignements sur les vaccins, consultez la rubrique sur les **effets secondaires** ci-dessus.
- **Médicaments** comme la carbamazépine et la rifampine (**inducteurs puissants de la CYP3A4 ou inducteurs modérés de la CYP2C9**) : ces agents sont déconseillés, car ils peuvent abaisser le taux de MAYZENT dans le sang.
- Médicaments comme le modafinil ou l'éfavirenz (inducteurs modérés de la CYP3A4), **si vous êtes porteur du génotype CYP2C9*1*3 ou *2*3** : ces agents sont déconseillés car ils peuvent abaisser le taux de MAYZENT dans le sang.
- **Médicaments** comme le fluconazole (inhibiteurs modérés de la CYP2C9 ou de la CYP3A4) : ces agents sont déconseillés car ils peuvent augmenter le taux de MAYZENT dans le sang.

Comment prendre MAYZENT :

MAYZENT doit seulement être prescrit par un neurologue expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques, qui est en mesure de discuter avec vous des bienfaits, des risques et de l'utilisation appropriée de MAYZENT.

Avant de commencer le traitement :

Votre médecin :

- confirmera votre génotype pour l'isoenzyme CYP2C9.
 - Si vous êtes porteur du génotype CYP2C9*3*3, vous ne pouvez **pas** prendre MAYZENT.
- demandera un électrocardiogramme (ECG) pour déceler tout trouble cardiaque existant.
- commandera les analyses suivantes :
 - épreuves pour vérifier le fonctionnement de votre foie, à moins qu'elles n'aient été effectuées lors des 6 derniers mois;
 - formule sanguine complète, à moins qu'elle n'ait été faite lors des 6 derniers mois;
 - dépistage d'anticorps contre le virus varicelle-zona;
 - test de grossesse, si vous êtes apte à procréer.
- vérifiera si vous présentez une infection grave.
- notera les médicaments que vous prenez et avez pris.

Votre médecin pourrait également :

- vous faire passer un examen de l'œil, si vous avez ou avez déjà eu une uvéite (inflammation de l'uvée, membrane située dans la couche moyenne de l'œil), le diabète ou des troubles de la rétine.

Présence ou risque de maladie cardiaque :

Si vous êtes atteint ou à risque de certaines maladies cardiaques, vous devrez recevoir votre première dose de MAYZENT à la clinique ou à l'hôpital, où l'on pourra surveiller votre fréquence cardiaque et votre pression artérielle (mesure de la pression et du pouls toutes les heures et surveillance par ECG) pendant au moins 6 heures.

Posologie chez l'adulte :

Jours 1 à 5 (ajustement de la posologie) :

On vous remettra une trousse de départ pour l'amorce du traitement par MAYZENT. La trousse contient 12 comprimés. La dose sera augmentée graduellement sur une période de 5 jours. Suivez les directives qui accompagnent la trousse de départ (et le tableau ci-dessous) pour commencer votre traitement.

Prenez MAYZENT une fois par jour, le **matin**. Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.

Calendrier d'amorce du traitement (trousse de départ) :

Jour	Dose quotidienne	Mode d'emploi	
Jour 1	0,25 mg	Prenez 1 comprimé dosé à 0,25 mg	Trousse de départ
Jour 2	0,25 mg	Prenez 1 comprimé dosé à 0,25 mg	
Jour 3	0,5 mg	Prenez 2 comprimés dosés à 0,25 mg	
Jour 4	0,75 mg	Prenez 3 comprimés dosés à 0,25 mg	
Jour 5	1,25 mg	Prenez 5 comprimés dosés à 0,25 mg	
Jour 6	Commencez à prendre la dose d'entretien prescrite.		

À partir du jour 6 (dose d'entretien) :

Commencez à prendre votre dose d'entretien. Selon les résultats du génotypage, votre médecin vous prescrira une dose de 1 ou de 2 mg.

- Dose de 1 mg : prenez 4 comprimés dosés à 0,25 mg
- Dose de 2 mg : prenez 1 comprimé dosé à 2 mg

Prenez votre dose d'entretien une fois par jour, **à peu près à la même heure chaque jour**. Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.

Continuez de prendre MAYZENT tous les jours, à moins d'indication contraire de votre médecin. Ne cessez pas de le prendre sans en parler d'abord à votre médecin.

IMPORTANT – Dose oubliée :

Si vous sautez une dose durant les 6 premiers jours du traitement :

- Si vous sautez **1 dose** durant les 6 premiers jours du traitement, communiquez **immédiatement** avec votre médecin, avant de prendre la dose suivante. Vous devrez recommencer le traitement au jour 1, à l'aide d'une nouvelle trousse de départ.

Si vous sautez une dose après les 6 premiers jours (à partir du 7^e jour) :

- Si vous oubliez votre dose 1, 2 ou 3 jours d'affilée, prenez-la dès que vous constatez votre oubli, puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si vous oubliez votre dose **4 jours ou plus d'affilée**, communiquez **immédiatement** avec votre médecin. Vous devrez recommencer le traitement à l'aide d'une nouvelle trousse de départ.

Si vous avez des questions au sujet de la durée du traitement par MAYZENT, consultez votre

médecin ou votre pharmacien.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de MAYZENT, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée : voir **Comment prendre MAYZENT** ci-dessus.

Quels sont les effets secondaires possibles de MAYZENT?

En prenant MAYZENT, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui sont énumérés ci-dessous. Si vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles comprennent les suivants :

- Maux de tête
- Étourdissements
- Tremblements involontaires du corps
- Diarrhée
- Nausées
- Douleur aux mains ou aux pieds
- Enflure des mains, des chevilles, des jambes ou des pieds
- Faiblesse, manque d'énergie

Informez votre médecin, pharmacien ou professionnel de la santé si un effet secondaire s'aggrave. En prenant MAYZENT, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui sont énumérés ci-dessus. Si vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Hypertension (haute pression) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou perte de conscience, douleur ou serrement dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleutée des lèvres et de la peau, accélération du pouls ou palpitations		√	
FRÉQUENTS			
Zona (varicelle) : éruption cutanée caractérisée par		√	

l'apparition de petites ampoules remplies de liquide sur une peau rougie			
Nævus mélanocytaire (type de tumeur prenant la forme d'un grain de beauté)		√	
Lymphopénie (faible nombre de lymphocytes, un type de globule blanc) : vulnérabilité aux infections, fièvre, mal de gorge ou ulcères buccaux dus à des infections		√	
Convulsions : perte de conscience accompagnée de tremblements involontaires		√	
Œdème maculaire (inflammation et accumulation de liquide au centre de la rétine) : vision trouble, vision centrale brouillée ou déformée, couleurs ternes		√	
Bloc auriculoventriculaire (battements cardiaques irréguliers)		√	
Bradycardie (battements cardiaques anormalement lents) : étourdissements, fatigue		√	
Difficulté à respirer		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Infections à cryptocoques (un type de champignons), y compris la méningite à cryptocoques : maux de tête accompagnés d'une raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées et/ou confusion		√	
Méningite causée par le virus varicelle-zona : maux de tête, vomissements répétés			√
Accident vasculaire cérébral (AVC), AVC ischémique, accident ischémique transitoire : apparition soudaine des signes ou symptômes suivants : faiblesse ou engourdissement d'un bras, d'une jambe ou du visage, surtout s'ils affectent un seul côté du corps; confusion ou difficulté à parler ou à comprendre; difficulté à marcher, troubles d'équilibre ou			√

de coordination; étourdissements ou mal de tête intense sans cause apparente			
--	--	--	--

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte.
- Conservez au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Le produit peut aussi être gardé à la température ambiante (à moins de 25 °C) durant une période ne dépassant pas 3 mois.
- Conservez dans l'emballage d'origine.
- Tenez hors de la portée et de la vue des enfants.

Consultez votre pharmacien pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Pour en savoir plus sur MAYZENT :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. On peut se procurer ce document sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou le site Web du fabricant (<https://www.novartis.ca>), ou en téléphonant au numéro sans frais 1 800 363-8883.

Ce dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 20 février 2020

Version Novartis : 11 août 2020

MAYZENT est une marque de commerce.