

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA****MAYZENT®****II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Siponimod

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**Forma Farmacéutica:**

Comprimido

Formulación:

Cada comprimido contiene:

Hemifumarato de Siponimod equivalente a	0.25 mg	2 mg (de Siponimod)
Excipiente cbp	1 comprimido	1 comprimido

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

MAYZENT® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**Absorción**

El tiempo transcurrido ($T_{\text{máx}}$) para alcanzar la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) posterior a la administración oral múltiple de siponimod fue de cerca de 4 horas (rango: 2 a 12 horas). La absorción del siponimod es elevada ($\geq 70\%$, según la cantidad de radioactividad eliminada en la orina y la cantidad de metabolitos en las heces extrapoladas al infinito). Su biodisponibilidad oral absoluta es de 84% aproximadamente. Con la administración de 2 mg de siponimod una vez al día durante 10 días se observó una $C_{\text{máx}}$ media de 30.4 ng/mL y un área bajo la curva (ABC_T) media de 558 h*ng/mL el día 10. El estado de equilibrio se alcanzó después de aproximadamente 6 días de administración de siponimod una vez al día.

Efecto de los alimentos

La ingestión de alimentos no afectó la exposición sistémica del siponimod ($C_{\text{máx}}$ y ABC). Por lo tanto, **MAYZENT®** puede administrarse independientemente de los alimentos (ver sección: DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Distribución

El siponimod se distribuye a los tejidos del organismo con un volumen medio de distribución moderado de 124 L. La fracción de siponimod detectada en el plasma es del 68% en los humanos. Los estudios en animales muestran que el siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La unión del

siponimod a las proteínas (plasmáticas) es > 99.9% en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Biotransformación y metabolismo

El siponimod se metaboliza ampliamente, principalmente a través de la CYP2C9 (79.3%) y en menor grado mediante la CYP3A4 (18.5%).

No se espera que la actividad farmacológica de los metabolitos principales M3 y M17 contribuya al efecto clínico ni a la toxicidad del siponimod en humanos.

Eliminación

Se estimó una depuración sistémica aparente (CL/F) de 3.11 L/h en pacientes con esclerosis múltiple. La vida media de eliminación aparente es de aproximadamente 30 horas.

Siponimod se elimina de la circulación sistémica principalmente debido al metabolismo y posteriormente a la eliminación biliar/ fecal ulterior. No se ha detectado siponimod inalterado en la orina.

Linealidad o no linealidad

La concentración de siponimod aumenta de manera proporcional a la dosis aparente después de administrar dosis múltiples de 0.3 a 20 mg de siponimod una vez al día.

Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan después de aproximadamente 6 días posterior a una administración diaria y los niveles en estado estacionario son aproximadamente el doble o el triple de la concentración alcanzada posterior a la dosis inicial. Se utiliza un régimen de ajuste ascendente a la dosis para alcanzar gradualmente la dosis terapéutica clínica de 2 mg de siponimod posterior a los 6 días, y se requieren 4 días adicionales de administración para alcanzar las concentraciones plasmáticas en estado estacionario.

Evaluación *in vitro* e *in vivo* del potencial de interacción farmacológica

El siponimod (y sus metabolitos M3 y M17) como agente causante de interacción

Las pruebas *in vitro* indicaron que el siponimod y sus metabolitos sistémicos principales M3 y M17 carecen de potencial de interacción farmacológica de relevancia clínica con el conjunto de enzimas del citocromo P450 y los transportadores investigados, y no requieren investigación clínica.

El siponimod como objeto de interacción

El CYP2C9 es polimórfico y el genotipo influye en las contribuciones parciales de las dos vías metabólicas oxidativas a la eliminación global. Un modelo farmacocinético fisiológico indica que existe una inhibición o una inducción diferencial de las vías del CYP3A4 según el genotipo de CYP2C9. Con la disminución de la actividad metabólica del CYP2C9 en los genotipos respectivos se prevé un mayor efecto de los inductores de la CYP3A4 sobre la exposición al siponimod.

Administración concomitante de siponimod con inhibidores del CYP2C9 y el CYP3A4

La administración concomitante con fluconazol (inhibidor moderado del CYP2C9 y el CYP3A4) en dosis diarias de 200 mg en el estado estacionario con una dosis única de 4 mg de siponimod en voluntarios sanos con genotipo CYP2C9*1*1 condujo a un aumento al doble en el ABC del siponimod. La vida media terminal promedio del siponimod aumentó en un 50%.

Administración concomitante de siponimod con inductores del CYP2C9 y el CYP3A4

Los estudios clínicos de interacción farmacológica y la evaluación *in silico* de la capacidad de interacción farmacológica revelaron que los inductores potentes del CYP3A4 y moderados del CYP2C9 (p. ej.: carbamazepina) y los inductores moderados del CYP3A4 (p. ej.: modafinilo) redujeron significativamente el ABC del siponimod, hasta un 76% y hasta un 51%, respectivamente. La coadministración de 2 mg de siponimod al día en presencia de dosis diarias de 600 mg de rifampicina (un inductor potente del CYP3A4 y moderado del CYP2C9) redujo el $ABC_{T,eq}$ y la $C_{máx,eq}$ del siponimod en un 57% y un 45%, respectivamente, en los sujetos con genotipo CYP2C9*1*1.

Género

El género no afecta la farmacocinética del siponimod.

Raza / Origen étnico

Los parámetros farmacocinéticos de dosis única fueron similares en los sujetos sanos caucásicos y en los sujetos sanos japoneses, lo que indica que la farmacocinética del siponimod no presenta sensibilidad étnica.

Farmacogenómica

El genotipo de CYP2C9 tiene un impacto significativo en el metabolismo del siponimod. Posterior a la administración de una dosis única de 0.25 mg de siponimod, el $ABC_{0-\infty}$ y el $ABC_{0-últ.}$ aumentaron al doble o al cuádruple en los sujetos con genotipo CYP2C9*2*3 y CYP2C9*3*3, respectivamente, mientras que la $C_{máx}$ solo aumentó en un 21% o un 16%, respectivamente, en comparación con los metabolizadores rápidos (CYP2C9*1*1). La vida media promedio se prolongó en los portadores de los genotipos CYP2C9*2*3 y CYP2C9*3*3 (de 51 y 126 h, respectivamente).

Se estimó que la depuración sistémica aparente (CL/F) fue aproximadamente de 3.11 L/h en los pacientes con EMSP metabolizadores rápidos de CYP2C9 (CYP2C9*1*1 y CYP2C9*1*2) posterior a la administración de dosis múltiples de siponimod por vía oral. La CL/F es de 2.5, 1.9, 1.6 y 0.9 L/h en los sujetos con genotipo CYP2C9*2*2, CYP2C9*1*3, CYP2C9*2*3 o CYP2C9*3*3, respectivamente. El aumento resultante en el ABC del siponimod fue del 25%, 61%, 91% y 285% en los sujetos con genotipo CYP2C9*2*2, CYP2C9*1*3, CYP2C9*2*3 o CYP2C9*3*3, respectivamente, en comparación con los del genotipo CYP2C9*1*1. Dado que la depuración aparente estimada en los sujetos con genotipo CYP2C9*1*2 era similar a la de los sujetos con genotipo CYP2C9*1*1, se prevé una exposición al siponimod semejante para ambos genotipos.

Grupo farmacoterapéutico, código ATC

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresor selectivo.

Código ATC: L04AA42.

Mecanismo de acción

Siponimod es un modulador del receptor de la esfingosina- 1- fosfato (S1P). Siponimod se une selectivamente a dos de los cinco receptores de la S1P acoplados a la proteína G (GPCR), a saber, S1P1 y S1P5. Al actuar como antagonista funcional en los receptores de la S1P1 de los linfocitos, siponimod previene la salida de los ganglios linfáticos. Ello reduce la recirculación de los linfocitos T en el sistema nervioso central (SNC) para limitar la inflamación central. Siponimod no actúa en los linfocitos T efectores de memoria de los tejidos periféricos o de la sangre ni altera la activación de los linfocitos.

Siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

En estudios en animales se han demostrado efectos directos del siponimod en las células nerviosas, a través del S1P1 en los astrocitos y del S1P5 en los oligodendrocitos. En un modelo de encefalomielitis autoinmunitaria experimental en ratón también se comprobó un efecto neuroprotector directo del siponimod administrado directamente en el SNC (por infusión intra cerebro-ventricular), el cuál fue independiente de los efectos en los linfocitos.

Farmacodinamia**Sistema Inmunitario**

MAYZENT® induce una reducción dependiente de la dosis en la cifra de linfocitos de sangre periférica en las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Con la administración diaria continua, la cifra de linfocitos de sangre periférica sigue disminuyendo y alcanza un valor mediano mínimo (IC del 90%) de aproximadamente 0.560 linfocitos/nL (0.271-1.08) en un paciente con genotipo CYP2C9*1*1 o CYP2C9*1*2 o pacientes con EMSP no japoneses, que equivale del 20% al 30% del valor inicial. La linfopenia persiste con la administración diaria crónica.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la interrupción del tratamiento. Después de suspender el tratamiento con **MAYZENT®** es posible que persista un efecto residual de disminución de las cifras de linfocitos periféricos debido al tratamiento durante las 3 o 4 semanas posteriores a la administración de la última dosis.

Electrofisiología cardíaca**Frecuencia y ritmo cardíacos**

MAYZENT® reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento (ver sección: REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). El descenso máximo de la frecuencia cardíaca se observa en las primeras 6 horas posterior a la administración de la dosis. El tratamiento con siponimod no afecta las respuestas neurovegetativas del corazón, como la variación diurna de la frecuencia cardíaca y la respuesta al ejercicio físico.

Se observó una reducción transitoria y dependiente de la dosis en la frecuencia cardíaca, que alcanzó un valor estable (meseta) con dosis ≥ 5 mg, durante la fase de administración inicial de **MAYZENT®**, y se

detectaron eventos bradiarrítmicos (bloqueos aurículo ventriculares –AV- y pausas sinusales) con mayor incidencia durante el tratamiento con **MAYZENT®** en comparación con el placebo.

No se observaron bloqueos AV de segundo grado de tipo Mobitz II o superior. La mayoría de los bloqueos AV y de las pausas sinusales ocurrieron con dosis superiores a la dosis terapéutica de 2 mg y con una incidencia considerablemente mayor en ausencia del ajuste inicial que con dicho ajuste.

La atropina o la isoprenalina pueden revertir la disminución de la frecuencia cardíaca inducida por **MAYZENT®**.

Capacidad de prolongación del intervalo QT

Los efectos de las dosis terapéuticas (2 mg) o supraterapéuticas (10 mg) de siponimod en la repolarización cardíaca se investigaron en un estudio minucioso del intervalo QT. Los resultados no han revelado que exista potencial arritmógeno relacionado con la prolongación del QT con siponimod. El siponimod aumentó el $\Delta\Delta QTcF$ medio (cambio medio en el intervalo QTcF con respecto al inicio corregido por el placebo) en más de 5 ms con un efecto medio máximo de 7.8 ms (2 mg) y 7.2 ms (10 mg), respectivamente, 3 horas después de la administración. El límite superior del IC unilateral del 95% para el $\Delta\Delta QTcF$ permaneció por debajo de los 10 ms en todos los tiempos analizados. Un análisis cualitativo no reveló valores de QTc surgidos durante el tratamiento superiores a 480 ms, ni aumentos del QTc de más de 60 ms con respecto al inicio, ni tampoco algún valor de QT o QTc que superase los 500 ms.

Función pulmonar

El tratamiento con **MAYZENT®** en dosis únicas o múltiples durante 28 días no se asocia a un aumento clínicamente significativo en la resistencia de las vías respiratorias al paso del aire, medida a través del volumen expiratorio forzado (FEV1, por sus siglas del inglés forced expiratory volume in 1 second) y del flujo expiratorio máximo entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada (FEM25-75). El FEV1 mostraba una ligera tendencia a disminuir con dosis únicas supraterapéuticas (>10 mg). La administración de dosis múltiples de **MAYZENT®** se asoció a cambios leves o moderados en el FEV1 y el FEM25-75 % que no dependían de la dosis ni del momento del día, ni se asociaban tampoco a signos clínicos de aumento de la resistencia en las vías respiratorias.

El tratamiento concomitante con **MAYZENT®** y propranolol produjo una disminución mínima del FEV1 en comparación con el propranolol solo. Los cambios con cada fármaco por separado o con la combinación de ambos permanecieron dentro de la variabilidad fisiológica del FEV1 y no fueron clínicamente significativos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de **MAYZENT®** se comprobó en un estudio de fase III en el que se analizaron dosis diarias de 2 mg de **MAYZENT®** en pacientes con EMSP.

Estudio A2304 (EXPAND)

El estudio A2304 fue un estudio clínico de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, de duración variable en función de los eventos y de la duración del seguimiento en pacientes

con EMSP con indicios comprobados de progresión en los 2 últimos años (en ausencia o independiente de recaídas, sin evidencia de recaída en los 3 meses previos a su inscripción en el estudio y con puntuación de entre 3.0 a 6.5 en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, Expanded Disability Status Scale, por sus siglas en inglés) a su ingreso en el estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir 2 mg de **MAYZENT®** una vez al día o placebo. Se realizaron evaluaciones el día de la selección, cada 3 meses y en el momento de las recaídas. Se efectuaron evaluaciones por IRM el día de la selección y cada 12 meses.

El criterio de valoración principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses (PDC-3) determinada como un incremento de al menos 1 punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de medio punto [0.5] en los pacientes con EDSS inicial de 5.5 o mayor) sostenido durante 3 meses. Los criterios de valoración secundarios claves fueron el tiempo transcurrido hasta el deterioro de al menos el 20% con respecto al inicio en la prueba de la caminata cronometrada de 25 pies (T25FW, timed 25-foot walk test) confirmado durante 3 meses y el cambio con respecto al inicio en el número de lesiones en T2. Otros criterios secundarios fueron el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 6 meses (PDC-6), la variación porcentual del volumen encefálico y las medidas de actividad inflamatoria de la esclerosis múltiple (tasa anualizada de recidivas, lesiones en la RM). El cambio en la velocidad de procesamiento cognitivo según la puntuación verbal en la prueba de símbolos y dígitos (SDMT, por sus siglas del inglés Symbol Digit Modality Test) fue un criterio exploratorio.

El estudio tuvo una duración variable según el paciente en cuestión (su duración mediana fue de 18 meses, rango: 11 a 37 meses).

Participaron en el estudio 1651 pacientes asignados aleatoriamente al grupo de 2 mg de **MAYZENT®** (N = 1105) o del placebo (N = 546) y lo completaron el 82% de los pacientes tratados con **MAYZENT®** y el 78% de los que recibieron el placebo. La edad mediana era de 49.0 años, la mediana de la duración de la enfermedad fue de 16.0 años y la puntuación mediana en la EDSS fue de 6.0 al inicio del estudio; el 63.9% de los pacientes no tuvieron recaídas en los 2 años previos a su ingreso en el estudio y el 78% no presentaron lesiones que aumentaron con gadolinio (Gd) en la IRM al inicio; el 78.3% de los pacientes habían recibido un tratamiento previo contra la esclerosis múltiple.

El tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses (criterio principal) se alargó considerablemente con **MAYZENT®** con una reducción del riesgo del 21.2% en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos (HR): 0.79; $p < 0.0134$).

Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 1 y la Figura 1.

Tabla 1. Resumen de los resultados según los criterios de eficacia.

Parámetro de eficacia	Estadística	Valor estimado (IC del 95%)	Valor de p
Clínico			
Tiempo transcurrido hasta la PDC-3 (criterio de valoración principal)	HR (1)	0.79 (0.65; 0.95)	0.0134
Tiempo transcurrido hasta la PDC-6	HR (1)	0.74 (0.60; 0.92)	0.0058

Parámetro de eficacia	Estadística	Valor estimado (IC del 95%)	Valor de <i>p</i>
Tasa anual de recaídas (TAR), recaídas confirmadas	Cociente de TAR (3)	0.45 (0.34; 0.59)	<0.0001
Cambio en la SDMT con respecto al inicio	Diferencia entre tratamientos (4)	1.38 (0.58; 2.18)	0.0007
IRM			
Cambio en el número de lesiones en T2 (mm ³) con respecto al inicio	Diferencia entre tratamientos (2)	-695 (-877; -513)	<0.0001
Variación porcentual del volumen encefálico con respecto al inicio	Diferencia entre tratamientos (2)	0.15 (0.07; 0.23)	0.0002
Número de lesiones potenciadas en T1 potenciadas con Gd	Razón de tasas (5)	0.14 (0.10; 0.19)	<0.0001
Número de lesiones en T2 nuevas o aumentadas	Razón de tasas (6)	0.19 (0.16; 0.24)	<0.0001

Todos los análisis se realizaron en la población completa de análisis (PCA), que incluye a todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación de estudio. Los valores de *p* son bilaterales.

(1) HR (siponimod/placebo), modelo de riesgos proporcionales de Cox.

(2) Diferencia entre tratamientos en el promedio de la variación media al cabo de 12 y 24 meses, modelo de medidas repetidas.

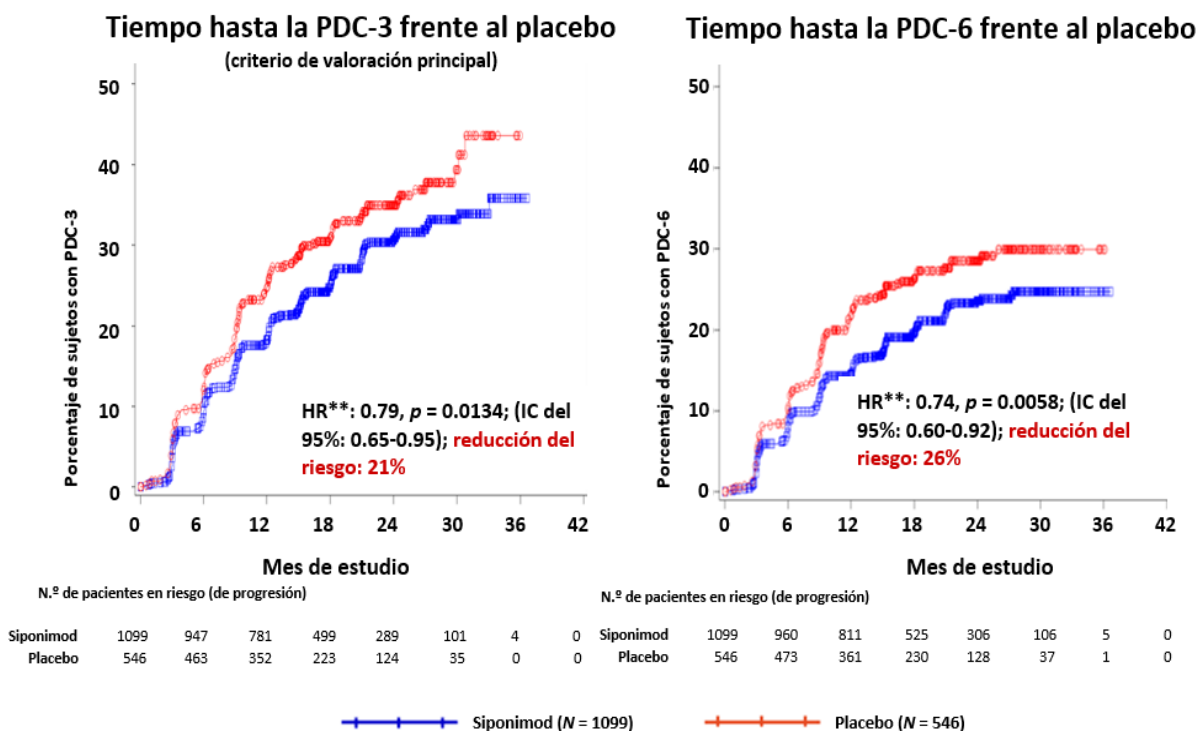
(3) Cociente de TAR (siponimod/placebo), modelo binomial negativo.

(4) Diferencia entre tratamientos en el promedio de todas las visitas, modelo de medidas repetidas.

(5) Razón de tasas (siponimod/placebo) hasta el mes 24 inclusive, modelo binomial negativo.

(6) Razón de tasas (siponimod/placebo) por RM, promedio de los meses 12 y 24, modelo binomial negativo.

Figura 1. Pacientes con PDC-3 o PDC-6 según la EDSS- curvas de Kaplan-Meier (PCA)



Los resultados del estudio revelaron una reducción sistemática del riesgo en el tiempo transcurrido hasta la PDC-3 con **MAYZENT®** en comparación con el placebo en los subgrupos definidos en función del género, la edad, el uso de un tratamiento previo contra la esclerosis múltiple, la actividad de recaídas antes del estudio, la actividad de la enfermedad según la IRM al inicio y el grado de discapacidad al inicio.

VI. CONTRAINDICACIONES

MAYZENT® no debe administrarse a pacientes con genotipo CYP2C9*3*3 (ver farmacogenómica en PRECAUCIONES GENERALES)

MAYZENT® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al siponimod o alguno de los excipientes.

Pacientes que en los últimos 6 meses presentaron infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada (que precisa hospitalización) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV de la New York Heart Association.

Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado, o síndrome de disfunción sinusal, si no llevan un marcapasos (Ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Infecciones

Un efecto farmacodinámico fundamental de **MAYZENT®** es la reducción, dependiente de la dosis, del recuento de linfocitos en sangre periférica del 20% al 30% de los valores iniciales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos (ver sección: FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Los efectos de **MAYZENT®** sobre el sistema inmunitario pueden aumentar el riesgo de infecciones (ver sección: FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Antes de iniciar el tratamiento con **MAYZENT®** se debe disponer de biometría hemática completa reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o posterior a la suspensión del tratamiento previo).

En los pacientes con infección activa grave se debe retrasar el inicio del tratamiento con **MAYZENT®** hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas posterior a la suspensión de **MAYZENT®**, es necesario continuar vigilando la infección durante todo ese período (ver a continuación: Suspensión del tratamiento con **MAYZENT®**).

Los pacientes que están en tratamiento con **MAYZENT®** deben recibir instrucciones para informar los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante el tratamiento. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con **MAYZENT®** si el paciente contrae una infección grave.

En la parte de extensión del estudio 2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica (MC) con **MAYZENT®**. Se han descrito casos de MC con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Los médicos deben estar atentos a la posible aparición de signos o síntomas clínicos de MC. Los

pacientes que presenten tales signos y síntomas deberán someterse a una evaluación diagnóstica inmediata. Debe suspenderse el tratamiento con **MAYZENT®** hasta descartar la MC. En caso de diagnóstico de MC, se debe iniciar el tratamiento pertinente.

No se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con **MAYZENT®** durante el programa de desarrollo, sin embargo, si se han notificado casos de LMP con otro modulador del receptor de la S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o los hallazgos de la IRM que puedan indicar una LMP. Si se sospecha que el paciente padece LMP, el tratamiento con **MAYZENT®** debe suspenderse hasta que se haya descartado la posibilidad de padecer LMP.

Se han notificado casos de infección viral por herpes (incluido un caso de reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster [VZV] que produjo meningitis) durante el programa de desarrollo de **MAYZENT®**. Antes de comenzar el tratamiento con **MAYZENT®** es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o pacientes que no tienen la documentación del ciclo completo de vacunación contra dicho virus (ver en esta sección: Vacunas).

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluidos los corticoesteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia (ver sección: INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con **MAYZENT®** se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes con anticuerpos negativos a la vacuna contra la varicela, posterior a ello, se debe postergar el inicio del tratamiento con **MAYZENT®** un mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto. (ver sección: REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos

Se debe de evitar el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con **MAYZENT®** y durante 4 semanas después de haber suspendido el tratamiento. (ver sección: INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos

Las vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con **MAYZENT®**. La decisión de continuar o interrumpir el tratamiento con **MAYZENT®** debe basarse en la evaluación de la relación beneficio-riesgo de cada paciente (ver sección: INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Edema macular

En el estudio clínico de fase III se notificaron casos de edema macular (ver sección: REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS), con o sin síntomas visuales, se informó con mayor frecuencia con siponimod (1.8%) que con placebo (0.2%). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 a 4 meses de tratamiento. Por lo tanto, se recomienda una exploración oftalmológica de 3 a 4 meses después del

inicio del tratamiento. También se han registrado casos de edema macular en el tratamiento a largo plazo, los pacientes deben informar las alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento con **MAYZENT®** y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis y retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. Se recomienda que los pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se sometan a una exploración oftalmológica antes de iniciar el tratamiento con **MAYZENT®**, así como exploraciones periódicas durante el tratamiento.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con **MAYZENT®** en pacientes con edema macular. Antes de decidir si se debe suspender, o no, la terapia con **MAYZENT®** es necesario considerar los posibles riesgos- beneficios para el paciente.

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con **MAYZENT®** produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca (ver sección: FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA) se aplica un régimen de ajuste ascendente de la dosis de mantenimiento de **MAYZENT®** en el día 6 al inicio del tratamiento. (ver sección: DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Posterior a la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1. Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6. La mayor disminución diaria posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media por hora absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (lpm). Los descensos posteriores a la dosis en los siguientes días son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los niveles del placebo en un plazo de 10 días posteriores al inicio del tratamiento.

Raramente se observaron frecuencias cardíacas inferiores a 40 lpm. Los pacientes que experimentaron bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención (ver sección: REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con **MAYZENT®** se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos aurículo-ventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG]). Al inicio del tratamiento con **MAYZENT®** se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1.7% de los pacientes de los

estudios clínicos. Las alteraciones de la conducción fueron normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la suspensión del tratamiento con **MAYZENT®**.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con **MAYZENT®** con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado (ver sección: DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Como medida de precaución, los pacientes con:

- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 lpm.),
- bloqueo AV de primer o de segundo grado [de tipo Mobitz I]
- o con antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, si no está contraindicado,

deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de **MAYZENT®** por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. Se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc ≥ 500 ms deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan. Si se precisa tratamiento farmacológico, la observación continuará hasta el día siguiente y, después de la segunda dosis, se repetirá el período de observación de 6 horas.

Debido al riesgo de arritmias graves, **MAYZENT®** no debe utilizarse en pacientes con bloqueo sinoauricular.

MAYZENT® no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño grave no tratada, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se considera la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento a fin de elegir la estrategia de vigilancia más adecuada.

El uso de **MAYZENT®** en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general del riesgo-beneficio. Si se considera la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento a fin de elegir la estrategia de vigilancia más adecuada.

Un estudio minucioso del intervalo QT no demostró efectos significativos directos de prolongación del intervalo QT por parte de **MAYZENT®**, ni este medicamento se ha asociado con un potencial arritmógeno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con **MAYZENT®** puede provocar una disminución de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. **MAYZENT®** no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTc >500 ms) o que fueron tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT. Si se considerará la posibilidad de administrar **MAYZENT®** en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que son tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmógenas

conocidas, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento a fin de elegir la estrategia de vigilancia más adecuada durante el inicio del tratamiento.

MAYZENT® no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase I a (p. ej.: quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej.: amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases I a y III se han asociado a taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con **MAYZENT®** produce una disminución de la frecuencia cardíaca, **MAYZENT®** no debe usarse concomitantemente con dichos medicamentos durante el inicio del tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de **MAYZENT®** en pacientes tratados simultáneamente con bloqueadores de los canales de calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej.: ivabradina o digoxina). El uso concomitante de estas sustancias durante el inicio del tratamiento con **MAYZENT®** puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con **MAYZENT®** no debe iniciarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Si se piensa en la posibilidad de administrar **MAYZENT®** con dichas sustancias durante la fase inicial de tratamiento con **MAYZENT®**, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a iniciar una vigilancia adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando se agrega **MAYZENT®** al tratamiento con betabloqueadores. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueadores, se debe considerar la frecuencia cardíaca en reposo antes de iniciar el tratamiento con **MAYZENT®**. Si la frecuencia cardíaca en reposo es >50 lpm con el tratamiento betabloqueador crónico, se puede iniciar el tratamiento con **MAYZENT®**. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es ≤ 50 lpm, el tratamiento betabloqueador debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea >50 lpm. Entonces se puede iniciar el tratamiento con **MAYZENT®** y el tratamiento con betabloqueadores puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de **MAYZENT®** de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y la reanudación del tratamiento posterior a su interrupción

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la vigilancia del tratamiento (ver en esta misma sección: *Recomendaciones para el inicio de tratamiento* y la sección: DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Función hepática

Antes de iniciar el tratamiento con **MAYZENT®** se debe disponer de los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio A2304, se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5.6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de **MAYZENT®** y en el 1.5% de los

pacientes que recibieron el placebo (ver sección: REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). En los estudios clínicos se interrumpió la administración de **MAYZENT®** cuando la elevación excedía un aumento del triple y cuando el paciente mostró síntomas de insuficiencia hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de insuficiencia hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia y/o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con **MAYZENT®**.

Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (PFH) durante el tratamiento con **MAYZENT®**, se debe tener cuidado a la hora de utilizar **MAYZENT®** en pacientes con antecedentes de hepatopatías graves.

Neoplasias cutáneas

En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma basocelular (CBC) fue del 1.1% en los pacientes tratados con **MAYZENT®** y del 1.3% en los que recibieron placebo. En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma de células escamosas (CCE) fue la misma en los pacientes tratados con **MAYZENT®** y en los que recibieron placebo (0.2%). No obstante, se han notificado casos adicionales de CBC y CCE en pacientes tratados con **MAYZENT®** cuando la exposición fue mayor (ver sección: REACCIONES ADVERSAS Y SECUNDARIAS). También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, en pacientes tratados con **MAYZENT®** y en pacientes que recibieron otro modulador de la S1P.

Se recomienda examinar periódicamente la piel de todos los pacientes, en especial de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel o con lesiones cutáneas sospechosas. Se debe advertir a los pacientes tratados con **MAYZENT®** que eviten la exposición a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir simultáneamente fototerapia con radiación UV-B ni fotoquimioterapia PUVA (fotoquimioterapia con psoralenos y rayos ultravioletas A).

Efecto sobre la tensión arterial

En el estudio A2304 de pacientes con EMSP se comunicaron con mayor frecuencia casos de hipertensión en los pacientes tratados con siponimod (12.6%) que en los que recibieron placebo (9.0%) (ver sección: REACCIONES ADVERSAS Y SECUNDARIAS). Los pacientes tratados con **MAYZENT®** presentaron un aumento medio de aproximadamente 3 mmHg de la presión sistólica y de 1.2 mmHg de la presión diastólica en comparación con el placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La presión arterial se controlará y tratará adecuadamente durante el tratamiento con **MAYZENT®**.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han notificado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de **MAYZENT®**. No obstante, si un paciente en tratamiento con **MAYZENT®** presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro

visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

Tratamiento previo con medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el mecanismo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en la información del producto, no se recomienda iniciar el tratamiento con **MAYZENT®** después del alemtuzumab a menos que los beneficios del tratamiento con **MAYZENT®** justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica

Antes de iniciar el tratamiento con **MAYZENT®** es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9.

Suspensión del tratamiento

Rara vez se ha observado exacerbación grave de la enfermedad, incluidos rebotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la S1P. Se tendrá en cuenta la posibilidad de que ocurra dicha exacerbación grave después de la suspensión del tratamiento con **MAYZENT®**.

Los pacientes deben permanecer en observación por si presentan signos de agravamiento de la discapacidad tras suspender la administración de **MAYZENT®** y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de la suspensión del tratamiento con **MAYZENT®**, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. Iniciar otras terapias durante este período causará una exposición concomitante al siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la suspensión del tratamiento. Sin embargo, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir de hasta 3 a 4 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución de 3 a 4 semanas después de la última dosis.

Pacientes geriátricos (de 65 años o mayores)

Los resultados de un análisis farmacocinético poblacional indicaron que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, hasta la fecha, la experiencia clínica adquirida en pacientes mayores de 65 años es limitada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de siponimod en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La vida media promedio y la $C_{\text{máx}}$ media del siponimod (total y libre) fueron semejantes entre los sujetos con insuficiencia renal grave y los sujetos sanos. El ABC del siponimod (total y libre) aumentaron levemente (de 23% a 33%) en comparación con los sujetos sanos. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal terminal ni de la hemodiálisis en la farmacocinética del siponimod. Dado el elevado porcentaje de unión del siponimod a las proteínas plasmáticas (>99.9%) no se espera que la hemodiálisis altere la concentración de siponimod total o libre, y por ese motivo no se prevén ajustes de la dosis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de siponimod en los pacientes con insuficiencia hepática. Cuando se estudió la dosis única de 0.25 mg, el ABC del siponimod libre en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave resultó ser un 15% o 50% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. La vida media promedio del siponimod permaneció inalterada en los pacientes con insuficiencia hepática.

Uso en pacientes con asma

En el ensayo clínico de fase 3 en pacientes con SPMS, las reducciones medias desde el valor inicial en el FEV1 en el grupo de siponimod fueron de 0,1 l sin cambios en el grupo de placebo. Estas reducciones fueron mayores (aproximadamente 0,15 l de cambio medio desde el valor inicial en el FEV1) en pacientes con trastornos respiratorios como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tratados con siponimod.

MAYZENT® puede usarse con precaución en pacientes con asma. Sin embargo, se debe revisar el estado del asma y se deben optimizar los medicamentos (incluidos los preventivos) antes de considerar el tratamiento con **MAYZENT®**.

Uso pediátrico

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo****Resumen de los riesgos**

No hay datos disponibles sobre el uso de **MAYZENT®** en mujeres embarazadas para fundamentar el riesgo asociado a efectos adversos sobre el desarrollo. Según los datos en animales y de su mecanismo de acción, **MAYZENT®** puede causar daños fetales si se administra a una mujer embarazada. Los estudios del desarrollo y la función reproductora en ratas y en conejo hembras en gestación han revelado que el siponimod es embriotóxico y fetotóxico en ambas especies y teratógeno en ratas. Se ha observado una incidencia elevada de pérdidas posterior a la implantación y anomalías fetales (externas, urogenitales y esqueléticas) en ratas, así como muertes embriofetales, abortos y variaciones fetales (esqueléticas y viscerales) en los conejos hembra después de una exposición prenatal al siponimod a partir de dosis que

representaban el doble de la exposición humana que se alcanza con la dosis máxima recomendada (DMR) de 2 mg/d.

Se debe informar a la mujer embarazada que existe un riesgo potencial para el feto si **MAYZENT®** se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está en tratamiento con este medicamento. El uso de **MAYZENT®** en mujeres que están o que pueden quedar embarazadas solo debe considerarse si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Los estudios epidemiológicos realizados en EE. UU., Canadá, los principales países de la UE y en países sudamericanos han mostrado que el riesgo de anomalías congénitas en la población con esclerosis múltiple es similar al de la población general. El riesgo de abortos espontáneo y muertes intrauterinas en la población con esclerosis múltiple en los EE. UU. parece ser similar al de la población general de ese país.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si el siponimod pasa a la leche materna. No hay datos sobre los efectos del siponimod sobre el lactante o en la producción de leche.

Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de que **MAYZENT®** produzca reacciones adversas en los lactantes, es necesario informar a las madres lactantes de los posibles riesgos para el niño. Las mujeres que reciben **MAYZENT®** no deben amamantar.

Mujeres en edad fértil

Anticoncepción

Se debe informar a las mujeres en edad fértil que se han realizado estudios en animales, que han revelado efectos perjudiciales del siponimod sobre el desarrollo del feto. Las mujeres sexualmente activas en edad fértil deben usar anticonceptivos eficaces (con tasas de embarazo inferior al 1%) durante el tratamiento con **MAYZENT®** y hasta por lo menos diez días después de haber finalizado el tratamiento con **MAYZENT®**.

Fertilidad

No hay datos sobre la fertilidad en humanos cuando se administra **MAYZENT®**.

El siponimod no tuvo efecto sobre los órganos reproductores en ratas machos y monos, tampoco tuvo efecto en los parámetros de fertilidad en ratas (ver sección: RELACIÓN CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 1737 pacientes con esclerosis múltiple han recibido tratamiento con siponimod en dosis de por lo menos 2 mg al día. Dichos pacientes participaron en los estudios A2304 —un estudio clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes con EMSP— y A2201 —un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de búsqueda de la dosis con diseño adaptativo y comparativo con placebo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. En el estudio A2304 se aleatorizaron a 1651 pacientes con EMSP en proporción 2:1

para recibir **MAYZENT®** (en dosis de 2 mg una vez al día) o el placebo. La duración mediana del tratamiento fue de 18 meses (rango: 0 a 37 meses). En el estudio A2201 se aleatorizaron a 297 pacientes con EMRR para recibir **MAYZENT®** (en dosis diarias únicas de entre 0.25 y 10 mg) o el placebo durante hasta 6 meses.

En el estudio A2304, el porcentaje de pacientes que finalizaron la parte con doble enmascaramiento del estudio fue mayor en el grupo con siponimod (66.7%) que en el grupo con placebo (59.0%). Las razones más frecuentes de interrupción del tratamiento en los grupos del siponimod y del placebo fueron por decisión propia de los sujetos o tutores (10.3% con siponimod frente al 13.0% con el placebo), la evolución de la enfermedad (9.1% con siponimod frente al 14.8% con el placebo) o los eventos adversos (8.5% con siponimod frente al 5.1% con el placebo). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en el grupo de 2 mg de siponimod del estudio A2304 fueron la cefalea y la hipertensión (arterial).

Resumen tabulado de reacciones adversas medicamentosas descritas en los estudios clínicos

Las reacciones adversas medicamentosas de los estudios clínicos se han definido principalmente sobre la base de la experiencia en el estudio A2304 (Tabla 2) y se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 2. Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en el estudio A2304^A.

Reacciones adversas	MAYZENT® 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2.5	0.7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4.9	2.9	Frecuente
Carcinoma basocelular**	1.1	1.3	Frecuente
Carcinoma de células escamosas**	0.2	0.2	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia*	1.3	0.0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	15.2	13.9	Muy frecuente
Mareo	6.8	4.8	Frecuente

Reacciones adversas	MAYZENT® 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Crisis convulsivas*	1.7	0.4	Frecuente
Temblor*	1.6	0.5	Frecuente
Trastornos oculares			
Edema macular*	1.8	0.2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia*	6.2	3.1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1.6	0.7	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión*	12.6	9.0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	6.7	3.5	Frecuente
Diarrea	6.4	4.2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en extremidad*	6.3	4.0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico*	8.1	4.4	Frecuente
Astenia	2.5	1.3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Prueba de función hepática aumentada*	11.3	3.1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1.5	0.5	Frecuente

[^]Población de la fase principal comparativa con placebo.

^{*}Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se consideró la agrupación de términos preferentes (TP).

^{**} Reacciones adversas procedentes de la fase de prolongación sin enmascaramiento del estudio de fase III A2304.

Descripción de reacciones adversas medicamentosas específicas

Infecciones

En el estudio clínico de fase III en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49.0% frente a 49.1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2.5%) que con el placebo (0.7%) (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES).

En la parte de extensión del estudio 2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica con **MAYZENT®** (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES).

Edema macular

El edema macular se informó con más frecuencia en los pacientes que recibieron el siponimod (1.8%) que en los pacientes tratados con placebo (0.2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 a 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6 a 12 meses (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES). Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros fueron asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después la suspensión del siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recaída posterior a una segunda exposición al tratamiento con el medicamento.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción aurículo-ventricular (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES).

Pruebas de la función hepática (PFH)

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con siponimod se han registrado elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo ALT). En el estudio de fase III en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11.3%) que en los que recibieron el placebo (3.1%) y por lo general se considera elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la γ -GT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes posterior a la suspensión del siponimod (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES).

Convulsiones

En el estudio clínico de fase III en pacientes con EMSP se registraron convulsiones en el 1.7% de los pacientes tratados con siponimod y en el 0.4% de los pacientes que recibieron el placebo. Se desconoce si estos eventos guardan relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con el siponimod o con ambos.

Efectos respiratorios

Durante el tratamiento con siponimod se apreciaron disminuciones leves del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y en la capacidad de insuficiencia pulmonar de monóxido de carbono. En el estudio clínico de fase III en pacientes con EMSP, en los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de (- 0.1) L en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**Interacciones farmacodinámicas****Medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores**

MAYZENT® no se ha estudiado en combinación con medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante dicho tratamiento y en las semanas posteriores a la suspensión de la administración de cualquiera de esos medicamentos (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES).

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe considerar la vida media y el mecanismo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo en el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Debido a las características y a la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en la información del producto no se recomienda iniciar el tratamiento con **MAYZENT®** posterior al tratamiento con alemtuzumab a menos que los beneficios de **MAYZENT®** justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Por lo general, **MAYZENT®** generalmente puede comenzar a administrarse inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón β o acetato de glatirámico.

Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT y medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Durante la fase inicial de tratamiento, debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, **MAYZENT®** no debe administrarse con antiarrítmicos de las clases I a (p. ej.: quinidina o procainamida) o clase III (p. ej.: amiodarona o sotalol) ni con medicamentos que tengan propiedades arritmógenas conocidas y sean capaces de prolongar el intervalo QT, bloqueadores del canal de calcio que disminuyan la frecuencia cardíaca (p. ej.: verapamilo o diltiazem) ni con otras sustancias que puedan disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej.: ivabradina o digoxina). Si se tiene considerado el tratamiento con **MAYZENT®** se debe consultar a un cardiólogo (ver Sección: PRECAUCIONES GENERALES – *Recomendaciones para el inicio del tratamiento*).

Betabloqueadores

Debido a los efectos aditivos en la disminución de la frecuencia cardíaca, se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con **MAYZENT®** en pacientes que estén recibiendo betabloqueadores (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES- *Recomendaciones para el inicio del tratamiento*). El tratamiento con betabloqueadores se puede iniciar en pacientes que reciben dosis estables de **MAYZENT®**.

El efecto cronotrópico negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizó en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica. La adición de propranolol en el estado de equilibrio farmacocinético-farmacodinámico del siponimod produjo menos efectos cronotrópicos negativos menos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) que la adición de siponimod en el estado de equilibrio farmacocinético-farmacodinámico del propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

Vacunas

Vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos

El uso de vacunas con virus vivos atenuados puede conllevar el riesgo de infección, por lo tanto, debe evitarse durante el tratamiento con **MAYZENT®** y hasta 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES- *Vacunas*).

Vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos

Los posibles efectos del siponimod sobre la respuesta inmunitaria o inmunogenia de determinadas vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos se investigaron en un estudio específico con dos vacunas representativas, una vacuna VP23 (vacuna independiente de los linfocitos T) y una vacuna tetravalente contra la influenza (vacuna dependiente de los linfocitos T). El estudio mostró que el tratamiento concomitante con **MAYZENT®** no compromete la eficacia de una vacuna VP23 y, por lo tanto, no es necesaria una pausa en el tratamiento con **MAYZENT®**. La eficacia de la vacuna contra la influenza no se ve comprometida si se interrumpe el tratamiento con **MAYZENT®** 1 semana antes y hasta 4 semanas después de la vacunación. Una pausa más corta del tratamiento, desde 10 días antes hasta 14 días después de la vacunación, y el tratamiento concomitante con **MAYZENT®** solo tuvo un impacto moderado en la eficacia de la vacuna contra la influenza, con tasas de respuesta del 15% al 30% más bajas que las obtenidas con el placebo (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES).

Interacciones farmacocinéticas

Capacidad de otros medicamentos para afectar la farmacocinética del siponimod (siponimod como sustrato)

El siponimod es metabolizado principalmente por la forma CYP2C9 del citocromo P450 (79.3%) y en menor grado por el CYP3A4 (18.5%). El CYP2C9 es una enzima polimórfica, y se predice que los efectos por interacción farmacológica en presencia de inductores del CYP3A o del CYP2C9 dependerán del genotipo de CYP2C9.

Inhibidores del CYP2C9 y el CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de **MAYZENT®** con fármacos que provocan una inhibición moderada de la CYP2C9 y moderada o potente de la CYP3A4, ya que aumenta de forma clínicamente

importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inhibidores dobles moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol) o de un inhibidor moderado de la CYP2C9 junto a un inhibidor moderado o potente de la CYP3A4 administrado por separado.

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación *in silico* (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que es posible que la exposición al siponimod sea entre 1,78 y 2,73 veces mayor en presencia de inhibidores moderados dobles de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol).

Inductores del CYP2C9 y el CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de **MAYZENT®** con fármacos que provocan una inducción moderada de la CYP2C9 y potente de la CYP3A4, ya que disminuye de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Este régimen farmacológico concomitante puede consistir en el uso de inductores dobles moderados de la CYP2C9 y potentes de la CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) o de un inductor moderado de la CYP2C9 junto con un inductor potente de la CYP3A4 administrado por separado. También se debe tener precaución con el uso concurrente de **MAYZENT®** con inductores moderados (como el modafinilo) o potentes de la CYP3A4 en pacientes con genotipo CYP2C9*1/*3 y CYP2C9*2/*3.

Se espera que los inductores potentes del CYP3A4 y moderados del CYP2C9 (como la carbamazepina) y los inductores moderados del CYP3A4 (p. ej.: modafinilo) reduzcan significativamente la exposición al siponimod, en hasta el 76% y el 51%, respectivamente, debido a los estudios clínicos de interacción farmacológica y la evaluación *in silico* de la capacidad de interacción farmacológica.

Capacidad del siponimod para afectar la farmacocinética o la farmacodinámica de otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de siponimod concomitante con un anticonceptivo oral (combinado con etinilestradiol + levonorgestrel) no reveló efectos clínicamente relevantes la farmacocinética o la farmacodinámica del anticonceptivo. Es decir, la eficacia del anticonceptivo oral investigado se mantuvo durante el tratamiento con siponimod. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos, no se espera que el siponimod afecte la eficacia de los anticonceptivos orales.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Pruebas de la función hepática (PFH)

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con siponimod se han registrado elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo ALT). En el estudio de fase III en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11.3%) que en los que recibieron el placebo (3.1%) y por lo general se considera elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la γ -GT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del

tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes posterior a la suspensión del siponimod (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES).

Pruebas de laboratorio

El siponimod disminuye la cifra de linfocitos sanguíneos a través de su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos linfocíticos de un paciente tratado con **MAYZENT®**.

Las pruebas de laboratorio que requieren el uso de células mononucleadas circulantes necesitan volúmenes importantes de sangre debido al número reducido de linfocitos circulantes.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTÁGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

El siponimod fue evaluado en estudios de seguridad farmacológica y toxicidad posterior a dosis repetidas en ratones, ratas y monos, así como en estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad para la función reproductora y el desarrollo, tolerabilidad local, potencial fotorreactivo, inmunotoxicidad, potencial de adicción o dependencia y una evaluación para calificar las impurezas. Los datos preclínicos de los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas y genotoxicidad no han revelado ningún riesgo especial para el ser humano. Los efectos adversos de los estudios pivotaes con dosis repetidas se observaron en animales cuya exposición fue de cien veces mayor que la exposición clínica o revestían poco interés para el uso humano. En general, los datos de seguridad preclínicos no han revelado ningún riesgo especial para el ser humano, excepto en el desarrollo embrionario.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos se administraron a hembras en gestación dosis orales de siponimod de hasta 40 mg/kg/d y 5 mg/kg/d, respectivamente, durante el período de la organogénesis. Se observó un aumento significativo de la mortalidad embrionario con dosis que no producían toxicidad materna.

En ratas se apreciaron casos de resorción fetal y teratogenia (malformaciones esqueléticas, como hendidura del paladar y clavículas deformadas, cardiomegalia y edema) con dosis ≥ 1 mg/kg/d. No se han establecido las dosis máximas sin efectos adversos observados (NOAEL) para la función reproductora materna o el feto. Con la dosis de 1 mg/kg/d (dosis mínima con efecto adverso observado) la exposición materna (área bajo la curva, ABC) fue aproximadamente 19 veces mayor que la exposición humana que se alcanza con la DMR (2 mg).

En conejos, el siponimod produjo un aumento significativo de muertes embrionarias y variaciones esqueléticas cuando se administró en dosis ≥ 1 mg/kg/d, así como abortos y el aumento de las anomalías esqueléticas o viscerales en dosis de 5 mg/kg/d. El NOAEL para la función reproductora materna y el desarrollo embrionario fue de 1 mg/kg/d y de 0.1 mg/kg/d, respectivamente. Con la dosis de 0.1 mg/kg/d (NOAEL), la exposición materna (ABC) fue 0.2 veces la exposición humana que se alcanza con la DMR (2 mg).

En un estudio de desarrollo pre- y posnatal en ratas, las hembras preñadas recibieron dosis orales de hasta 0.5 mg/kg/d de siponimod durante el período de la organogénesis hasta el destete. En las madres (generación F0) las dosis ≥ 0.15 mg/kg/d produjeron efectos en el peso corporal y el consumo de alimentos, así como un aumento en la duración. Con 0.5 mg/kg/d se observó un aumento del número de crías muertas o con malformaciones.

En las crías (generación F1) se observaron signos clínicos adversos y una disminución de los pesos corporales y de la supervivencia posnatal con dosis ≥ 0.15 mg/kg/d. También se apreció un mayor número de anomalías (externas, urogenitales y esqueléticas) con dosis ≥ 0.15 mg/kg/d. En los adultos de la generación F1 se observó un retraso en la maduración sexual, pero no se observaron efectos en la función reproductora ni en el desarrollo conductual con la dosis de 0.5 mg/kg/d. En las ratas, con la dosis de 0.05 mg/kg/d (NOAEL), la exposición materna (ABC) fue 0.9 veces la exposición humana que se alcanza con la DMR (2 mg).

Las malformaciones o la mortalidad embriofetal identificadas en los estudios del desarrollo y la función reproductora en ratas y conejos pueden guardar relación con la modulación del receptor de la S1P. Se sabe que el receptor afectado por el siponimod interviene en la formación de vasos y el desarrollo del esqueleto durante la embriogénesis en los roedores.

En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 10 mg/kg de **MAYZENT®**, el siponimod y sus metabolitos pasaron a la leche.

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

Los estudios de seguridad farmacológica en el SNC y del aparato respiratorio en ratas revelaron únicamente efectos leves en la función respiratoria y no se detectó ningún efecto neuro-farmacológico adverso. El estudio de seguridad farmacológica del sistema cardiovascular en ratas, cobayos y los monos, reveló una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca.

Se han realizado estudios de toxicidad a dosis únicas y repetidas por vía oral en ratones (de hasta 13 semanas), ratas (de hasta 26 semanas) y monos (de hasta 52 semanas). Las disminuciones relacionadas con el siponimod en el recuento total de linfocitos se han evidenciado en todos los niveles de dosis en estudios de toxicidad tras dosis repetidas efectuados en diferentes especies. Los efectos fueron reversibles o parcialmente reversibles y coherentes con el mecanismo de acción farmacológico del siponimod. Los efectos adversos limitantes de la dosis en especies animales fueron: nefrotoxicidad en los ratones, aumento del peso corporal en las ratas, efectos adversos en el SNC y efectos gastrointestinales en los monos. Los órganos más afectados por la toxicidad en el examen histopatológico de los roedores fueron los pulmones, hígado, glándula tiroidea, riñones y el eje útero-vagina. En algunos monos se observaron efectos sobre los músculos y la piel.

El NOAEL en las ratas machos fue de 50 mg/kg/d y de 15 mg/kg/d en las hembras; en los monos de ambos sexos fue de 10 mg/kg/d. Se calcularon múltiplos de exposición basados en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC DE 190 a 342 en ratas y de 171 a 222 en monos para efectos sistémicos en relación con la dosis de mantenimiento de 2 mg/d, de 190 a 342 en las ratas y de 171 a 222 en los monos.

Siponimod no tiene potencial fototóxico, ni potencial de adicción o dependencia.

Carcinogenicidad y genotoxicidad

Los estudios de genotoxicidad *in vitro* (mutación bacteriana, prueba de micronúcleos y prueba de aberraciones cromosómicas con linfocitos humanos) y un estudio de micronúcleos en ratas *in vivo* no han revelado que el siponimod sea genotóxico.

El siponimod indujo una mayor incidencia de linfomas malignos en los ratones, compatible con un efecto inmunomodulador; la relevancia humana es desconocida.

En un estudio de carcinogenicidad en ratones se observó una mayor incidencia de hemangiosarcomas y hemangiomas en todos los niveles de dosis en ambos sexos. Los estudios farmacodinámicos mostraron una activación de las células endoteliales vasculares que indujo anomalías en la angiogénesis y finalmente hemangiosarcomas. No se detectó una activación sostenida de células endoteliales vasculares ni un aumento de la incidencia de hemangiosarcomas en ratas. Los cultivos de células endoteliales procedentes de ratones, ratas y seres humanos respondían de forma diferente al tratamiento con siponimod. Las células de los humanos y de las ratas no presentaron respuestas proliferativas, en comparación con las células de ratones. Por lo tanto, los hemangiosarcomas inducidos por el siponimod en ratones se consideran específicos de la especie y no hay evidencia que sugiera un riesgo asociado para el ser humano.

En las ratas, se considera que los cambios neoplásicos relacionados con el siponimod (carcinoma o adenoma de células foliculares) observados únicamente en la glándula tiroidea de los machos y los cambios proliferativos no neoplásicos observados en la glándula tiroidea (únicamente de los machos) y en el hígado (de ambos sexos) se deben a un efecto conocido específico de los roedores («eje hígado-tiroideo»). Se considera que estos cambios representan efectos adaptativos en los roedores y revisten poco interés a efectos del uso humano.

Toxicidad para la función reproductora

Para más detalles, (ver sección: RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA)

Fertilidad

En los estudios de fertilidad en ratas machos y hembras, los animales recibieron dosis orales de siponimod de hasta 200 mg/kg/d y 1 mg/kg/d, respectivamente, antes del apareamiento y hasta 2 semanas después del apareamiento para el macho o hasta el día 6 de la gestación en el caso de las hembras.

No se apreciaron efectos en el apareamiento ni en los parámetros espermáticos en los machos como así tampoco en el apareamiento ni en el desarrollo embrionario temprano hasta la implantación en ratas hembras, lo cual indica que el siponimod no se asocia a un mayor riesgo de efecto sobre la fertilidad.

No se observaron cambios importantes en los órganos reproductores en ratas y monos después de la administración crónica.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Régimen de dosificación

Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con **MAYZENT®** es necesario determinar el genotipo de *CYP2C9* del paciente. **MAYZENT®** no debe usarse en pacientes con genotipo *CYP2C9*3*3* (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES- *Farmacogenómica*).

Para obtener recomendaciones relacionadas con el cambio de tratamiento de otras terapias modificadoras de la enfermedad a **MAYZENT®**, (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES – *Tratamiento previo con medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores*).

Inicio del tratamiento

El tratamiento debe comenzar con una caja inicial que alcanza para 5 días (ver Sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). El ajuste de la dosis comienza con una dosis diaria única de 0.25 mg los días 1 y 2 y luego se administra una dosis diaria de 0.5 mg el día 3 (dos comprimidos de 0.25 mg), de 0.75 mg el día 4 (tres comprimidos de 0.25 mg) y de 1.25 mg el día 5 (cinco comprimidos de 0.25 mg) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2 mg* de **MAYZENT®** a partir del día 6.

Tabla 3. Régimen de dosificación hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de siponimod

Ajuste	Dosis de ajuste	Régimen de ajuste	Paquete
Día 1	0.25 mg	1 × 0.25 mg	INICIO
Día 2	0.25 mg	1 × 0.25 mg	
Día 3	0.5 mg	2 × 0.25 mg	
Día 4	0.75 mg	3 × 0.25 mg	
Día 5	1.25 mg	5 × 0.25 mg	
Día 6	2 mg*	1 × 2 mg*	MANTENIMIENTO

*La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg al día en los pacientes con genotipo *CYP2C9*2*3* o *CYP2C9*1*3*. (Ver en esta misma sección Poblaciones especiales) .

Durante los 6 primeros días de tratamiento la dosis diaria recomendada debe tomarse una vez al día por la mañana, con o sin alimentos.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento, este debe reanudarse con un nuevo envase de inicio.

Población destinataria general

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent es de 2 mg una vez al día con o sin alimentos. En los pacientes con genotipo CYP2C9*1*3 o CYP2C9*2*3, ver a continuación (Poblaciones especiales – Farmacogenómica).

Reanudación de la terapia de mantenimiento posterior a la suspensión del tratamiento

Si se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento con **MAYZENT®**, hay que volver a empezar el tratamiento con un nuevo envase de inicio (véase el apartado previo Inicio del tratamiento). Las interrupciones del tratamiento que conlleven la omisión de hasta tres dosis diarias consecutivas no requieren reajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

Poblaciones especiales**Farmacogenómica**

MAYZENT® no debe usarse en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3 (ver sección: PRECAUCIONES GENERALES y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

La dosis de mantenimiento recomendada de **MAYZENT®** en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3 es de 1 mg una vez al día (ver secciones: PRECAUCIONES GENERALES y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Para iniciar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (ver en esta misma sección: inicio del tratamiento)

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis de **MAYZENT®** en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección: FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA – Poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de **MAYZENT®** en los pacientes con insuficiencia hepática ver sección: FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA – Poblaciones especiales).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (de 65 años o más)

No es necesario ajustar la dosis de **MAYZENT®** en pacientes de 65 años o mayores.

Método de administración

Los comprimidos de **MAYZENT®** deben administrarse por vía oral y tragarse enteros con agua.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Los sujetos sanos recibieron siponimod en dosis únicas (de 0.1 a 75 mg) o en dosis múltiples (de 0.25 a 20 mg). Se determinó que la dosis máxima única tolerada fue de 25 mg dado que tras administrar dosis únicas

de 75 mg se registró la aparición de bradicardia sintomática. La mayor dosis múltiple investigada de 20 mg durante 28 días fue bien tolerada (9 sujetos recibieron 100 mg el último día de la administración y 5 recibieron hasta 200 mg diarios durante un periodo de 3 a 4 días). Algunos de los 9 sujetos presentaron elevaciones transitorias asintomáticas leves o moderadas en las PFH.

Un paciente (con antecedentes de depresión) tomó una dosis de 84 mg de siponimod. Quitando la elevación leve de las transaminasas hepáticas, el paciente no sufrió ningún otro evento adverso a causa de la sobredosis.

Si la sobredosis constituye la primera exposición a **MAYZENT®** o sucede durante la fase de ajuste de la dosis de **MAYZENT®**, es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, lo cual puede incluir la vigilancia continua de la actividad cardíaca hasta el día siguiente. Se debe determinar periódicamente la frecuencia del pulso, la presión arterial y se deben realizar ECG (ver sección: DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y sección: PRECAUCIONES GENERALES).

No hay antídoto específico contra el siponimod. Ni la diálisis ni la plasmaféresis lograrán eliminar significativamente el siponimod del organismo.

XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja de cartón con 12 comprimidos de 0.25 mg.

Caja de cartón con 28 comprimidos de 2 mg.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese en refrigeración entre 2 y 8°C.

El producto puede conservarse a no más de 25° por un máximo de 3 meses, transcurrido este tiempo el producto deberá desecharse

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo ni la lactancia.

No se use en menores de 18 años de edad.

Consérvese en su caja original.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Coyoacán, Ciudad de México, México

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 226M2021 SSA IV

®Marca Registrada

CDS: 06-Ago-2021, 09-Dic-2021

NPI: Ene.2022

TN: 2020-PSB/GLC-1120-s, 2021-PSB/GLC-1253-s