

▼ **Mayzent® (siponimod)**

Lista de comprobación del médico

Puntos importantes a recordar antes, durante y después del tratamiento con siponimod

Por favor, lea esta guía junto con la ficha técnica del medicamento disponible en el centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA) <https://cima.aemps.es>

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Noviembre 2023.

Disponible en la página web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/>

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Índice

Introducción	3
Indicación terapéutica	3
Consideraciones para la selección de pacientes	3
Contraindicaciones	3
No recomendado	4
Recomendaciones del tratamiento	4
Antes de iniciar el tratamiento	4
Calendario de inicio del tratamiento	6
Inicio del tratamiento: recomendaciones para pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes	7
Durante el tratamiento.....	8
Después de la interrupción del tratamiento	9
Información adicional	9

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Las sospechas de reacciones adversas también deben notificarse a Novartis – Teléfono: 900 35 30 36 o al correo electrónico novartis.responde@novartis.com.

Introducción

Esta lista de comprobación proporciona información esencial sobre los riesgos más importantes asociados a siponimod y las actividades requeridas para minimizarlos.

También se ha elaborado una Guía para el paciente y cuidador, y una Tarjeta de información para mujeres en edad fértil sobre el embarazo, que pueden ayudarle a explicar a los pacientes como identificar los signos y síntomas de las posibles reacciones adversas asociadas a este tratamiento.

Se recomienda que esta lista de comprobación se lea junto a la ficha técnica aprobada de siponimod.

Indicación terapéutica

Siponimod está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria.

Consideraciones para la selección de pacientes

Contraindicaciones

Siponimod está contraindicado en pacientes que tienen:

- Hipersensibilidad al principio activo, al cacahuete, a la soja o a alguno de los excipientes indicados en la Ficha Técnica.
- Síndrome de inmunodeficiencia.
- Antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o de meningitis criptocócica (MC).
- Procesos cancerígenos activos.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Pacientes que en los 6 meses previos tuvieron un infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario del paciente), o insuficiencia cardíaca clase III/IV según la New York Heart Association (NYHA).
- Antecedentes de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II, bloqueo AV de tercer grado, bloqueo cardíaco sinoauricular o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos.
- Pacientes con genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) homocigótico (metabolizador pobre).
- Pacientes embarazadas y mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo efectivo.

No recomendado

El tratamiento con siponimod no está recomendado en pacientes con las siguientes características:

- Antecedentes de bradicardia sintomática o de síncope recurrente
- Hipertensión no controlada
- Apnea del sueño grave no tratada
- Prolongación de QTc >500 mseg.
- Pacientes que tomen los siguientes medicamentos al inicio del tratamiento:
 - » medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (quinidina, procainamida) o de clase III (amiodarona, sotalol)
 - » antagonistas de los canales de calcio (p. ej. verapamilo o diltiazem)
 - » otros medicamentos (p. ej. ivabradina o digoxina) que son conocidos por disminuir la frecuencia cardíaca.

Considere el uso de siponimod solo después de realizar un análisis del balance beneficio-riesgo y de consultar con un cardiólogo para determinar la estrategia de monitorización más apropiada y la posibilidad de cambiar a un medicamento que no disminuya la frecuencia cardíaca antes del inicio del tratamiento.

Recomendaciones del tratamiento

La lista de comprobación y el siguiente esquema están destinados a ayudar en el manejo de los pacientes en tratamiento con siponimod. Se proporcionan pasos clave y consideraciones que deben tenerse en cuenta al iniciar, continuar o interrumpir el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

- Asegurar que se revisan las contraindicaciones y las recomendaciones para no administrar el tratamiento, en el momento de seleccionar a un paciente.
- Identificar el genotipo CYP2C9 del paciente para determinar la dosis de mantenimiento correcta de siponimod. El genotipado se puede realizar mediante un análisis de ADN obtenido de una muestra de sangre o de saliva (hisopo bucal) usando el método de secuenciación de Sanger o un método basado en PCR que identifican los alelos variantes de CYP2C9:
 - Los pacientes con genotipo CYP2C9*3*3 no deben recibir siponimod.
 - Los pacientes con genotipos CYP2C9*1*3 o CYP2C9*2*3 deben recibir como dosis de mantenimiento 1 mg (siguiendo el esquema de ajuste de dosis).
 - El resto de pacientes con otros genotipos (CYP2C9 *1*1, *1*2, *2*2) pueden recibir 2 mg como dosis de mantenimiento (siguiendo el esquema de ajuste de dosis).
- Comprobar las constantes vitales y realizar un electrocardiograma (ECG) basal en pacientes con antecedentes de bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca [FC] <55 lpm), bloqueo AV (Mobitz tipo I) de primer o segundo grado o antecedentes de infarto de miocardio (IM) o de insuficiencia cardíaca si no está contraindicado.
- Se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada con comorbilidades múltiples o con una enfermedad avanzada (debido a la posibilidad de que aumenten los riesgos como por ejemplo infecciones o bradiarritmia durante el inicio del tratamiento).
- Revisar los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes obtenidos en los últimos 6 meses previos al inicio del tratamiento o después de interrumpir un tratamiento anterior para la esclerosis múltiple (EM).
- Revisar los resultados de un hemograma completo que incluya recuento absoluto de linfocitos realizado dentro de los 6 meses previos al inicio del tratamiento o después de interrumpir un tratamiento anterior para la EM.
- No iniciar el tratamiento con siponimod en pacientes con infección activa grave, hasta que esta se resuelva.

- Se debe tener precaución si los pacientes se están tratando de forma concomitante con tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluyendo los corticosteroides) debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune.
- Indicar a los pacientes que notifiquen signos y síntomas de infecciones inmediatamente durante el tratamiento.
- Comprobar la inmunidad frente al virus varicela-zóster (VZV) en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un médico o sin la documentación de haber completado un ciclo completo de vacunación contra el VZV.
 - Si el resultado de la prueba es negativo, se recomienda la vacunación frente al VZV y posponer el inicio del tratamiento con siponimod 1 mes para permitir que la vacunación alcance el efecto completo.
- Informar a los pacientes que deben notificar cualquier alteración visual en cualquier momento durante el tratamiento.
- Realizar una evaluación oftalmológica antes de iniciar el tratamiento en pacientes con diabetes mellitus, uveítis o con una patología retiniana coexistente o subyacente.
- No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con edema macular hasta su resolución.
- Realizar una exploración cutánea y estar atento ante procesos cancerígenos cutáneos.
- Confirmar el resultado negativo de una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento en mujeres en edad fértil.
- Informar a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos graves de siponimod para el feto y de la necesidad de utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 días después de la interrupción del mismo.
- Proporcionar a todos los pacientes y cuidadores de pacientes, la *Guía del Paciente y Cuidador*.**
- Proporcionar a las mujeres en edad fértil que comiencen este tratamiento la *Tarjeta de información para mujeres en edad fértil*.**
- Familiarizarse con la ficha técnica de siponimod.**
- Informar a los pacientes sobre la importancia de comunicar las sospechas de reacciones adversas a su médico o a la agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o directamente a Novartis.**

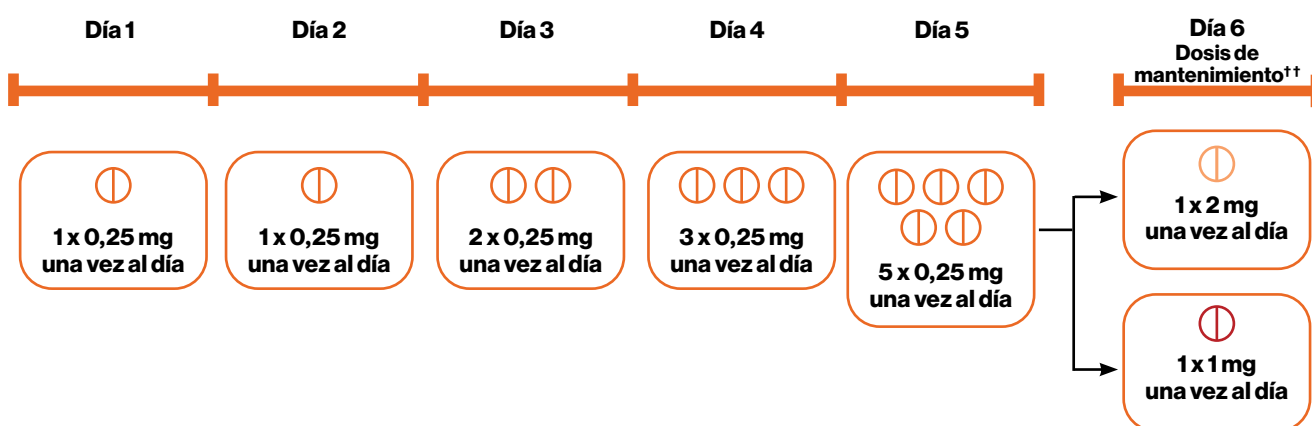
Calendario de inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. Por este motivo, se requiere una **pauta de ajuste de la dosis** ascendente de 5 días antes de que se alcance una dosis de mantenimiento a partir del Día 6 (ver la figura). El envase de ajuste de dosis para el inicio del tratamiento contiene 12 comprimidos recubiertos con película en un estuche.

En pacientes con un genotipo CYP2C9*1*3 o CYP2C9*2*3, la dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg una vez al día (a partir del Día 6).

En los pacientes con el resto de genotipos CYP2C9 (CYP2C9 *1*1, *1*2, *2*2), la dosis de mantenimiento recomendada es de 2 mg (a partir del Día 6).

Los pacientes con un genotipo CYP2C9*3*3 no deben usar siponimod. Informe a sus pacientes de que todas las dosis de siponimod se pueden tomar con o sin alimentos.



^{††}La dosis de mantenimiento depende de los resultados del genotipado del paciente.

Información importante

Si se omite una dosis un día durante los primeros 6 días de tratamiento, se debe repetir el programa de ajuste de la dosis con un nuevo envase de ajuste de dosis. De manera similar, si ya durante la administración de las dosis de mantenimiento, el tratamiento se interrumpe durante 4 o más días consecutivos, este se debe reiniciar con un nuevo envase de ajuste de dosis.

Inicio del tratamiento: Recomendaciones en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes

Siponimod causa una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca y puede provocar retrasos indirectos en la conducción auriculoventricular (AV) tras el inicio del tratamiento. La mayoría de pacientes suele tolerar bien el inicio del tratamiento con una fase de ajuste de dosis.

Sin embargo, se debe tener especial cautela si se administra siponimod en los siguientes pacientes:

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

Estos pacientes deben ser monitorizados durante un periodo de 6 horas después de la primera dosis de siponimod para detectar la aparición de signos y síntomas de bradicardia. Se recomienda medir las constantes vitales cada hora durante este periodo y realizar un ECG antes de la administración de la primera dosis y 6 horas después. Si es necesario, se puede revertir la disminución de la frecuencia cardíaca inducida por siponimod mediante dosis parenterales de atropina o de isoprenalina.

Realizar la medición basal de la presión arterial (PA) y ECG



El paciente toma la primera dosis de ajuste



Monitorizar a los pacientes con riesgo cardiovascular durante un mínimo de 6 horas, controlando el pulso y la PA cada hora

Se recomienda realizar ECG antes de la administración de la primera dosis y al final del periodo de observación.



¿El paciente desarrolló bradiarritmia o síntomas relacionados con la conducción tras la administración?



NO

▶ sí

Iniciar el tratamiento adecuado según se requiera.

Continúe con la observación hasta que los síntomas/hallazgos se hayan resuelto.

¿Se ha requerido intervención farmacológica en algún momento durante el periodo de monitorización?



NO

▶ sí

Continúe la monitorización durante toda la noche en un centro médico.

La monitorización realizada con la primera dosis se debe repetir tras la segunda dosis de siponimod.

Al final del periodo de monitorización de 6 horas, el ECG mostró:

¿Bloqueo AV de segundo grado o superior de nueva aparición?

¿QTc \geq 500 mseg?



NO

▶ sí

Iniciar el tratamiento adecuado según se requiera. Continúe con la observación hasta que los hallazgos se hayan resuelto.

Si se requiere intervención farmacológica, continúe la monitorización durante toda la noche y repita la monitorización durante 6 horas.

Al final de la monitorización de 6 horas, ¿la FC es la más baja desde que se administró la primera dosis?



NO

▶ sí

Prolongue la monitorización al menos 2 horas más y hasta que la frecuencia cardíaca se normalice.

Ha terminado la monitorización de la primera dosis.

Este procedimiento de monitorización de la primera dosis se debe repetir en estos pacientes si:

- Se omite una dosis de ajuste un día durante los primeros 6 días de tratamiento.
- El tratamiento se interrumpe durante \geq 4 días consecutivos en la fase de mantenimiento.

Durante el tratamiento

- Se recomienda realizar una evaluación oftalmológica completa a los 3–4 meses de iniciar el tratamiento.
 - Las evaluaciones oftalmológicas deben ser periódicas en pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de trastornos retinianos.
 - Informe a los pacientes que deben notificar cualquier alteración visual durante el tratamiento.
- *Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda interrumpir el tratamiento con siponimod. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con siponimod tras la resolución, debe tener en consideración los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.
- Se recomienda realizar un hemograma completo entre 3 y 4 meses después del inicio del tratamiento y posteriormente, al menos una vez al año, así como en el caso de que aparezcan signos de infección.
 - Si se confirman recuentos absolutos de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$, se debe reducir la dosis de siponimod a 1 mg.
 - Si se confirman recuentos absolutos de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$ en un paciente que ya toma siponimod 1 mg, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con siponimod hasta que se alcance un nivel de $0,6 \times 10^9/l$, en el cual se puede considerar reiniciar el tratamiento con siponimod.
- Hacer un seguimiento minucioso de los pacientes para detectar posibles signos y síntomas de infección.
 - Siponimod puede aumentar el riesgo de infecciones.
 - Realice una evaluación diagnóstica de inmediato en pacientes con signos y síntomas que puedan ser indicativos de encefalitis, meningitis o meningoencefalitis e interrumpa el tratamiento con siponimod hasta que se hayan descartado. En caso de diagnosticarse, se debe iniciar el tratamiento adecuado de la infección.
 - Se han observado casos de infección por el virus del herpes (incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis causados por el virus de la varicela-zóster) con siponimod en cualquier momento del tratamiento.
 - Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) con siponimod.
 - Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con moduladores del receptor de la S1P, incluyendo siponimod y otros tratamientos para la EM. Los médicos deben estar alerta ante síntomas clínicos (p. ej. debilidad, cambios en la visión y nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas de EM) o hallazgos en RM indicativos de LMP.
 - Si se sospecha LMP, se debe interrumpir el tratamiento con siponimod hasta que se descarte la LMP.
 - Si se confirma LMP, se debe suspender el tratamiento con siponimod.
- Se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluyendo los corticosteroides) debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune.
- Se debe vigilar la aparición de neoplasias cutáneas durante el tratamiento con siponimod.
 - Realizar controles dermatológicos cada 6 a 12 meses, según criterio clínico.
 - En aquellos pacientes que estén en tratamiento prolongado serán necesarias exploraciones dermatológicas minuciosas.
 - Si se detecta alguna lesión sospechosa los pacientes deben derivarse a un dermatólogo.
 - Los pacientes no deben recibir de forma concomitante fototerapia con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.
- En el caso de que el paciente desarrolle algún signo o síntoma neurológico o psiquiátrico inesperado o un deterioro neurológico acelerado, se deberá realizar de forma urgente una exploración física y neurológica completa, incluso considerando realizar una RM.
- Si los pacientes desarrollan síntomas indicativos de insuficiencia hepática, se deberá solicitar una prueba para controlar las enzimas hepáticas.
 - Interrumpa el tratamiento si se confirma daño hepático significativo.

Mujeres en edad fértil

Informar de forma regular a las mujeres en edad fértil de que en caso de que se quedasen embarazadas, el tratamiento con siponimod supondría ciertos riesgos para el feto.

Interrumpa el tratamiento si una paciente se queda embarazada o planea quedarse embarazada.

- Siponimod se debe interrumpir al menos 10 días antes de planificar un embarazo. Al interrumpir el tratamiento con siponimod, se debe considerar la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad.
- Informar a la paciente en caso de embarazo accidental.

Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento, se le deben recordar los potenciales riesgos teratogénicos graves para el feto y se debe derivar a un ginecólogo para realizarle un seguimiento estrecho del embarazo.

Después de la interrupción del tratamiento

Repetir el programa de ajuste de la dosis con un nuevo envase de ajuste de dosis si el tratamiento se ha interrumpido por error y:

- Se omite una dosis de ajuste un día durante los primeros 6 días.
- El tratamiento se interrumpe durante ≥ 4 días consecutivos en la fase de mantenimiento.
- La monitorización de la primera dosis también se debe repetir en determinados pacientes (pacientes con bradicardia sinusal (FC < 55 lpm), bloqueo AV de primer o segundo grado o antecedentes de IM o de insuficiencia cardíaca).

Después de la interrupción, siponimod permanece en la sangre hasta 10 días.

- Se debe tener precaución al iniciar otros tratamientos durante este periodo debido al riesgo de efectos aditivos.

Si se interrumpe siponimod, se debe considerar la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad y en consecuencia se debe monitorizar al paciente.

Informar a los pacientes que deben comunicar inmediatamente los signos y síntomas de infección hasta el mes siguiente a la suspensión del tratamiento.

Informar a las pacientes de la necesidad de utilizar un método anticonceptivo efectivo durante al menos los 10 días siguientes a la interrupción del tratamiento.

Informe a la paciente que en caso de embarazo durante los 10 días siguientes a la interrupción de siponimod, independientemente de si se ha asociado o no a un acontecimiento adverso, debe ponerse en contacto con usted inmediatamente.

También puede contactar con Novartis llamando al 900 35 30 36 o por correo electrónico a novartis.responde@novartis.com.

Registro PRIM: Monitorización Intensiva de resultados de embarazo

Le informamos que se ha puesto en marcha un programa de Monitorización Intensiva de resultados de Embarazo (PRIM, por sus siglas en inglés) diseñado para recoger información sobre el embarazo en pacientes expuestas a siponimod inmediatamente antes o durante el embarazo y sobre los resultados del bebé 12 meses después del parto. Informe a sus pacientes acerca de este registro.

Información adicional

Para más información sobre Mayzent, consulte la información de producto disponible en <https://cima.aemps.es>. Asimismo la Guía del Paciente y Cuidador, la Tarjeta de información para mujeres en edad fértil y la Lista de comprobación del Médico se encuentran disponibles en la web de la AEMPS.

Novartis Neuroscience

Novartis AG, Basel 4002, Switzerland

© 2023 Novartis Pharma AG

07/2023

ID MLR: 215701-1