ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película
Mayzent 1 mg comprimidos recubiertos con película
Mayzent 2 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene siponimod ácido fumárico equivalente a 0,25 mg de siponimod.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido contiene 59,1 mg de lactosa (en forma de monohidrato) y 0,092 mg de lecitina de soja.

Mayzent 1 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene siponimod ácido fumárico equivalente a 1 mg de siponimod.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido contiene 58,3 mg de lactosa (en forma de monohidrato) y 0,092 mg de lecitina de soja.

Mayzent 2 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene siponimod ácido fumárico equivalente a 2 mg de siponimod.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido contiene 57,3 mg de lactosa (en forma de monohidrato) y 0,092 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color rojo pálido, redondo, biconvexo, con los bordes biselados de 6,1 mm de diámetro aproximadamente, con el logo de la compañía en una cara y “T” en la otra cara.

Mayzent 1 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color blanco violáceo, redondo, biconvexo, con los bordes biselados de 6,1 mm de diámetro aproximadamente, con el logo de la compañía en una cara y “L” en la otra cara.

Mayzent 2 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, redondo, biconvexo, con los bordes biselados de 6,1 mm de diámetro aproximadamente, con el logo de la compañía en una cara y "II" en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mayzent 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 (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con siponimod debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la esclerosis múltiple.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar un genotipado de CYP2C9 a los pacientes para determinar su estado metabolizador del CYP2C9 (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Los pacientes con un genotipo CYP2C9*3*3, no deben usar siponimod (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Posología

Inicio del tratamiento
El tratamiento debe iniciarse con un envase de ajuste de dosis que dura 5 días. El tratamiento se inicia con 0,25 mg una vez al día los días 1 y 2, seguido de dosis de 0,5 mg el día 3, 0,75 mg el día 4, y 1,25 mg el día 5 administrados una vez al día, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de siponimod recetada al paciente que comienza el día 6 (ver Tabla 1).

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

Tabla 1 Pauta de ajuste de la dosis para llegar a la dosis de mantenimiento

	Ajuste de dosis	Pauta posológica	Dosis
Día 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Día 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Día 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	**AJUSTE DE DOSIS**
Día 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Día 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Día 6	2 mg[1]	1 x 2 mg[1]	**MANTENIMIENTO**

[1] En pacientes con genotipos CYP2C9*2*3 o *1*3, la dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg tomados una vez al día (1 x 1 mg o 4 x 0,25 mg) (ver más arriba y secciones 4.4 y 5.2). La exposición adicional de 0,25 mg en el día 5 no compromete la seguridad del paciente.

Mantenimiento del tratamiento
En los pacientes con genotipos CYP2C9*2*3 o *1*3, la dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg (ver secciones 4.4 y 5.2).

En los pacientes con el resto de genotipos CYP2C9, la dosis de mantenimiento recomendada de siponimod es de 2 mg.

Mayzent se toma una vez al día.

Dosis omitida(s) durante el inicio del tratamiento
Si durante los primeros 6 días de tratamiento se omite una dosis de ajuste un día, se debe reiniciar el tratamiento con un nuevo envase de ajuste de dosis.

Dosis omitida después del día 6
Si se omite una dosis, se debe tomar la siguiente dosis recetada según la pauta prevista; la siguiente dosis no debe doblarse.

Reinicio de la terapia de mantenimiento tras la interrupción del tratamiento
Si se interrumpe el tratamiento de mantenimiento con la omisión de 4 o más dosis diarias consecutivas, se debe reiniciar el tratamiento con siponimod con un nuevo envase de ajuste de dosis.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
Siponimod no se ha estudiado en pacientes a partir de 65 años de edad. Los ensayos clínicos incluyeron pacientes de hasta 61 años. Siponimod se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada ya que los datos de seguridad y eficacia son insuficientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
Siponimod no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver sección 4.3). Aunque no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de siponimod en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral. Siponimod se puede tomar con o sin alimentos.

Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros con agua.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o al cacahuete, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Síndrome de inmunodeficiencia.
- Antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva o de meningitis criptocócica.
- 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) (ver sección 4.4).
- Pacientes con 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 (ver sección 4.4).
- Pacientes homocigóticos para el genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (metabolizador pobre).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo efectivo (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones

Riesgo de infecciones
Un efecto farmacodinámico importante de siponimod es la reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos (ver sección 5.1).

Los efectos de siponimod sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones (ver sección 4.8).

Antes de iniciar el tratamiento se debe disponer de un recuento sanguíneo completo (CSC) reciente (p. ej. dentro de los últimos 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). También se recomienda realizar evaluaciones del CSC de 3 a 4 meses después del inicio del tratamiento y a partir de entonces como mínimo anualmente, y 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 a 1 mg, ya que en los ensayos clínicos la dosis de siponimod se redujo en los pacientes con recuentos absolutos de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$. 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 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.

El inicio del tratamiento se debe posponer en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Dado que los efectos farmacodinámicos residuales, tales como los efectos de disminución del recuento de linfocitos periféricos, pueden durar hasta un periodo de 3 a 4 semanas tras la interrupción del tratamiento, la vigilancia de las infecciones debe continuar a lo largo de este periodo (ver sección “Interrupción de la terapia con siponimod”).

Se debe instruir a los pacientes para la notificación inmediata de síntomas de infección a su médico. En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, se debe realizar un diagnóstico preciso y utilizar estrategias terapéuticas efectivas. Si un paciente desarrolla una infección grave se debe considerar la suspensión del tratamiento con siponimod.

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) con siponimod. Los pacientes que presenten signos y síntomas indicativos de una MC se deben someter a una evaluación diagnóstica rápidamente. Se debe suspender el tratamiento con siponimod hasta que se haya descartado una MC. Si se diagnostica una MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con siponimod (ver sección 4.8). Los médicos deben vigilar los síntomas clínicos o los hallazgos en resonancia magnética (RM) que puedan ser indicativos de LMP. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe suspender el tratamiento con siponimod hasta que se haya descartado una LMP. Si se confirma una LMP, se debe interrumpir el tratamiento con siponimod.

Infección por el virus del herpes
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 [VZV]) con siponimod en cualquier momento del tratamiento. Si aparece meningitis o meningoencefalitis por herpes, se debe interrumpir el tratamiento con siponimod y administrar el tratamiento adecuado para la correspondiente infección. Antes de comenzar el tratamiento con siponimod, los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un médico o sin la documentación de haber completado un ciclo completo de vacunación contra el VZV, se deben someter a una prueba de anticuerpos frente al VZV (ver la siguiente sección Vacunación).

Vacunación
Antes de iniciar el tratamiento con siponimod, se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en aquellos pacientes que no presenten anticuerpos. A partir de ese momento, el inicio del tratamiento con siponimod se debe posponer 1 mes para permitir que la vacunación ejerza todo su efecto (ver sección 4.8).

Durante el tratamiento con siponimod y durante 4 semanas tras la interrupción del tratamiento, los pacientes deben evitar el uso de vacunas de microorganismos vivos atenuados (ver sección 4.5).

Otros tipos de vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con siponimod (ver sección 4.5). Se recomienda interrumpir el tratamiento desde 1 semana antes de la fecha prevista de la vacunación hasta 4 semanas después. Si se interrumpe el tratamiento con siponimod debido a la vacunación, se debe considerar la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad (ver más abajo la sección “Interrupción del tratamiento con siponimod”).

Tratamiento concomitante con tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores
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 durante el tratamiento (ver sección 4.5).

Edema macular

En el ensayo clínico de fase III el edema macular con o sin síntomas visuales se notificó con mayor frecuencia en siponimod (1,8%) que en placebo (0,2%) (ver sección 4.8). La mayoría de los casos ocurrieron en los 3-4 primeros meses de tratamiento. Por ello se recomienda una evaluación oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Dado que los casos de edema macular también se han observado en tratamientos de mayor duración, los pacientes deben notificar las alteraciones visuales en cualquier momento del tratamiento con siponimod y se recomienda realizar una exploración del fondo del ojo, incluyendo la mácula.

El tratamiento con siponimod no se debe iniciar en pacientes con edema macular hasta que se haya resuelto.

Siponimod se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o patología retiniana coexistente/subyacente debido a un posible aumento del riesgo de desarrollar edema macular (ver sección 4.8). Se recomienda realizar a estos pacientes una evaluación oftalmológica antes de iniciar el tratamiento con siponimod y durante el tratamiento de forma regular, dirigida a detectar un edema macular.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con siponimod en pacientes con edema macular. 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.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede ir asociado a retrasos en la conducción auriculoventricular (ver secciones 4.8 y 5.1). Por ello al inicio del tratamiento se aplica un esquema de ajuste de dosis para alcanzar la dosis de mantenimiento en el día 6 (ver sección 4.2).

Tras la primera dosis ajustada, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y la disminución del día 1 es máxima al cabo de 3 a 4 horas aproximadamente. Con el ajuste ascendente y continuado de la dosis, se observan nuevos descensos de la frecuencia cardíaca en los días siguientes, con un descenso máximo con respecto al día 1 (valor inicial) alcanzado el día 5 o 6. El mayor descenso posterior a la dosis diaria en la frecuencia cardíaca media absoluta en cada hora, se observa en el día 1, con un descenso del pulso de 5 a 6 latidos por minuto (lpm) de media. Los descensos posteriores a la dosis en los días siguientes son menos acentuados. Con la administración continuada, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los niveles del placebo en el plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Raramente se observaron frecuencias cardíacas inferiores a 40 lpm. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifestaron en la mayoría de los casos como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma). En los ensayos clínicos se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general Mobitz tipo I (Wenckebach), al inicio del tratamiento en menos del 1,7% de los pacientes.

La mayoría de los acontecimientos bradiarrítmicos o de los retrasos de la conducción auriculoventricular fueron asintomáticos, transitorios, resolvieron en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento. En el caso de que aparezcan síntomas tras la administración (mareo, dolor torácico no cardíaco y cefalea), se deben iniciar las medidas clínicas adecuadas y continuar la monitorización del paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. En caso necesario, la disminución de la frecuencia cardíaca provocada por siponimod puede ser revertida mediante dosis parenterales de atropina o de isoprenalina.

Recomendación al inicio del tratamiento en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes
Como medida de precaución, los pacientes con las siguientes afecciones cardíacas deben permanecer en observación durante un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de siponimod por si aparecen signos y síntomas de bradicardia (ver también la sección 4.3):
- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 lpm),
- antecedentes de bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I],
- antecedentes de infarto de miocardio,
- antecedentes de insuficiencia cardíaca (pacientes con clase I y II según la NYHA).

En estos pacientes se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si tras la administración aparecen síntomas relacionados con la conducción o bradiarritmia, o si el ECG realizado 6 horas después de la administración muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc ≥500 mseg, se deben iniciar las medidas adecuadas y continuar con la observación hasta la resolución de los síntomas/resultados anómalos. Si se requiere tratamiento farmacológico, se debe continuar la monitorización durante la noche y se debe repetir la monitorización durante 6 horas después de la segunda dosis.

Debido al riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco graves o de bradicardia significativa, siponimod **no se debe utilizar** en pacientes con:
- antecedentes de bradicardia sintomática o síncope recurrente,
- hipertensión no controlada, o
- apnea del sueño no tratada grave.

En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con siponimod si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales, y antes de iniciar el tratamiento se debe consultar a un cardiólogo para determinar la estrategia de monitorización más adecuada.

Un estudio exhaustivo del intervalo QT demostró que no había ningún efecto directo significativo sobre la prolongación del intervalo QT y que siponimod no está asociado con un efecto arritmogénico relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento puede provocar una disminución de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste de dosis. Siponimod no se ha estudiado en pacientes con una prolongación del intervalo QT significativa (QTc >500 mseg) ni en pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT. En el caso que se considere el tratamiento con siponimod en pacientes con una prolongación del intervalo QT significativa preexistente o que estén en tratamiento con medicamentos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas, antes de iniciar el tratamiento se debe consultar a un cardiólogo para determinar la estrategia de monitorización más adecuada durante el inicio del tratamiento.

Siponimod no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (p. ej. quinidina, procainamida) o de clase III (p. ej. amiodarona, sotalol). Los medicamentos antiarrítmicos de clase Ia y clase III, se han asociado con casos de torsades de pointes en pacientes con bradicardia. Dado que el inicio del tratamiento provoca una disminución de la frecuencia cardíaca, siponimod no se debe usar concomitantemente con estos medicamentos durante el inicio del tratamiento.

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con antagonistas de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (tales como verapamilo o diltiazem) u otras sustancias que pueden disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej. ivabradina o digoxina), la experiencia es limitada dado que estos medicamentos no se estudiaron en pacientes que recibieron siponimod en los ensayos clínicos. El uso concomitante de estas sustancias durante el inicio del tratamiento se puede asociar con bradicardia grave y bloqueo cardíaco. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con siponimod no se debe iniciar en pacientes que están siendo tratados con estas sustancias (ver sección 4.5). En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con siponimod si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

En el caso que durante el inicio del tratamiento con siponimod se considere el tratamiento concomitante con alguna de las sustancias mencionadas anteriormente, se debe consultar a un cardiólogo con respecto al cambio a un medicamento que no disminuya la frecuencia cardíaca o realizar una monitorización adecuada durante el inicio del tratamiento.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando siponimod se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe considerar la frecuencia cardíaca en reposo antes de introducir el tratamiento con siponimod. Si con el tratamiento betabloqueante crónico la frecuencia cardíaca en reposo es >50 lpm, se puede introducir siponimod. Si la frecuencia cardíaca en reposo es ≤50 lpm, se debe interrumpir el tratamiento betabloqueante hasta que la frecuencia cardíaca basal sea >50 lpm. Es entonces cuando se puede iniciar el tratamiento con siponimod, y tras la fase de ajuste ascendente de la dosis y una vez se ha alcanzado la dosis de mantenimiento (ver sección 4.5), se puede reanudar el tratamiento con el betabloqueante.

<u>Función hepática</u>

Antes de iniciar el tratamiento con siponimod se debe disponer de los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (es decir obtenidos en los últimos 6 meses).

En el ensayo clínico de fase III, se observaron valores de alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con siponimod 2 mg respecto al 1,5% de los pacientes que recibieron placebo (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió si el aumento fue superior al triple y el paciente mostraba síntomas relacionados con la función hepática o si la elevación excedió un aumento 5 veces mayor. En el ensayo clínico de fase III, el 1% de todas las interrupciones cumplió uno de estos criterios.

En los pacientes que durante el tratamiento desarrollen síntomas indicativos de disfunción hepática se debe realizar un control de las enzimas hepáticas y se debe interrumpir el tratamiento con siponimod si se confirma la existencia de daño hepático significativo. La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina o no otra causa de daño hepático y de los beneficios para el paciente con la reanudación del tratamiento frente a los riesgos de recurrencia de la disfunción hepática.

Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan mayor riesgo de presentar valores elevados en las pruebas de la función hepática durante el tratamiento con siponimod, se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Neoplasmas cutáneos

Se han notificado casos de carcinoma de células basales (CCB) y de otros neoplasmas cutáneos, incluyendo carcinoma de células escamosas (CCE), en pacientes que recibieron siponimod, sobre todo en pacientes con una duración del tratamiento mayor (ver sección 4.8).

Se recomienda realizar un examen dermatológico a todos los pacientes al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. Se deben mantener exámenes dermatológicos minuciosos con una duración del tratamiento más prolongada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten de forma inmediata a su médico cualquier lesión dudosa que aparezca en la piel. Se debe advertir a los pacientes tratados con siponimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Síntomas/signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han descrito casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de siponimod. Sin embargo, si un paciente en tratamiento con siponimod presenta algún síntoma/signo neurológico o psiquiátrico inesperado (p. ej. déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales o cualquier otro síntoma/signo cortical neurológico o cualquier síntoma/signo indicativo de un aumento de la presión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, se debe programar inmediatamente una exploración neurológica y física completa y considerar la realización de una RM.

Tratamiento previo con tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie a los pacientes de otras terapias modificadoras de la enfermedad a siponimod, se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto inmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con siponimod, se recomienda disponer de un recuento de linfocitos periféricos (CSC) para garantizar que hayan desaparecido los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej. citopenia).

Debido a las características y duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab descritos en su información de producto, no se recomienda iniciar el tratamiento con siponimod después de alemtuzumab.

En general, se puede iniciar el tratamiento con siponimod inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con interferón beta o con acetato de glatiramero.

Efectos sobre la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicamentos fueron excluidos para la participación en los ensayos clínicos y se debe tener precaución especial si se trata con siponimod a pacientes con hipertensión no controlada.

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, los casos de hipertensión se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%). El tratamiento con siponimod produjo un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica que se manifestó poco tiempo después del inicio del tratamiento, alcanzó su efecto máximo tras aproximadamente 6 meses de tratamiento (sistólica 3 mmHg, diastólica 1,2 mmHg) y luego permaneció estable. El efecto persistió con el tratamiento continuado.

Durante el tratamiento con siponimod se debe controlar la presión arterial de forma regular.

Genotipo CYP2C9

Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar un genotipado de CYP2C9 a los pacientes para determinar su estado metabolizador del CYP2C9 (ver sección 4.2). No se debe tratar con siponimod a los pacientes homocigóticos para CYP2C9*3 (el genotipo CYP2C9*3*3 está presente en aproximadamente el 0,3 - 0,4% de la población). El uso de siponimod en estos pacientes produce concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente elevadas. En los pacientes con un genotipo CYP2C9*2*3 (1,4-1,7% de la población) y en los pacientes con un genotipo*1*3 (9-12% de la población), la dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg al día para evitar un aumento de la exposición a siponimod (ver secciones 4.2 y 5.2).

Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo para el feto, siponimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo efectivo. Antes de iniciar el tratamiento, las mujeres en edad fértil deben ser informadas de este riesgo para el feto, deben disponer de un test de embarazo con resultado negativo y deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 días después de la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.3 y 4.6).

Interrupción del tratamiento con siponimod

Raramente tras la interrupción del tratamiento con otro modulador del receptor S1P, se ha notificado exacerbación grave de la enfermedad, incluyendo un efecto rebote de la enfermedad. Se debe considerar la posibilidad de exacerbación grave de la enfermedad tras suspender el tratamiento con siponimod. En cuanto se interrumpe el tratamiento con siponimod se debe hacer un seguimiento de los pacientes para detectar signos relevantes de una posible exacerbación grave o recurrencia de la actividad de la enfermedad elevada y se debe iniciar el tratamiento adecuado según se requiera.

Tras la interrupción del tratamiento con siponimod, éste permanece en la sangre hasta 10 días. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo causará una exposición concomitante a la de siponimod.

En la gran mayoría (90%) de pacientes con EMSP, el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en los 10 días siguientes a la interrupción del tratamiento. Sin embargo, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del recuento de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3-4 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores durante este periodo puede producir un efecto aditivo en el sistema inmune y por ello se debe tener precaución durante las 3 a 4 semanas después de la última dosis.

Interferencia con los análisis hematológicos

Dado que siponimod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante su redistribución en órganos linfoides secundarios, no es posible utilizar los recuentos de linfocitos sanguíneos periféricos para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos en un paciente tratado con siponimod. Las pruebas de laboratorio que utilizan células mononucleares circulantes requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulantes.

Excipientes

Los comprimidos contienen lecitina de soja. Los pacientes hipersensibles al cacahuete o a la soja no deben tomar siponimod (ver sección 4.3).

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

No se ha estudiado el uso de siponimod en combinación con tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune durante esta terapia y en las semanas siguientes a la interrupción de cualquiera de esos medicamentos (ver sección 4.4).

Debido a las características y duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab descritos en su información de producto, no se recomienda iniciar el tratamiento con siponimod después de alemtuzumab a menos que los beneficios del tratamiento superen claramente los riesgos para el paciente (ver sección 4.4).

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

Durante el inicio del tratamiento, siponimod no se debe usar concomitantemente en pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (p. ej. quinidina, procainamida) o de clase III (p. ej. amiodarona, sotalol), medicamentos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas, antagonistas de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (tales como verapamilo o diltiazem) u otras sustancias que pueden disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej. ivabradina o digoxina), debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca (ver sección 4.4). No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de estos medicamentos con siponimod. El uso concomitante de estas sustancias durante el inicio del tratamiento puede estar asociado con bradicardia grave y bloqueo cardíaco. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con siponimod no se debe iniciar en pacientes que están siendo tratados con estas sustancias (ver sección 4.4). En el caso que se considere el tratamiento con siponimod, se debe consultar a un cardiólogo con respecto al cambio a medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o realizar una monitorización adecuada durante el inicio del tratamiento.

Betabloqueantes

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con siponimod en pacientes que estén tomando medicamentos betabloqueantes debido a los efectos aditivos de disminución de la frecuencia cardíaca (ver sección 4.4). El tratamiento betabloqueante se puede iniciar en pacientes que reciben dosis estables de siponimod.

El efecto cronotrópico negativo de la administración simultánea de siponimod y propranolol se evaluó en un estudio específico farmacodinámico y de seguridad. La adición de propranolol en el estado estacionario farmacocinético/farmacodinámico de siponimod produjo efectos cronotrópicos negativos menos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) en comparación con la adición de siponimod en el estado estacionario farmacocinético/farmacodinámico de propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

Vacunación

Durante el tratamiento con siponimod y durante 4 semanas después de haberlo interrumpido, se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos vivos atenuados, ya que pueden conllevar un riesgo de infección (ver sección 4.4).

Durante el tratamiento con siponimod y hasta 4 semanas después de haberlo interrumpido las vacunaciones pueden ser menos efectivas. Se considera que la eficacia de la vacunación no se ve afectada si el tratamiento con siponimod se suspende desde 1 semana antes de la vacunación hasta 4 semanas después de la misma. En un estudio específico de fase I con voluntarios sanos, el tratamiento concomitante de siponimod con vacunas contra la gripe o una interrupción del tratamiento más corta (desde 10 días antes de la vacunación hasta 14 días después de la misma) mostró tasas de respuesta inferiores (aproximadamente de un 15% a un 30% más bajas) comparado con el placebo, mientras que la eficacia de una vacunación PPV 23 no se vio afectada por el tratamiento concomitante con siponimod (ver sección 4.4).

Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de siponimod

El siponimod se metaboliza principalmente por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) y en menor grado mediante el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%). El CYP2C9 es un enzima polimórfico y se prevé que el efecto por interacción farmacológica (DDI, por sus siglas en inglés) en presencia de inductores o inhibidores del CYP3A o del CYP2C9 dependerá del genotipo CYP2C9.

Inhibidores del CYP2C9 y del CYP3A4
No se recomienda el uso concomitante de siponimod y de medicamentos que provocan una inhibición moderada del CYP2C9 e inhibición moderada o potente del CYP3A4, debido a un aumento significativo en la exposición al siponimod. Este régimen de medicamentos concomitantes puede ser un inhibidor dual moderado de CYP2C9/CYP3A4 (p. ej. fluconazol) o un inhibidor moderado del CYP2C9 en combinación con un inhibidor moderado o potente del CYP3A4 por separado.

La administración conjunta de fluconazol (inhibidor dual moderado del CYP2C9/ CYP3A4) 200 mg al día en el estado estacionario y de una dosis única de siponimod 4 mg en voluntarios sanos con un genotipo CYP2C9*1*1 aumentó al doble el área bajo la curva (AUC) del siponimod. De acuerdo con la evaluación del potencial de interacción farmacológica usando el modelo farmacocinético basado en la fisiología (PBPK, por sus siglas en inglés), se prevé un incremento máximo del doble en el AUC de siponimod en los distintos genotipos cuando se administra con cualquier tipo de inhibidores del CYP3A4 y CYP2C9, excepto en los pacientes con un genotipo CYP2C9*2*2. En los pacientes CYP2C9*2*2 se espera un aumento en el AUC de siponimod de 2,7 veces, en presencia de inhibidores moderados del CYP2C9 y el CYP3A4.

Inductores del CYP2C9 y del CYP3A4
El siponimod se puede combinar con la mayoría de tipos de inductores del CYP3A4 y del CYP2C9. Sin embargo cabe esperar una reducción en la exposición al siponimod, por lo que se debe considerar la idoneidad y el beneficio esperado del tratamiento cuando siponimod se combine:

- con inductores duales potentes del CYP3A4 e inductores moderados del CYP2C9 (p.ej. carbamazepina) o con un inductor moderado del CYP2C9 en combinación con un inductor potente del CYP3A4 por separado, en todos los pacientes con independencia del genotipo
- con inductores moderados del CYP3A4 (p.ej. modafinilo) o con inductores potentes del CYP3A4 en pacientes con un genotipo CYP2C9*1*3 o *2*3.

En estas condiciones se espera una reducción significativa en la exposición al siponimod (de hasta un 76% y 51% respectivamente) de acuerdo con la evaluación del potencial de interacción farmacológica usando el modelo PBPK. La administración conjunta de siponimod 2 mg al día en presencia de dosis diarias de 600 mg de rifampicina (inductor potente del CYP3A4 y moderado del CYP2C9) redujo el $AUC_{tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ del siponimod en un 57% y 45% respectivamente, en los sujetos con genotipo CY2C9*1*1.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de siponimod con el anticonceptivo oral combinado de etinilestradiol y levonorgestrel no reveló efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética ni la farmacodinamia de dicho anticonceptivo. Por tanto, la eficacia del anticonceptivo oral investigado se mantuvo durante el tratamiento con siponimod.

No se han realizado estudios de interacciones con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos, sin embargo no se espera que siponimod tenga ningún efecto sobre la eficacia de los anticonceptivos orales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Siponimod está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver sección 4.3). Por ello, antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil se debe disponer del resultado negativo de un test de embarazo y se les debe advertir sobre el riesgo grave para el feto. Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos los diez días siguientes a la última dosis de siponimod administrada (ver sección 4.4).

El Paquete de Información para el Médico también incluye medidas específicas. Estas medidas se deben implementar antes de recetar siponimod a pacientes de sexo femenino y durante el tratamiento.

En el caso que se interrumpa el tratamiento con siponimod debido a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad (ver sección 4.4).

Embarazo

No se disponde de datos, o éstos son muy limitados, relativos al uso de siponimod en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que siponimod causa embriotoxicidad y fetotoxicidad en ratas y conejos y teratogenicidad en ratas, incluyendo muertes embriofetales y malformaciones esqueléticas o viscerales a niveles de exposición comparables a la exposición en humanos a la dosis diaria de 2 mg (ver sección 5.3). Además, la experiencia clínica con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato indicó un riesgo 2 veces superior de malformaciones congénitas mayores cuando se administra durante el embarazo en comparación con la tasa observada en la población general.

En consecuencia, siponimod está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). El tratamiento con siponimod se debe interrumpir al menos 10 días antes de planificar un embarazo (ver sección 4.4). Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento con siponimod, se debe discontinuar el tratamiento. El médico debe advertir del riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías.

Lactancia

Se desconoce si el siponimod o sus metabolitos principales se excretan a la leche materna. Siponimod y sus metabolitos se excretan a la leche de ratas. Siponimod no se debe usar durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de siponimod sobre la fertilidad en humanos. Siponimod no tuvo ningún efecto sobre los órganos reproductores masculinos en ratas y monos ni sobre los parámetros de fertilidad en ratas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de siponimod sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, cuando se inicia el tratamiento con siponimod ocasionalmente puede aparecer mareo. Por ello, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas durante el primer día del inicio del tratamiento con siponimod (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea (15%) e hipertensión (12,6%).

Tabla de reacciones adversas

Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Además la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2 Tabla de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Herpes zóster
Raras	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Frecuencia no conocida	Meningitis criptocócica
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Frecuentes	Nevus melanocítico Carcinoma de células basales
Poco frecuentes	Carcinoma de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Linfopenia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo Convulsión Temblor
Trastornos oculares	
Frecuentes	Edema macular
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Bradicardia Bloqueo auriculoventricular (primer y segundo grado)
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas Diarrea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor en una extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico Astenia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Aumento de los valores en la prueba de la función hepática
Frecuentes	Disminución de los valores en la prueba de la función pulmonar

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones
En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue comparable a la de los que recibieron placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). Sin embargo, se notificó un aumento en la tasa de infecciones por herpes zóster con siponimod (2,5%) comparado con placebo (0,7%).

Se han observado casos de meningitis o meningoencefalitis causados por el virus de la varicela-zóster con siponimod en cualquier momento del tratamiento. También se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) con siponimod (ver sección 4.4).

Edema macular
El edema macular se notificó con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron siponimod (1,8%) que en los 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 notificaron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6 meses (ver sección 4.4). Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros fueron asintomáticos y diagnosticados durante una exploración oftalmológica de rutina. En general el edema macular mejoró o desapareció de manera espontánea tras la interrupción del tratamiento. No se ha evaluado el riesgo de recurrencia tras una nueva exposición.

Bradiarritmia
El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede estar asociado con retrasos en la conducción auriculoventricular (ver sección 4.4). La bradicardia se notificó en el 6,2% de los pacientes tratados con siponimod en comparación con el 3,1% que recibió el placebo y el bloqueo AV en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod comparado con el 0,7% que recibió placebo (ver sección 4.4).

El descenso máximo de la frecuencia cardíaca se observa en las primeras 6 horas tras la administración.

Durante la fase de dosificación inicial se observó una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca dependiente de la dosis que se estabilizó a dosis ≥5 mg. Se detectaron acontecimientos bradiarrítmicos (bloqueos AV y pausas sinusales) con una mayor incidencia en el tratamiento con siponimod comparado con el placebo.

La mayor parte de los bloqueos AV y pausas sinusales ocurrieron a dosis superiores a la dosis terapéutica de 2 mg, con una incidencia notablemente superior en condiciones de no ajuste de la dosis comparado con condiciones de ajuste.

La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por siponimod se puede revertir con atropina o isoprenalina.

Pruebas de la función hepática
En pacientes con EM tratados con siponimod se ha notificado un aumento de las enzimas hepáticas (sobre todo elevación de ALT). En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, los aumentos de los valores en la prueba de la función hepática se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron placebo (3,1%), principalmente a causa de las elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT/AST) y de la GGT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los niveles de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras la interrupción del tratamiento con siponimod (ver sección 4.4).

Presión arterial
En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, los casos de hipertensión se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%). El tratamiento con siponimod produjo un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica que se manifestó poco tiempo después del inicio del tratamiento, alcanzó su efecto máximo tras aproximadamente 6 meses de tratamiento (sistólica 3 mmHg, diastólica 1,2 mmHg) y luego permaneció estable. El efecto persistió con el tratamiento continuado.

Convulsiones
En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, se notificaron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod comparado con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo.

Efectos respiratorios
En el tratamiento con siponimod se observaron disminuciones leves en los valores del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF_1) y de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés). En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 del tratamiento, los cambios medios en el VEF_1 respecto al inicio en el grupo con siponimod fueron de -0,1 L en cada tiempo analizado, sin ningún cambio en el grupo placebo. Estas observaciones fueron ligeramente más elevadas (aproximadamente un cambio medio de 0,15 L respecto al inicio en el VEF_1) en pacientes con trastornos respiratorios tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma, tratados con siponimod. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en acontecimientos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En sujetos sanos se determinó que la dosis única máxima tolerada era de 25 mg, basado en la aparición de bradicardia sintomática tras administrar dosis únicas de 75 mg. Unos pocos sujetos recibieron accidentalmente dosis de hasta 200 mg diarios durante 3 a 4 días y presentaron elevaciones transitorias, asintomáticas, de leves a moderadas en las pruebas de la función hepática.

Un paciente (con antecedentes de depresión) que tomó 84 mg de siponimod, presentó una elevación leve de las transaminasas hepáticas.

Si la sobredosis constituye la primera exposición a siponimod o sucede durante la fase de ajuste de la dosis de siponimod, es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, que podría incluir monitorización durante toda la noche. Se requieren mediciones periódicas de la frecuencia del pulso y de la presión arterial y se deben realizar electrocardiogramas (ver secciones 4.2 y 4.4).

No se dispone de un antídoto específico contra siponimod. Ni la diálisis ni el intercambio de plasma conseguirían una eliminación significativa de siponimod del organismo

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P), código ATC: L04AE03

Mecanismo de acción

El siponimod es un modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). El siponimod se une selectivamente a dos de los cinco receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) de la S1P, concretamente a S1P1 y S1P5. Al actuar como un antagonista funcional en los receptores de la S1P1 de los linfocitos, el siponimod previene la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos. Esto reduce la recirculación de las células T en el sistema nervioso central (SNC) y limita la inflamación central.

Efectos farmacodinámicos

Reducción de los linfocitos en sangre periférica
El siponimod induce una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos en sangre periférica en las 6 horas siguientes a la administración de la primera dosis, debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Con la administración diaria continuada el recuento de linfocitos sigue disminuyendo llegando a un recuento de linfocitos medio (IC 90%) mínimo de aproximadamente 0,560 (0,271-1,08) células/nL en un paciente con EMSP típico con genotipo CYP2C9*1*1 o *1*2, de raza distinta a la japonesa y que corresponde al 20-30% del valor inicial. Los recuentos bajos de linfocitos se mantienen con la administración diaria.

En la gran mayoría (90%) de pacientes con EMSP, los recuentos de linfocitos vuelven a los valores normales en los 10 días siguientes a la interrupción del tratamiento. Tras la interrupción del tratamiento con siponimod pueden persistir efectos de disminución residuales en el recuento de linfocitos periférico hasta 3-4 semanas después de la última dosis.

Frecuencia cardíaca y ritmo cardíaco
El siponimod produce una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca y de la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento (ver secciones 4.4 y 4.8), lo cual por su mecanismo de acción está relacionado con la activación de los canales de potasio de rectificación interna acoplados a proteínas G (GIRK) mediante la estimulación del receptor S1P1 y dando lugar a una hiperpolarización celular y una reducción de la excitabilidad. Debido a su antagonismo funcional en los receptores S1P1, el ajuste de dosis inicial de siponimod desensibiliza los canales GIRK sucesivamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

Potencial para prolongar el intervalo QT
Los efectos de la dosis terapéutica (2 mg) y supraterapéutica (10 mg) de siponimod en la repolarización cardíaca se investigaron en un estudio exhaustivo del intervalo QT. Los resultados no sugieren ningún potencial arritmogénico relacionado con la prolongación del intervalo QT con siponimod. Siponimod aumentó el cambio medio en el intervalo QTcF con respecto al inicio corregido por el placebo (ΔΔQTcF) en más de 5 ms, con un efecto medio máximo de 7,8 ms (2 mg) y 7,2 ms (10 mg) respectivamente, a las 3 horas tras la administración. El límite superior del IC unilateral del 95% para el ΔΔQTcF permaneció por debajo de 10 ms en todos los tiempos analizados. Un análisis categórico no reveló ningún valor de QTc surgido durante el tratamiento superior a 480 ms, ningún aumento del QTc de más de 60 ms con respecto al inicio y ningún valor de QT/QTc corregido o no corregido superó los 500 ms.

Función pulmonar
El tratamiento con siponimod en dosis únicas o múltiples durante 28 días no se asocia a aumentos clínicamente relevantes de la resistencia de las vías respiratorias, medida a través del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF_1) y del flujo espiratorio forzado (FEF) durante la espiración del 25 al 75% de la capacidad vital forzada ($FEF_{25-75\%}$). A dosis unitarias no terapéuticas (>10 mg) se observó una ligera tendencia de disminución del VEF_1. La administración de dosis múltiples de siponimod se asoció a cambios de intensidad leve a moderada en el VEF_1 y el $FEF_{25-75\%}$, que no eran dependientes de la dosis ni del momento del día y que no estaban relacionados con ningún signo clínico de aumento de la resistencia de las vías respiratorias.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de siponimod se ha investigado en un ensayo de fase III que evalúa la administración de dosis de 2 mg una vez al día en pacientes con EMSP.

Ensayo A2304 (EXPAND) en EMSP
El ensayo A2304 fue un ensayo de fase III determinado por el número de eventos y el tiempo de seguimiento, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con EMSP con evidencia documentada de progresión en los 2 últimos años en ausencia de brotes o con independencia de los mismos, sin evidencia de brotes en los 3 meses previos al reclutamiento en el ensayo y con una puntuación media de 3,0 a 6,5 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) en el momento de entrar en el estudio. La puntuación media en la EDSS al inicio fue de 6,0. No se incluyeron pacientes mayores de 61 años. En relación con la actividad de la enfermedad, las características distintivas de la actividad inflamatoria en la EMSP pueden estar relacionadas con los brotes o con la imagen (es decir lesiones T1 realzadas con Gd o lesiones T2 activas [nuevas o que han crecido]).

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir siponimod 2 mg una vez al día o placebo. Se realizaron evaluaciones clínicas en el momento de la selección, cada 3 meses y en el momento que se producía un brote. Se efectuaron evaluaciones por RM en el momento de la selección y cada 12 meses.

La variable primaria del ensayo fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada (PDC) durante 3 meses, determinada como un incremento de al menos 1 punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5 o superior), que se mantenía durante 3 meses. Las variables secundarias claves fueron el tiempo transcurrido hasta un empeoramiento de al menos un 20% con respecto al inicio, en la prueba de la marcha cronometrada de 25 pies (T25FW, por sus siglas en inglés) confirmado durante 3 meses y el cambio en el volumen de lesiones en T2 respecto al inicio. Las variables secundarias adicionales incluyeron el tiempo transcurrido hasta una PDC durante 6 meses, el cambio porcentual en el volumen cerebral y las mediciones de la actividad inflamatoria de la enfermedad (tasa anualizada de brotes, lesiones en la RM). El cambio en la velocidad de procesamiento cognitivo medido según la puntuación de la prueba Symbol Digit Modality Test , fue una variable exploratoria.

La duración del ensayo fue variable en función del paciente (la duración media fue de 21 meses, rango: 1 día a 37 meses).

En el ensayo se aleatorizaron 1 651 pacientes para recibir siponimod 2 mg (N=1 105) o placebo (N=546); el 82% de los pacientes tratados con siponimod y el 78% de los pacientes tratados con placebo completaron el ensayo. La mediana de edad fue de 49 años, la mediana de la duración de la enfermedad fue de 16 años y la mediana de la puntuación EDSS fue de 6,0 al inicio. El 64% de los pacientes no tuvo ningún brote en los 2 años previos a la entrada en el estudio y el 76% no presentaba lesiones realzadas con gadolinio (Gd) en su RM inicial. El 78% de los pacientes habían recibido un tratamiento previo para la EM.

El tiempo hasta la aparición de la PDC durante 3 meses y 6 meses se retrasó de manera significativa con siponimod, con una reducción del riesgo de PDC durante 3 meses del 21% comparado con el placebo (hazard ratio [HR] 0,79, p=0,0134) y una reducción del riesgo de PDC durante 6 meses del 26% comparado con el placebo (HR 0,74, p=0,0058).

Figura 1 Pacientes con PDC durante 3 y 6 meses en base a las curvas EDSS-Kaplan-Meier (conjunto de análisis completo, ensayo A2304)

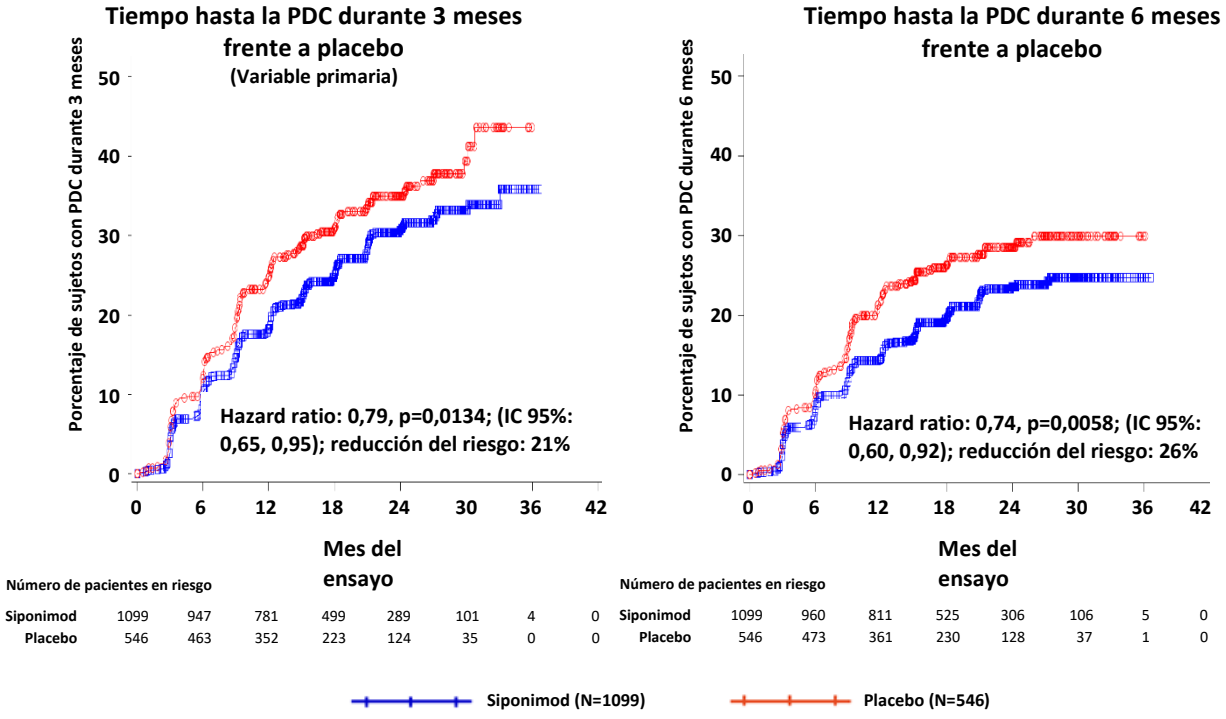


Tabla 3 Resultados clínicos y de RM del ensayo A2304

Variables	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1 099)	**Placebo (n=546)**
Variables clínicas		
Variable primaria de eficacia: Proporción de pacientes con una progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses (variable primaria)	26,3%	31,7%
Reducción del riesgo[1]	21% (p=0,0134)	
Proporción de pacientes con un aumento del 20% en la prueba de la marcha cronometrada de 25 pies confirmada durante 3 meses	39,7%	41,4%
Reducción del riesgo[1]	6% (p=0,4398)	
Proporción de pacientes con una progresión de la discapacidad confirmada durante 6 meses	19,9%	25,5%
Reducción del riesgo[1]	26% *[(p=0,0058)]*[6]	
Tasa anualizada de brotes (TAB)	0,071	0,152
Reducción de la tasa[2]	55% *[(p<0,0001)]*[6]	
Variables de RM		
Cambio en el volumen de la lesión en T2 respecto al inicio (mm^3)[3]	+184 mm^3	+879 mm^3
Diferencia en el cambio en el volumen de la lesión en T2	-695 mm^3 (p<0,0001)[7]	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde el inicio (IC 95%)[3]	-0,497%	-0,649%
Diferencia en el cambio porcentual en el volumen cerebral	0,152% *[(p=0,0002)]*[6]	
Promedio del número acumulado de lesiones ponderadas en T1 realzadas con Gd (IC 95%)[4]	0,081	0,596
Reducción de la tasa	86% *[(p<0,0001)]*[6]	
Proporción de pacientes con un empeoramiento de 4 puntos en la prueba Symbol Digit Modality Test[5]	16,0%	20,9%
Reducción del riesgo[1]	25% *[(p=0,0163)]*[6]	

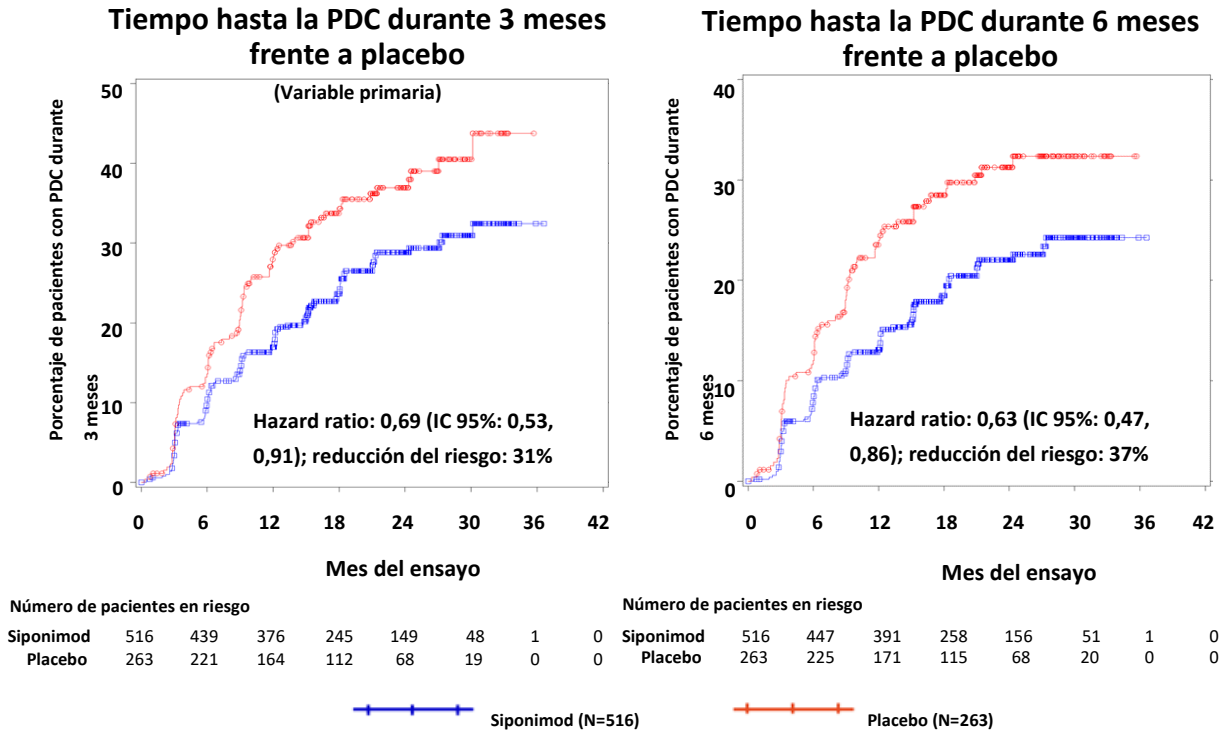
[1] Modelo Cox para el tiempo hasta la progresión
[2] Modelo para los acontecimientos recurrentes
[3] Promedio del mes 12 y mes 24
[4] Hasta el mes 24
[5] Confirmado a los 6 meses
[6] *[Valor de p nominal para las variables no incluidas en la prueba jerárquica y no ajustadas para la multiplicidad]*
[7] Valor de p no confirmatorio; procedimiento de prueba jerárquica finalizado antes de alcanzar la variable

Los resultados del ensayo mostraron una reducción del riesgo en el tiempo transcurrido hasta la PDC durante 3 meses y 6 meses variable pero consistente con siponimod en comparación con el placebo, en los subgrupos definidos en función del sexo, la edad, la actividad recidivante antes del ensayo, la actividad de la enfermedad según la RM al inicio, la duración de la enfermedad y los grados de discapacidad al inicio.

En el subgrupo de pacientes (n=779) con enfermedad activa (definido como pacientes con brotes en los 2 años previos al ensayo y/o la presencia de lesiones T1 realzadas con Gd al inicio) las características basales fueron similares a las de la población total. La mediana de edad fue de 47 años, la mediana de la duración de la enfermedad fue de 15 años y la mediana de la puntuación EDSS al inicio fue de 6,0.

El tiempo hasta la aparición de la PDC durante 3 meses y 6 meses se retrasó de manera significativa en los pacientes con enfermedad activa tratados con siponimod, en un 31% comparado con placebo (hazard ratio [HR] 0,69; IC 95%: 0,53, 0,91) y en un 37% comparado con placebo (HR 0,63; CI 95%: 0,47, 0,86), respectivamente. La TAB (brotes confirmados) se redujo en un 46% (tasa TAB 0,54; IC 95%: 0,39, 0,77) comparado con placebo. La reducción de la tasa relativa del número acumulado de lesiones ponderadas en T1 realzadas con Gd durante 24 meses fue del 85% (cociente de tasas 0,155; IC 95%: 0,104, 0,231) comparado con placebo. Las diferencias en el cambio en el volumen de la lesión en T2 y en el cambio porcentual del volumen cerebral (promedio de los meses 12 y 24) comparado con placebo fueron de -1 163 mm^3 (IC 95%: -1 484, -843 mm^3) y 0,141% (IC 95%: 0,020, 0,261%), respectivamente.

Figura 2 Pacientes con PDC durante 3 y 6 meses en base a las curvas EDSS-Kaplan-Meier – Subgrupo con EMSP activa (conjunto de análisis completo, ensayo A2304)



En el subgrupo de pacientes (n=827) sin signos ni síntomas de actividad de la enfermedad (definido como pacientes sin brotes en los 2 años previos al ensayo y sin presencia de lesiones T1 realzadas con Gd al inicio), los efectos sobre la PDC durante 3 meses y 6 meses fueron inferiores (las reducciones del riesgo fueron del 7% y del 13%, respectivamente).

Un análisis post hoc del ensayo A2304 (EXPAND) mostró que siponimod retrasaba la progresión a una EDSS ≥7,0 (sostenida hasta el final del ensayo, esto es, tiempo hasta la silla de ruedas), resultando en una reducción del riesgo del 38% (HR del modelo Cox 0,62; IC 95%: 0,41, 0,92). La estimación Kaplan-Meier del porcentaje de pacientes que progresaron a una EDSS ≥7,0 en el mes 24 fue del 6,97% en el grupo siponimod y del 8,72% en el grupo placebo. En el subgrupo de pacientes con EMSP activa, la reducción del riesgo fue del 51% (HR 0,49; IC 95%: 0,27, 0,90) y las estimaciones Kaplan-Meier en el mes 24 fueron del 6,51% en el grupo siponimod y del 8,69% en el grupo placebo. Dado que estos resultados eran de carácter exploratorio, deben interpretarse con cautela.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con siponimod en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la esclerosis múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El tiempo transcurrido (T_{max}) hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (C_{max}) tras la administración oral múltiple de siponimod es de unas 4 horas (rango: de 2 a 12 horas). La absorción del siponimod es elevada (≥70%, según la cantidad de radioactividad excretada en la orina y la cantidad de metabolitos en las heces extrapoladas al infinito). La biodisponibilidad oral absoluta del siponimod es del 84% aproximadamente. Con la administración de 2 mg de siponimod una vez al día durante 10 días se observó una C_{max} media de 30,4 ng/ml y un AUC_{tau} medio de 558 h*ng/ml el día 10. El estado estacionario se alcanzó al cabo de 6 días aproximadamente de administración múltiple de siponimod una vez al día.

A pesar del incremento en el T_{max} a 8 horas después de una dosis única, la ingestión de alimentos no tuvo ningún efecto sobre la exposición sistémica del siponimod (C_{max} y AUC), por tanto siponimod se puede tomar con independencia de las comidas (ver sección 4.2).

Distribución

El siponimod se distribuye a los tejidos corporales con un volumen de distribución medio moderado de 124 litros. La fracción de siponimod detectada en plasma es del 68% en humanos. El siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La unión del siponimod a proteínas es >99,9% en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Biotransformación

El siponimod se metaboliza ampliamente, principalmente a través del citocromo P450 2C9 (CYP2C9) (79,3%) y en menor grado mediante el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (18,5%).

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

Las investigaciones *in vitro* indicaron que a la dosis terapéutica de 2 mg una vez al día, el siponimod y sus metabolitos sistémicos principales M3 y M17 no muestran ningún potencial de interacción farmacológica clínicamente relevante para todos los enzimas CYP y transportadores investigados, y no requiere investigación clínica.

El CYP2C9 es polimórfico y el genotipo afecta las contribuciones parciales de las dos vías metabólicas oxidativas a la eliminación global. El modelo PBPK indica que existe una inhibición diferencial dependiente del genotipo CYP2C9 y una inducción de las vías del CYP3A4. Con la disminución de la actividad metabólica del CYP2C9 en los genotipos respectivos, se prevé un mayor efecto de los inductores del CYP3A4 sobre la exposición al siponimod (ver sección 4.5).

Eliminación

En los pacientes con EM se estimó un aclaramiento sistémico aparente (CL/F) de 3,11 l/h. La semivida de eliminación aparente de siponimod es de 30 horas aproximadamente.

El siponimod se elimina de la circulación sistémica principalmente por el metabolismo y la excreción biliar/fecal posterior. No se detectó siponimod inalterado en la orina.

Linealidad

La concentración de siponimod aumenta de una forma aparentemente proporcional a la dosis, después de administrar dosis múltiples de siponimod de 0,3 mg a 20 mg una vez al día.

Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan después de 6 días aproximadamente de administración una vez al día y los niveles en el estado estacionario son aproximadamente de 2 a 3 veces superiores que después de la dosis inicial. Se utiliza una pauta de ajuste ascendente de la dosis para alcanzar la dosis clínicamente terapéutica de 2 mg de siponimod después de 6 días y se necesitan 4 días adicionales de administración para alcanzar las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario.

Características en grupos específicos o poblaciones especiales

Genotipo CYP2C9
El genotipo CYP2C9 afecta el CL/F de siponimod. Dos análisis farmacocinéticos de la población indicaron que los sujetos con genotipo CYP2C9*1*1 y *1*2 se comportan como metabolizadores extensivos, los sujetos *2*2 y *1*3 como metabolizadores intermedios y los sujetos *2*3 y *3*3 como metabolizadores pobres. Los individuos con genotipos CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 y*3*3 tienen valores de CL/F un 20%, 35-38%, 45-48% y 74% inferiores respectivamente, en comparación con los sujetos CYP2C9*1*1. Por lo tanto, la exposición a siponimod es aproximadamente un 25%, 61%, 91% y 284% superior en los sujetos con genotipos CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 y *3*3 respectivamente, en comparación con los sujetos *1*1 (ver Tabla 4 y secciones 4.2 y 4.4).

Existen otros polimorfismos del CYP2C9 menos frecuentes. No se ha evaluado la farmacocinética de siponimod en estos sujetos. Algunos polimorfismos tales como *5, *6, *8 y *11 se asocian con un descenso o una pérdida de la función enzimática. Se estima que los alelos CYP2C9 *5, *6, *8 y *11 se presentan en una frecuencia combinada de aproximadamente el 10% en poblaciones de origen africano, el 2% en latinos/hispánicos y <0,4% en caucásicos y asiáticos.

Tabla 4 Efecto del genotipo CYP2C9 sobre el CL/F y la exposición sistémica

Genotipo CYP2C9	Frecuencia en Caucásicos	CL/F (L/h) aproximado	% de CL/F CYP2C9*1*1	% aumento de la exposición frente a CYP2C9*1*1
Metabolizadores extensivos				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Metabolizadores intermedios				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Metabolizadores pobres				
CYP2C9*2*3	1,4-1,7	1,6-1,8	52-55	91
CYP2C9*3*3	0,3-0,4	0,9	26	284

Pacientes de edad avanzada
Los resultados de la farmacocinética poblacional sugieren que no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años). En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes mayores de 61 años. Siponimod se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

Sexo
Los resultados de farmacocinética poblacional sugieren que no es necesario ningún ajuste de la dosis basado en el sexo.

Raza/Etnia
No hubo diferencias en los parámetros farmacocinéticos con dosis únicas entre los sujetos sanos Japoneses y los Caucásicos, lo que indica que la farmacocinética de siponimod no presenta sensibilidad étnica.

Insuficiencia renal
No son necesarios ajustes de la dosis de siponimod en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La semivida y la C_{max} de siponimod medias (total y libre) eran comparables entre los sujetos con insuficiencia renal grave y los sujetos sanos. Únicamente las AUCs total y libre estaban ligeramente aumentadas (en un 23 a 33%) en comparación con los sujetos sanos. No se han estudiado los efectos de la enfermedad renal terminal ni de la hemodiálisis sobre la farmacocinética del siponimod. Debido al elevado grado de unión de siponimod a proteínas plasmáticas (>99,9%), no se espera que la hemodiálisis altere la concentración de siponimod total y libre y en base a estas consideraciones, no se prevén ajustes de la dosis.

Insuficiencia hepática
Siponimod no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). No son necesarios ajustes de la dosis de siponimod en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Para la dosis única de 0,25 mg estudiada, el AUC farmacocinético del siponimod libre es un 15% y un 50% superior en sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. En los pacientes con insuficiencia hepática, la semivida media del siponimod no cambió.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratones, ratas y monos, siponimod afectó notablemente al sistema linfoide (linfopenia, atrofia linfoide y respuesta de anticuerpos reducida), lo que es consistente con su actividad farmacológica primaria en los receptores S1P1 (ver sección 5.1).

Las toxicidades limitantes de la dosis en las especies animales fueron nefrotoxicidad en los ratones, desarrollo del peso corporal en las ratas y efectos adversos gastrointestinales y en el SNC en los monos. Los principales órganos diana de toxicidad en roedores incluyeron el pulmón, hígado, tiroides, riñón y útero/vagina. En los monos se observaron además efectos en el músculo y en la piel. Estas toxicidades se desarrollaron a niveles sistémicos de siponimod más de 30 veces superiores a la exposición en humanos basada en la AUC a la dosis de mantenimiento de 2 mg/día.

El siponimod no ejerció ningún potencial fototóxico ni de dependencia y no fue genotóxico *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad, el siponimod indujo linfoma, hemangioma y hemangiosarcoma en ratones, mientras que el adenoma folicular y el carcinoma de la glándula tiroides se identificaron en ratas macho. Estos hallazgos tumorales se consideraron específicos de ratones o atribuibles a adaptaciones metabólicas del hígado en especies de ratas particularmente sensibles y son de relevancia cuestionable en humanos.

Fertilidad y toxicidad para la reproducción

El siponimod no afectó la fertilidad en ratas machos y hembras hasta la dosis probada más alta, lo que representa aproximadamente 19 veces el margen de seguridad en base a la exposición sistémica (AUC) en humanos a una dosis diaria de 2 mg.

Se sabe que el receptor afectado por siponimod (receptor de la esfingosina-1-fosfato) está involucrado en la formación vascular durante la embriogénesis.

En estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejos, el siponimod indujo efectos embriotóxicos en ausencia de toxicidad materna. En ambas especies, la mortalidad prenatal aumentó. Mientras que en las ratas se observó un mayor número de fetos con malformaciones externas, esqueléticas y viscerales (p. ej. paladar hendido y clavículas deformadas, cardiomegalia y edema), en los fetos de conejo se observaron predominantemente variaciones esqueléticas y viscerales.

En el estudio de desarrollo prenatal y postnatal realizado en ratas, hubo un aumento en el número de crías muertas (nacidos muertos o muertos antes del día 4 postnatal) o con malformaciones (crías macho con malformaciones urogenitales y/o distancia anogenital disminuida; crías de ambos sexos con edema, cráneo blando hinchado o extremidades posteriores flexionadas).

Los niveles de exposición (AUC) en los NOAEL respectivos para el desarrollo embriofetal (ratas y conejos) y pre/postnatal (ratas) estaban por debajo de la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 2 mg y, en consecuencia, no existe un margen de seguridad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Dibehenato de glicerol
Sílica coloidal anhidra

Cubierta del comprimido

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Talco
Lecitina de soja
Goma xantana

Mayzent 1 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Dibehenato de glicerol
Sílica coloidal anhidra

Cubierta del comprimido

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Talco
Lecitina de soja
Goma xantana

Mayzent 2 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Dibehenato de glicerol
Sílica coloidal anhidra

Cubierta del comprimido

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Talco
Lecitina de soja
Goma xantana

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película

Envase de ajuste de dosis con 12 comprimidos recubiertos con película en blíster de PA/alu/PVC/alu en estuche.
Envases con 84 o con 120 comprimidos recubiertos con película en blísters de PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 1 mg comprimidos recubiertos con película

Envases con 28 o 98 comprimidos recubiertos con película en blísters de PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 2 mg comprimidos recubiertos con película

Envases con 14, 28 o 98 comprimidos recubiertos con película en blísters de PA/alu/PVC/alu.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película

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

Mayzent 1 mg comprimidos recubiertos con película

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

Mayzent 2 mg comprimidos recubiertos con película

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13-enero-2020
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Mayzent en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Nacional Competente (ANC) el contenido y el formato del programa educacional, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El TAC garantizará que en cada Estado Miembro (EM) donde se comercialice Mayzent, todos los médicos que tengan la intención de recetar Mayzent reciban un Paquete de Educación Médica actualizado, que incluya:

- Ficha Técnica;
- Lista de Comprobación del Médico a considerar antes de recetar Mayzent;
- Guía del Paciente/Cuidador que se proporcionará a todos los pacientes;
- Tarjeta Recordatorio sobre el Embarazo para mujeres en edad fértil.

Lista de Comprobación del Médico:

La Lista de Comprobación del Médico debe contener los siguientes mensajes clave:

- <u>Posibles implicaciones de seguridad a largo plazo en los metabolizadores pobres del CYP2C9</u>:
  - Se debe realizar el genotipado del CYP2C9 antes de iniciar el tratamiento para determinar la dosis de mantenimiento de siponimod. La prueba requiere una muestra de ADN obtenida de la sangre o de la saliva (hisopo bucal). La prueba identifica dos alelos variantes para el CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C> T) y CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A> C). Ambos son polimorfismos de un solo nucleótido. Este genotipado se puede hacer usando un método de secuenciación de Sanger o métodos de ensayo basados en PCR. Si necesita cualquier aclaración adicional, por favor diríjase a su laboratorio local.
  - No recete siponimod a pacientes homocigotos para CYP2C9*3*3.
  - Ajuste la dosis de mantenimiento a 1 mg en pacientes con genotipos CYP2C9*2*3 o *1*3.

- <u>Bradiarritmia (incluidos defectos en la conducción) durante el inicio del tratamiento</u>:
  - Inicie el tratamiento con un envase de ajuste de dosis que dura 5 días. Comience el tratamiento con 0,25 mg en el día 1, ajustando hasta la dosis de mantenimiento de 2 mg o de 1 mg, según el estado del metabolizador CYP2C9, en el día 6.
  - Si se omite una dosis de ajuste en un día durante los primeros 6 días de tratamiento, el tratamiento se debe reiniciar con un nuevo envase de ajuste de dosis.
  - Si la dosis de mantenimiento se interrumpe durante 4 o más dosis diarias consecutivas, se debe reiniciar el tratamiento con un nuevo envase de ajuste de dosis.
  - Requisitos de monitorización al inicio del tratamiento:
    Antes de iniciar el tratamiento:
    - Realizar ECG vitales y basales antes de la primera dosis de siponimod en pacientes con bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca [FC] <55 lpm), antecedentes de bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I], o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca (pacientes con clase I y II según la NYHA).

    Hasta 6 horas después de la primera dosis:
    - Monitorizar a los pacientes con bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 lpm), antecedentes de bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca (pacientes con clase I y II según la NYHA) durante un período de 6 horas después de la primera dosis de siponimod para detectar signos y síntomas de bradicardia y realizar un ECG al final del período de monitorización de 6 horas.

- En caso necesario, la disminución de la frecuencia cardíaca provocada por siponimod puede ser revertida mediante dosis parenterales de atropina o de isoprenalina.

Supervisión prolongada (>6 horas después de la primera dosis):

- Si a las 6 horas, la frecuencia cardíaca se encuentra en el valor más bajo después de la primera dosis, se debe prolongar la monitorización de la frecuencia cardíaca durante al menos 2 horas más y hasta que la frecuencia cardíaca vuelva a aumentar.
- Prolongar la monitorización de la frecuencia cardíaca al menos durante la noche en un centro médico y hasta la resolución de los síntomas en pacientes que requieran intervención farmacológica durante la monitorización al inicio/reinicio del tratamiento. Repetir la monitorización de la primera dosis después de la segunda dosis de siponimod.
- Se debe iniciar un tratamiento adecuado y continuar la observación hasta que los síntomas/hallazgos se hayan resuelto, si se observan los siguientes acontecimientos:
  a. Nueva aparición de bloqueo AV de tercer grado que ocurre en cualquier momento
  b. Cuando en el punto de tiempo de 6 horas el ECG muestra: Nueva aparición de bloqueo AV de segundo grado o mayor, o intervalo QTc ≥ 500 mseg

  Si se requiere tratamiento farmacológico, se debe continuar la monitorización durante la noche y se debe repetir la monitorización de 6 horas después de la segunda dosis.

- <u>Mayzent está contraindicado en</u>:
  - Pacientes que, en los 6 meses previos, tuvieron un infarto de miocardio, 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).
  - Pacientes con 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.
- <u>Mayzent no está recomendado en</u>:
  - Pacientes con las siguientes afecciones. El tratamiento con siponimod se debe considerar en estos pacientes solo si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales y se debe consultar a un cardiólogo para determinar la estrategia de monitorización adecuada. Se recomienda la prolongación de la monitorización al menos durante la noche.
    - Prolongación de QTc> 500 mseg
    - Apnea del sueño no tratada grave
    - Antecedentes de bradicardia sintomática
    - Antecedentes de síncope recurrente
    - Hipertensión no controlada
    - Tratamiento concomitante con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (p. ej. quinidina, procainamida) o de clase III, antagonistas de los canales de calcio (tales como verapamilo, diltiazem) y otros medicamentos (p. ej. ivabradina o digoxina) que se sabe que disminuyen la frecuencia cardíaca.

- <u>Infecciones, que incluyen la reactivación de varicela zóster, la reactivación de otras infecciones virales, LMP y otras infecciones oportunistas raras</u>:
  - Existe un mayor riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves, en pacientes tratados con siponimod.

- Antes de iniciar el tratamiento, se debe disponer de un recuento sanguíneo completo (CSC) reciente (p. ej. dentro de los últimos 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). También se recomienda realizar evaluaciones del CSC de 3 a 4 meses después del inicio del tratamiento y a partir de entonces como mínimo anualmente, y en el caso de que aparezcan signos de infección. Si se confirman recuentos absolutos de linfocitos <0,2 x 10^9/l, se debe reducir la dosis a 1 mg, ya que en los ensayos clínicos la dosis de siponimod se redujo en los pacientes con recuentos absolutos de linfocitos <0,2 x 10^9/l. Si se confirman recuentos absolutos de linfocitos <0,2 x 10^9/l en un paciente que ya toma siponimod 1 mg, se debe interrumpir el tratamiento con siponimod hasta que se alcance un nivel de 0,6 x 10^9/l, en el cual se puede considerar reiniciar el tratamiento con siponimod.
- Antes de comenzar a tomar siponimod, comprobar el estado de anticuerpos frente al virus varicela-zóster (VZV) en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un médico o sin la documentación de haber completado un ciclo completo de vacunación contra el VZV. Si el resultado es negativo, se recomienda la vacunación y el tratamiento con siponimod se debe posponer 1 mes para permitir que la vacunación alcance un efecto completo.
- Siponimod está contraindicado en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia.
- Siponimod está contraindicado en pacientes con antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva o de meningitis criptocócica.
- No inicie el tratamiento con siponimod en pacientes con infección activa grave hasta que se resuelva la infección.
- Se debe tener precaución cuando se administra un tratamiento concomitante con agentes antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluidos los corticosteroides) debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune.
- Se debe instruir a los pacientes para notificar inmediatamente a su médico los signos y síntomas de infecciones durante el tratamiento con siponimod y hasta un mes después de su interrupción.
- Llevar a cabo un seguimiento cuidadoso de los pacientes de los signos y síntomas de infecciones durante y después del tratamiento con siponimod:
  - En pacientes que presenten signos y síntomas consistentes con una encefalitis, meningitis o meningoencefalitis se debe realizar una evaluación diagnóstica rápidamente; se debe interrumpir el tratamiento con siponimod hasta que se hayan descartado; en el caso que se diagnostique, 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 S1P, incluyendo siponimod y otros tratamientos para la esclerosis múltiple. Los médicos deben vigilar los síntomas clínicos o los hallazgos en RM indicativos de LMP. Si se sospecha LMP, se debe suspender el tratamiento con siponimod hasta que se descarte la LMP. Si se confirma una LMP, se debe interrumpir el tratamiento con siponimod.

- <u>Edema macular</u>:
  - Se debe planificar una evaluación oftalmológica antes de iniciar el tratamiento y evaluaciones de seguimiento durante el tratamiento en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o enfermedad retiniana subyacente/coexistente.
  - Se recomienda una evaluación oftalmológica 3-4 meses después del inicio del tratamiento con siponimod.

- Se debe indicar al paciente que informe sobre las alteraciones visuales que pueda sufrir en cualquier momento mientras esté en tratamiento con siponimod.
- No inicie el tratamiento con siponimod en pacientes con edema macular hasta que haya resuelto.

- Toxicidad reproductiva:
  - Siponimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo. Informe a las mujeres de posibles riesgos graves para el feto si se usa siponimod durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo toma.
  - Se requiere el resultado negativo de un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil.
  - Antes de iniciar el tratamiento y a partir de entonces de forma regular, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos graves de siponimod para el feto, con ayuda de la tarjeta recordatorio del paciente específica del embarazo.
  - Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 días después de la interrupción del tratamiento con siponimod.
  - El tratamiento con siponimod se debe interrumpir al menos 10 días antes de planificar un embarazo. Al interrumpir siponimod para planificar un embarazo, se debe considerar la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad.
  - Se debe asesorar a la paciente en caso de embarazo involuntario.
  - Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento con siponimod, el tratamiento se debe interrumpir. Se debe informar a las mujeres embarazadas de posibles riesgos graves para el feto, y se deben realizar ecografías.
  - Si se produce un embarazo durante el tratamiento o durante los 10 días siguientes a la interrupción del tratamiento con siponimod, se debe informar a Novartis llamando al [insertar número local] o visitando [insertar URL], independientemente de los resultados adversos observados.
  - Novartis ha puesto en marcha un programa de Monitorización Intensiva de resultados de Embarazo (PRIM), que es un registro basado en mecanismos de seguimiento mejorados para recopilar información sobre el embarazo en pacientes expuestas a siponimod inmediatamente antes o durante el embarazo y sobre los resultados infantiles 12 meses después del parto.

- Otros recordatorios:
  - Realice pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con siponimod. Si los pacientes desarrollan síntomas indicativos de disfunción hepática durante el tratamiento con siponimod, solicite un control de las enzimas hepáticas. Interrumpa el tratamiento si se confirma la existencia de daño hepático significativo. Siponimod está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
  - Esté atento a los procesos cancerígenos durante el tratamiento con siponimod. Realice un examen dermatológico antes del inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. Se deben mantener exámenes dermatológicos minuciosos con una duración del tratamiento más prolongada. Si se detectan lesiones dudosas, se debe derivar a los pacientes a un dermatólogo. Advierta a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA. Siponimod está contraindicado en pacientes con procesos cancerígenos activos.
  - En el caso de que un paciente desarrolle algún síntoma/signo neurológico o psiquiátrico inesperado o un deterioro neurológico acelerado, se debe programar inmediatamente una exploración neurológica y física completa y considerar la realización de una RM.

- Se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada con comorbilidades múltiples o con una enfermedad/discapacidad avanzada (debido a la posibilidad de que aumenten los riesgos como por ejemplo infecciones o acontecimientos bradiarrítmicos, durante el inicio del tratamiento).
- Si se interrumpe el tratamiento con siponimod, se debe considerar la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad elevada.
- Entregue a los pacientes la Guía del Paciente/Cuidador y la Tarjeta Recordatorio sobre el Embarazo para mujeres en edad fértil.
- Esté familiarizado con la Información de Prescripción de Mayzent.

Guía del Paciente/Cuidador:

La Guía del Paciente/Cuidador debe contener los siguientes mensajes clave:

- Qué es Mayzent y cómo funciona.
- Qué es la esclerosis múltiple.
- Los pacientes deben leer el prospecto detenidamente antes de iniciar el tratamiento y deben conservarlo por si necesitan volver a leerlo durante el tratamiento.
- La importancia de notificar las reacciones adversas.
- Antes de iniciar el tratamiento, se toma una muestra de ADN obtenida de la sangre o de la saliva (hisopo bucal) para determinar el genotipo CYP2C9 y así ayudar a determinar la dosis adecuada de siponimod. En ciertos casos, es posible que el paciente no pueda recibir el tratamiento con siponimod debido al estado del genotipo CYP2C9 específico.
- Los pacientes deben vacunarse contra la varicela 1 mes antes de comenzar el tratamiento con siponimod, en el caso de no estar protegidos contra el virus.
- Siponimod no está recomendado en pacientes con enfermedad cardíaca o que toman medicamentos concomitantes que se sabe que disminuyen la frecuencia cardíaca. Los pacientes deben informar a cualquier médico que les visite que están siendo tratados con siponimod.
- En los pacientes con ciertos problemas cardíacos, se necesitará disponer de un ECG antes de iniciar el tratamiento con siponimod. La necesidad de estar en observación (incluyendo una monitorización del ECG) durante 6 horas en una clínica después de la primera dosis de siponimod en el día 1, si el paciente tiene problemas cardíacos. Información sobre la posible necesidad de prolongar la monitorización durante la noche, si el paciente tiene síntomas durante las primeras 6 horas.
- Los pacientes deben comunicar inmediatamente los síntomas indicativos de una frecuencia cardíaca baja (como mareos, vértigo, náuseas o palpitaciones) después de la primera dosis de siponimod y durante el período de ajuste de dosis.
- Antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben disponer de un recuento sanguíneo completo reciente. También se recomienda realizar evaluaciones del CSC de 3 a 4 meses después del inicio del tratamiento y a partir de entonces como mínimo anualmente, y en el caso de que aparezcan signos de infección.
- Los signos y síntomas de infección durante, y hasta un mes después del tratamiento con siponimod se deben comunicar inmediatamente al médico, incluyendo los siguientes:
  - Dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, fiebre, síntomas parecidos a la gripe, náuseas, sarpullido, herpes (culebrilla) y/o confusión o convulsiones (ataques) (pueden ser síntomas de meningitis y/o encefalitis, provocadas por una infección por hongos o por virus).
  - Síntomas como debilidad, cambios en la visión, o nuevos síntomas/empeoramiento de los síntomas de EM (pueden ser síntomas de leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP]).
- Los pacientes deben comunicar inmediatamente al médico cualquier síntoma de discapacidad visual durante y hasta un mes después del final del tratamiento con siponimod.
- Los pacientes deben llamar al médico si se omite una dosis durante los primeros 6 días de tratamiento o durante 4 o más días consecutivos después de iniciar el tratamiento con siponimod. El tratamiento deberá reiniciarse con un nuevo envase de ajuste de dosis.

- Se deben realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y repetirlas en el caso de que aparezcan síntomas que sugieran una disfunción hepática.
- Los pacientes deben comunicar al médico cualquier síntoma/signo neurológico o psiquiátrico inesperado (tales como inicio repentino de dolor de cabeza intenso, confusión, convulsiones y cambios en la visión) o un deterioro neurológico acelerado.
- Debido al potencial riesgo teratogénico de siponimod, las mujeres en edad fértil deben:
  - Ser informadas por su médico antes de iniciar el tratamiento y a partir de entonces de forma regular, sobre los riesgos graves de siponimod para el feto y sobre la contraindicación en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo, con ayuda de la Tarjeta Recordatorio sobre el Embarazo.
  - Disponer del resultado negativo de un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento con siponimod y que se deberá repetir a intervalos adecuados.
  - Utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 días después de suspender el tratamiento para evitar el embarazo debido al riesgo potencial para el feto.
  - Notificar inmediatamente al médico cualquier embarazo (intencionado o no intencionado) durante el tratamiento y hasta los 10 días siguientes a la interrupción del tratamiento con siponimod.
- Se debe informar a los pacientes acerca del riesgo de procesos cancerígenos cutáneos y de la necesidad de realizar exámenes dermatológicos al inicio del tratamiento y posteriormente durante el tratamiento con siponimod. Se debe indicar a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección. Además los pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA. Los pacientes deben informar a su médico inmediatamente si notan algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas. Los síntomas de un cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (p. ej. lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, forma o tamaño.
- Tras la interrupción del tratamiento con Mayzent, los pacientes deben informar a su médico inmediatamente si los síntomas de la enfermedad empeoran (p. ej. debilidad o cambios visuales) o si advierten cualquier síntoma nuevo.
- Datos de contacto del médico que ha prescrito siponimod.

Tarjeta Recordatorio sobre el Embarazo para mujeres en edad fértil:

La tarjeta recordatorio del paciente específica del embarazo debe contener los siguientes mensajes clave:

- Siponimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo efectivo.
- Los médicos proporcionarán asesoramiento antes de iniciar el tratamiento y a partir de entonces de forma regular, acerca del riesgo teratogénico potencial de siponimod y de las acciones necesarias para minimizar este riesgo.
- El médico informará a las pacientes de la necesidad de utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 10 días siguientes a la interrupción del mismo.
- Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un test de embarazo y el médico debe verificar que el resultado sea negativo. Éste se debe repetir a intervalos adecuados.
- Las pacientes tienen que usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con siponimod.
- Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Si una mujer se queda embarazada o desea quedarse embarazada, se debe discontinuar el tratamiento con siponimod. Se debe mantener un método anticonceptivo efectivo durante al menos los 10 días siguientes a la interrupción del tratamiento con siponimod.
- En el caso de un embarazo, los médicos proporcionarán asesoramiento y evaluación del resultado del embarazo.
- Las pacientes deben informar inmediatamente a su médico, si observan un empeoramiento de la esclerosis múltiple tras interrumpir el tratamiento con siponimod.

- Se anima a las mujeres que durante el embarazo estén expuestas a siponimod a unirse al programa de exposición durante el embarazo (Monitorización Intensiva de resultados de Embarazo, PRIM, de sus siglas en inglés), que hace un seguimiento de los resultados del embarazo.
- Si se produce un embarazo durante el tratamiento o dentro de los 10 días siguientes a la interrupción del tratamiento con siponimod, se debe informar inmediatamente al médico o a Novartis llamando al [insertar número local] o visitando [insertar URL], independientemente de los resultados adversos observados.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película
siponimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,25 mg de siponimod (como ácido fumárico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase de ajuste de dosis
12 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
120 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1414/001	Envase de ajuste de dosis con 12 comprimidos recubiertos con película
EU/1/19/1414/002	120 comprimidos recubiertos con película
EU/1/19/1414/004	84 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Mayzent 0,25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERNO

ESTUCHE CONTENIENDO UN BLÍSTER (envase de ajuste de dosis con 12 comprimidos recubiertos con película de 0,25 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película
siponimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 0,25 mg de siponimod (como ácido fumárico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase de ajuste de dosis
12 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Tome el (los) comprimido(s) a la misma hora cada día.
Inicio
Día 1
Día 2
Día 3
Día 4
Día 5

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1414/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES (envases con 84 y con 120 comprimidos recubiertos con película de 0,25 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película
siponimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mayzent 1 mg comprimidos recubiertos con película
siponimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 1 mg de siponimod (como ácido fumárico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1414/007	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/19/1414/008	98 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Mayzent 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mayzent 1 mg comprimidos recubiertos con película
siponimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom
Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mayzent 2 mg comprimidos recubiertos con película
siponimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 2 mg de siponimod (como ácido fumárico).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1414/003	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/19/1414/005	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/19/1414/006	98 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Mayzent 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mayzent 2 mg comprimidos recubiertos con película
siponimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom
Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película
Mayzent 1 mg comprimidos recubiertos con película
Mayzent 2 mg comprimidos recubiertos con película
siponimod

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Mayzent y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mayzent
3. Cómo tomar Mayzent
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Mayzent
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Mayzent y para qué se utiliza

Qué es Mayzent
Mayzent contiene el principio activo siponimod. Siponimod pertenece a un grupo de medicamentos denominados moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P).

Para qué se utiliza Mayzent
Mayzent se utiliza para tratar adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa. En la enfermedad activa en la EMSP todavía hay presencia de brotes o los resultados de la RM (resonancia magnética) muestran signos de inflamación.

Cómo funciona Mayzent
Mayzent ayuda a proteger el sistema nervioso central (SNC) de los ataques del sistema inmunitario propio del organismo. Lo hace de la siguiente manera:
- haciendo que algunos glóbulos blancos sanguíneos (llamados linfocitos) sean menos capaces de moverse libremente dentro del organismo, y
- evitando que estas células lleguen al cerebro y a la médula espinal.

Todo ello reduce la lesión nerviosa causada por la EMSP y como resultado, Mayzent ayuda a enlentecer los efectos de la actividad de la enfermedad (tales como el empeoramiento de la discapacidad, las lesiones en el cerebro y los brotes).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mayzent

No tome Mayzent
- si es alérgico al siponimod, al cacahuete, a la soja o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene un síndrome de inmunodeficiencia.
- si alguna vez ha tenido una leucoencefalopatía multifocal progresiva o una meningitis criptocócica.
- si padece un cáncer activo.

- si tiene problemas de hígado graves.
- si en los últimos 6 meses ha tenido un ataque de corazón, angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular o algún tipo de insuficiencia cardíaca.
- si tiene algun tipo de latido cardíaco irregular o anormal (arritmia) y no lleva un marcapasos.
- si los análisis de sangre muestran que su organismo no puede descomponer este medicamento lo suficientemente bien, no debe tomarlo (ver “Análisis de sangre antes y durante el tratamiento” más abajo).
- si está embarazada o podría quedarse embarazada y no está utilizando un método anticonceptivo efectivo.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico **antes** de empezar a tomar Mayzent:
- si tiene una infección o si su sistema inmunitario no funciona correctamente (por ejemplo a causa de una enfermedad o de medicamentos que suprimen el sistema inmunitario; ver también “Otros medicamentos y Mayzent”).
- si nunca ha pasado la varicela y no ha sido vacunado contra la misma. Si desarrolla la varicela durante el tratamiento con Mayzent puede tener un mayor riesgo de presentar complicaciones. Es posible que su médico quiera vacunarle contra la varicela antes de que usted inicie el tratamiento.
- si tiene previsto recibir alguna vacuna. Su médico le asesorará al respecto (ver “Otros medicamentos y Mayzent”).
- si alguna vez ha tenido, o tiene, problemas en la visión (en concreto un trastorno llamado edema macular) o una infección o inflamación en el ojo (uveitis). Es posible que el médico quiera realizarle exploraciones en el ojo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento de forma regular. Mayzent puede causar inflamación de la mácula (el área del ojo que le permite ver formas, colores y detalles) conocido como edema macular. La probabilidad de desarrollar edema macular es mayor si ha tenido un edema macular con anterioridad o si alguna vez ha tenido uveítis (una inflamación en el ojo).
- si tiene diabetes. La probabilidad de desarrollar edema macular (ver punto anterior) es mayor en pacientes con diabetes.
- si alguna vez ha tenido alguno de los siguientes trastornos (aunque esté recibiendo tratamiento para ellos): enfermedad cardíaca grave, latido cardíaco irregular o anormal (arritmia), accidente cerebrovascular (ictus) u otra enfermedad relacionada con los vasos sanguíneos del cerebro, frecuencia cardíaca lenta, desmayo, alteración del ritmo cardíaco (indicado por resultados anómalos en el ECG).
- si tiene problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño).
- si tiene una presión arterial alta que no puede controlarse con medicamentos. Tendrá que controlar su presión arterial regularmente.
- si alguna vez ha tenido problemas del hígado. Su médico le puede querer realizar análisis de sangre para controlar su función hepática antes de recetarle Mayzent.
- si podría quedarse embarazada, ya que siponimod puede causar daño al feto cuando se usa durante el embarazo. Antes de iniciar el tratamiento, su médico le explicará el riesgo y le pedirá que se haga un test de embarazo para asegurarse de que no esté embarazada. Durante el tratamiento y durante los 10 días posteriores a la interrupción del tratamiento, debe usar un método anticonceptivo efectivo (ver "Embarazo, lactancia y fertilidad").

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica, informe a su médico **antes** de tomar Mayzent.

Vigile lo siguiente mientras toma Mayzent
Si presenta alguno de los siguientes síntomas mientras toma Mayzent, **informe a su médico inmediatamente** ya que podría ser grave:
- si tiene una infección. Mayzent disminuye el número de glóbulos blancos en la sangre. Los glóbulos blancos combaten las infecciones, por lo que durante el tratamiento con Mayzent (y hasta 3 a 4 semanas después de dejar de tomarlo) usted puede contraer infecciones con mayor facilidad. Esto podría ser grave e incluso potencialmente mortal.

- si cree que su esclerosis múltiple (EM) está empeorando o si advierte cualquier síntoma nuevo o inusual. Una infección del cerebro rara denominada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) puede causar síntomas similares a los de la EMSP. Puede aparecer en pacientes que estén tomando medicamentos como Mayzent y otros medicamentos usados para tratar la EM.
- si tiene fiebre, se siente como si tuviera la gripe o tiene dolor de cabeza junto con rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas o confusión. Éstos pueden ser síntomas de meningitis y/o encefalitis causadas por una infección por hongos o por virus (como la meningitis criptocócica).
- si nota cambios en su visión, por ejemplo si el centro de su campo de visión se vuelve borroso o con sombras, aparece una mancha ciega en el centro de su campo de visión, o si tiene problemas para ver colores o pequeños detalles. Éstos pueden ser síntomas de un edema macular. En las fases tempranas del edema macular es posible que no tenga ningún síntoma y puede causar algunos de los mismos síntomas visuales a los de un brote de EM (neuritis óptica). El médico puede querer que le realicen una exploración del ojo 3 o 4 meses después de iniciar el tratamiento y posiblemente repetirla más adelante. Si se confirma un edema macular, su médico puede aconsejarle que suspenda el tratamiento con Mayzent.
- si presenta síntomas tales como inicio repentino de dolor de cabeza intenso, confusión, convulsiones y cambios en la visión. Éstos pueden ser síntomas de una patología denominada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).
- si tiene síntomas tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio, tono amarillento de la piel o de la parte blanca del ojo u orina anormalmente oscura, sin causa aparente. Éstos pueden ser síntomas de problemas en el hígado.
- si nota algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas.

Frecuencia cardíaca lenta (bradicardia) y latidos del corazón irregulares
Durante los primeros días de tratamiento, Mayzent puede causar un descenso en la frecuencia cardíaca (bradicardia). Puede que no note nada o puede que se sienta mareado o cansado. También puede provocar que los latidos del corazón sean irregulares al inicio del tratamiento. Si hubiera cualquier indicio de que usted tuviera un mayor riesgo de sufrir estos efectos, su médico puede decidir supervisarlo más estrechamente al inicio del tratamiento, derivarlo primero a un médico especialista del corazón (cardiólogo) o no recetarle Mayzent.

Análisis antes y durante el tratamiento
La rapidez con que este medicamento se descompone (metaboliza) en el organismo varía de un paciente a otro y por lo tanto diferentes personas necesitan dosis diferentes. Su médico le realizará un análisis de sangre o de saliva antes de iniciar el tratamiento para determinar qué dosis es la mejor para usted. En casos raros, el resultado del análisis puede indicar que usted no debe tomar Mayzent.

- **Recuento sanguíneo**

El efecto esperado del tratamiento con Mayzent es disminuir la cantidad de glóbulos blancos en la sangre. Generalmente este descenso vuelve a los valores normales entre 3 y 4 semanas después de interrumpir el tratamiento. Si le tienen que hacer algún análisis de sangre, informe a su médico que está tomando Mayzent. De lo contrario, los resultados pueden no ser claros para el médico y en función del tipo de análisis de sangre puede ser necesario extraer una muestra de sangre mayor de lo habitual.

Antes de iniciar el tratamiento con Mayzent su médico confirmará si tiene una cantidad suficiente de glóbulos blancos en sangre y es posible que quiera repetir este control periódicamente. En el caso de que no tenga una cantidad suficiente de glóbulos blancos, su médico puede pedirle que no tome Mayzent o que reduzca la dosis.

Antes de iniciar el tratamiento, se le realizará un análisis de sangre también para comprobar que su hígado funcione bien.

Cáncer de piel
Se han notificado casos de cáncer de piel en pacientes con EM que han sido tratados con Mayzent. Informe a su médico inmediatamente si nota algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas. Los síntomas de un cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (p. ej. lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, forma o tamaño. Antes de iniciar el tratamiento con Mayzent, se requiere un examen de la piel para comprobar si tiene algún nódulo en la piel. Su médico también le realizará controles periódicos de la piel durante el tratamiento con Mayzent. Si aparece algún problema en la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo, quien puede decidir que es importante visitarle de forma regular.

Exposición al sol y protección frente al sol
Mayzent debilita su sistema inmunológico. Esto puede aumentar su riesgo de desarrollar cáncer de piel. Debe limitar su exposición al sol y a los rayos UV mediante:
- el uso de ropa protectora adecuada.
- la aplicación de forma habitual de una crema de protección solar con un índice alto de protección UV.

Empeoramiento de la EM tras la interrupción del tratamiento con Mayzent
No deje de tomar Mayzent ni cambie la dosis que le han recetado sin comentarlo antes con su médico.

Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM empeora después de haber interrumpido el tratamiento con Mayzent (ver “Si interrumpe el tratamiento con Mayzent” en la sección 3).

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años de edad)
No hay experiencia con Mayzent en pacientes de edad avanzada. Consulte con su médico si tiene alguna inquietud.

Niños y adolescentes
No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años ya que aún no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Mayzent
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Asegúrese de informar a su médico si está tomando o recibiendo alguno de los siguientes medicamentos o terapias:
- medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón, como amiodarona, procainamida, quinidina o sotalol. Su médico podría decidir no recetarle Mayzent debido a que podrían intensificar el efecto sobre los latidos irregulares del corazón.
- medicamentos que enlentecen los latidos del corazón, como diltiazem o verapamilo (que pertenecen a un grupo de medicamentos denominados antagonistas de los canales de calcio), digoxina o ivabradina. Su médico podría derivarlo a un médico especialista del corazón, ya que podría ser necesario cambiar sus medicamentos debido a que Mayzent también puede enlentecer los latidos del corazón durante los primeros días de tratamiento. Si está tomando un betabloqueante, como atenolol o propranolol, su médico podría pedirle detener temporalmente el tratamiento betabloqueante hasta haber alcanzado su dosis diaria completa de Mayzent.
- medicamentos que afectan al sistema inmunitario, tales como la quimioterapia, los inmunosupresores u otros medicamentos utilizados para tratar la EM. Su médico podría pedirle que dejara de tomar estos tratamientos para evitar un aumento del efecto sobre el sistema inmunitario.
- vacunas. Si necesita recibir una vacuna, hable antes con su médico. Durante el tratamiento con Mayzent y hasta 4 semanas después de haber interrumpido el tratamiento, no deben administrarle cierto tipo de vacunas (denominadas vacunas elaboradas con microorganismos vivos atenuados) ya que pueden desencadenar la aparición de las infecciones que las propias vacunas deberían prevenir (ver sección 2).

- fluconazol y otros medicamentos que pueden producir un aumento de los niveles de Mayzent en la sangre y no se recomienda tomarlos en combinación con Mayzent. Su médico le informará sobre este tema.
- carbamazepina y otros medicamentos que pueden producir una disminución de los niveles de Mayzent en su sangre y por lo tanto impedir que éste funcione adecuadamente. Su médico le informará sobre este tema.
- modafinilo y otros medicamentos que pueden producir una disminución de los niveles de Mayzent en la sangre en ciertos pacientes y por lo tanto impedir que éste funcione adecuadamente. Su médico le informará en el caso de que ésto le aplique a usted.
- fototerapia con radiación UV o fotoquimioterapia PUVA. La terapia UV durante el tratamiento con Mayzent puede aumentar su riesgo de desarrollar cáncer de piel.

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No use Mayzent durante el embarazo, ni si tiene intención de quedarse embarazada, ni tampoco si es una mujer que podría quedarse embarazada y no utiliza un método anticonceptivo efectivo. Si Mayzent se usa durante el embarazo, existe el riesgo de causar daño al feto. Si es una mujer que podría quedarse embarazada, su médico le informará sobre este riesgo antes de iniciar el tratamiento con Mayzent y le pedirá que se haga una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Mayzent y durante al menos los 10 días posteriores a la interrupción del tratamiento para evitar quedarse embarazada. Consulte con su médico los métodos anticonceptivos fiables.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Mayzent, informe inmediatamente a su médico. Su médico decidirá interrumpir el tratamiento (ver “Si interrumpe el tratamiento con Mayzent” en la sección 3). Se le realizará un seguimiento prenatal específico.

Durante el tratamiento con Mayzent no debe dar el pecho. Mayzent puede pasar a la leche materna y existe el riesgo de efectos adversos graves para el bebé.

Conducción y uso de máquinas
Su médico le informará de si su enfermedad le permite conducir vehículos y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que Mayzent afecte su capacidad para conducir y utilizar máquinas cuando está con la dosis de tratamiento regular. Al inicio del tratamiento puede que ocasionalmente se sienta mareado. Por ello, el primer día de tratamiento con Mayzent no debe conducir ni utilizar máquinas.

Mayzent contiene lactosa y lecitina de soja
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Si es alérgico al cacahuete o a la soja, no use este medicamento.

3. Cómo tomar Mayzent

El tratamiento con Mayzent será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la EM.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cuánto Mayzent tomar
Inicio del tratamiento
Le entregarán un envase de ajuste de dosis con el cual su dosis se irá aumentando gradualmente durante 5 días. Siga las instrucciones que figuran en el envase (ver también la tabla "Envase de ajuste de dosis").

La finalidad del período de ajuste de dosis es reducir el riesgo de reacciones adversas en el corazón al inicio del tratamiento. Su médico puede supervisarle estrechamente al inicio del tratamiento si presenta el riesgo de que su latido cardíaco se vuelva más lento o irregular.

Envase de ajuste de dosis

Día	Dosis	Número de comprimidos de Mayzent 0,25 mg a tomar
Día 1	0,25 mg	1 comprimido
Día 2	0,25 mg	1 comprimido
Día 3	0,5 mg	2 comprimidos
Día 4	0,75 mg	3 comprimidos
Día 5	1,25 mg	5 comprimidos

El día 6 pasará a tomar su dosis de tratamiento regular.

Los primeros 6 días de tratamiento, se recomienda tomar los comprimidos por la mañana con o sin alimentos.

Dosis de tratamiento
La dosis recomendada es 2 mg una vez al día (un comprimido de 2 mg de Mayzent) con o sin alimentos.

Su médico podría indicarle que tomara solo 1 mg una vez al día (un comprimido de Mayzent 1 mg o cuatro comprimidos de Mayzent 0,25 mg) si el análisis de sangre realizado antes de iniciar el tratamiento mostró que su organismo descompone Mayzent lentamente (ver "Análisis antes y durante el tratamiento"). Sin embargo, si este es su caso, tenga en cuenta que es seguro tomar cinco comprimidos de 0,25 mg en el día 5 del período de ajuste de dosis tal como se indica anteriormente.

Mayzent se administra por vía oral. Tome el comprimido con agua.

Si toma más Mayzent del que debe
Si ha tomado demasiados comprimidos de Mayzent, o si por error el primer comprimido que ha tomado era del envase con la dosis de tratamiento en lugar del envase de ajuste de dosis, hable inmediatamente con su médico. Éste podría decidir mantenerle en observación.

Si olvidó tomar Mayzent
Si durante los primeros 6 días de tratamiento olvida tomar su dosis un día, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico tendrá que recetarle un nuevo envase de ajuste de dosis. Usted tendrá que reiniciar el tratamiento con el día 1.

Si olvida tomar una dosis cuando está con la dosis de tratamiento regular (día 7 en adelante), tómela tan pronto se de cuenta de ello. Si es casi la hora de tomar la siguiente dosis, no tome la dosis olvidada y continúe según la pauta habitual de toma. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si olvida tomar Mayzent durante 4 o más días consecutivos, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico tendrá que recetarle un nuevo envase de ajuste de dosis y usted tendrá que reiniciar el tratamiento con el día 1.

Si interrumpe el tratamiento con Mayzent
No interrumpa el tratamiento con Mayzent ni cambie su dosis sin comentarlo antes con su médico.

Mayzent permanecerá en su organismo hasta 10 días después de que interrumpa el tratamiento. El número de glóbulos blancos (linfocitos) en sangre puede permanecer bajo durante un período de hasta 3 a 4 semanas tras la interrupción del tratamiento con Mayzent. Es posible que los efectos adversos descritos en este prospecto aparezcan todavía durante este período (ver "Posibles efectos adversos" en la sección 4).

Si tiene que reanudar el tratamiento con Mayzent tras una pausa de más de 4 días después de haberlo interrumpido, su médico le recetará un nuevo envase de ajuste de dosis y usted tendrá que reiniciar el tratamiento con el día 1.

Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM empeora después de haber interrumpido el tratamiento con Mayzent.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)
- Sarpullido con pequeñas ampollas llenas de fluido, que aparecen sobre la piel enrojecida (síntomas de una infección vírica denominada herpes zóster, que puede ser grave)
- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales (CCB) que a menudo se presenta en forma de nódulo con apariencia de perla, aunque también puede tener otras formas.
- Fiebre, dolor de garganta y/o úlceras en la boca debido a una infección (linfopenia)
- Convulsiones, ataques
- Alteraciones visuales tales como una sombra o una mancha ciega en el centro del campo visual, visión borrosa, problemas para ver colores o detalles (síntomas de un edema macular, que es una inflamación en la zona de la mácula de la retina en la parte trasera del ojo)
- Latido del corazón irregular (bloqueo auriculoventricular)
- Latido del corazón lento (bradicardia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)
- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células escamosas que se puede presentar en forma de nódulo firme de color rojo, una llaga con una costra, o una nueva llaga sobre una cicatriz existente

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 pacientes)
- Una infección cerebral llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de la EM, tales como debilidad o cambios en la visión, pérdida de memoria, problemas para pensar o dificultad para caminar.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Infecciones criptocócicas (un tipo de infección por hongos) o infecciones por virus (causadas por el virus del herpes o de la varicela zóster), incluyendo meningitis y/o encefalitis con síntomas como dolor de cabeza junto con rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, sensación de malestar (náuseas) o confusión

Si tiene cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico inmediatamente**.

Otros efectos adversos

Otros efectos adversos incluyen los que se indican a continuación. Si alguno de estos efectos adversos se vuelve severo, **informe a su médico o farmacéutico**.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- dolor de cabeza
- presión arterial alta (hipertensión), a veces con síntomas como dolor de cabeza y mareo
- resultados del análisis de sangre que muestran un aumento de los niveles de los enzimas del hígado

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- lunares nuevos
- mareo
- agitaciones involuntarias del cuerpo (temblor)
- diarrea
- sensación de malestar (náuseas)
- dolor en las manos o en los pies
- hinchazón de manos, tobillos, piernas o pies (edema periférico)
- debilidad (astenia)
- resultados en la prueba de la función pulmonar que muestran una función disminuída

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Mayzent

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de "CAD" y en el blíster después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o muestra signos de haber sido manipulado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Mayzent

- El principio activo es siponimod.

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película

- Cada comprimido contiene 0,25 mg de siponimod (en forma de siponimod ácido fumárico).
- Los demás componentes son:
  Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato (ver "Mayzent contiene lactosa y lecitina de soja" en la sección 2), celulosa microcristalina, crospovidona, dibehenato de glicerol, sílica coloidal anhidra.
  Cubierta del comprimido: Alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), talco, lecitina de soja (ver "Mayzent contiene lactosa y lecitina de soja" en la sección 2), goma xantana.

Mayzent 1 mg comprimidos recubiertos con película

- Cada comprimido contiene 1 mg de siponimod (en forma de siponimod ácido fumárico).
- Los demás componentes son:
  Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato (ver "Mayzent contiene lactosa y lecitina de soja" en la sección 2), celulosa microcristalina, crospovidona, dibehenato de glicerol, sílica coloidal anhidra.
  Cubierta del comprimido: Alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), talco, lecitina de soja (ver "Mayzent contiene lactosa y lecitina de soja" en la sección 2), goma xantana.

Mayzent 2 mg comprimidos recubiertos con película

- Cada comprimido contiene 2 mg de siponimod (en forma de siponimod ácido fumárico).
- Los demás componentes son:
  Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato (ver "Mayzent contiene lactosa y lecitina de soja" en la sección 2), celulosa microcristalina, crospovidona, dibehenato de glicerol, sílica coloidal anhidra.
  Cubierta del comprimido: Alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), talco, lecitina de soja (ver "Mayzent contiene lactosa y lecitina de soja" en la sección 2), goma xantana.

Aspecto del producto y contenido del envase

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película redondos, de color rojo pálido, con el logo de la compañía en una cara y "T" en la otra cara.

Mayzent 1 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película redondos, de color blanco violáceo, con el logo de la compañía en una cara y "L" en la otra cara.

Mayzent 2 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película redondos, de color amarillo pálido, con el logo de la compañía en una cara y "II" en la otra cara.

Mayzent 0,25 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en los siguientes tamaños de envase:

- Envase de ajuste de dosis en forma de estuche que contiene 12 comprimidos, y
- Envases que contienen 84 o 120 comprimidos

Mayzent 1 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en envases que contienen 28 o 98 comprimidos.

Mayzent 2 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en envases que contienen 14, 28 o 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Responsable de la fabricación
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu