

FICHA TÉCNICA COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

MAYZENT está indicado para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), que incluye el síndrome clínico aislado, la enfermedad remitente recurrente y la forma progresiva secundaria con enfermedad activa en adultos.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Evaluaciones previas a la primera dosis de MAYZENT

Antes de empezar el tratamiento con MAYZENT, valorar lo siguiente:

Determinación del genotipo de CYP2C9

Analizar las variantes de CYP2C9 en los pacientes para determinar el genotipo de CYP2C9 [véase Posología y administración (2.2, 2.3), Contraindicaciones (4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)]. Actualmente no se dispone de un ensayo aprobado por la FDA para la detección de las variantes de CYP2C9 con el fin de orientar el uso del siponimod.

Hemograma completo

Revisar los resultados de un hemograma completo (Hgc) reciente [véase Advertencias y precauciones (5.1)].

Exploración oftalmológica

Obtener una exploración del fondo de ojo, incluida la mácula [véase Advertencias y precauciones (5.3)].

Evaluación cardíaca

Obtener un electrocardiograma (ECG) para determinar si existen anomalías de la conducción preexistentes. En los pacientes con determinadas enfermedades preexistentes, se recomienda consultar a un cardiólogo y mantener al paciente en vigilancia tras la primera dosis [véase Posología y administración (2.4) y Advertencias y precauciones (5.4)].

Determinar si los pacientes están tomando fármacos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o ralentizar la conducción auriculoventricular [véase Interacciones farmacológicas (7.2, 7.3)].

Medicamentos actuales o previos

Si los pacientes están recibiendo tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores, o si hay antecedentes de uso previo de estos fármacos, tener en cuenta los posibles efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar el tratamiento con MAYZENT [véase Advertencias y precauciones (5.1) e Interacciones farmacológicas (7.1)].

Vacunas

Realizar a los pacientes análisis de anticuerpos contra el virus de la varicela zóster (VZV) antes de iniciar el tratamiento con MAYZENT. Se recomienda la vacunación contra el VZV de los pacientes que no presenten anticuerpos antes de comenzar el tratamiento con MAYZENT [véase Advertencias y precauciones (5.1)].

Pruebas de la función hepática

Obtener unos valores recientes (en los 6 meses previos) de transaminasas y bilirrubina [véase Advertencias y precauciones (5.6)].

Exploración cutánea

Obtener una exploración cutánea inicial antes o poco después del inicio del tratamiento con MAYZENT. Si se observa una lesión de la piel sospechosa, debe evaluarse inmediatamente [véase Advertencias y precauciones (5.7)].

2.2 Posología recomendada en pacientes con los genotipos $*1/*1$, $*1/*2$ o $*2/*2$ de CYP2C9

Dosis de mantenimiento

Después de ajustar la dosis del tratamiento (véase Inicio del tratamiento), la dosis de mantenimiento recomendada de MAYZENT es de 2 mg por vía oral una vez al día a partir del día 6. Es necesario ajustar la dosis en los pacientes con los genotipos $CYP2C9*1/*3$ o $CYP2C9*2/*3$ [véase Posología y administración (2.3)].

Los comprimidos de MAYZENT deben tomarse enteros; no se deben dividir, triturar ni masticar.

Inicio del tratamiento

Iniciar el tratamiento con MAYZENT ajustando la dosis durante 5 días, como se muestra en la Tabla 1 [véase Advertencias y precauciones (5.4)]. Se debe utilizar un envase de inicio de 12 comprimidos para los pacientes con una dosis de mantenimiento objetivo de 2 mg [véase Suministro, conservación y manipulación (16.1, 16.2)].

Tabla 1 Pauta de ajuste de la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de MAYZENT de 2 mg

Ajuste	Dosis de ajuste	Pauta de ajuste
Día 1	0,25 mg	1 × 0,25 mg
Día 2	0,25 mg	1 × 0,25 mg
Día 3	0,50 mg	2 × 0,25 mg
Día 4	0,75 mg	3 × 0,25 mg
Día 5	1,25 mg	5 × 0,25 mg

Si se omite una dosis de ajuste durante más de 24 horas, el tratamiento debe reiniciarse desde el día 1 de la pauta de ajuste.

2.3 Posología recomendada en pacientes con genotipo *1/*3 o *2/*3 de CYP2C9

Dosis de mantenimiento

En pacientes con genotipo *1/*3 o *2/*3 de CYP2C9, después de ajustar la dosis del tratamiento (*véase Inicio del tratamiento*), la dosis de mantenimiento recomendada de MAYZENT es de 1 mg por vía oral una vez al día a partir del día 5.

Los comprimidos de MAYZENT deben tomarse enteros; no se deben dividir, triturar ni masticar.

Inicio del tratamiento

Iniciar el tratamiento con MAYZENT ajustando la dosis durante 4 días, como se muestra en la Tabla 2 [*véase Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*]. Se debe utilizar un envase de inicio de 7 comprimidos para los pacientes con una dosis de mantenimiento objetivo de 1 mg [*véase Suministro, conservación y manipulación (16.1, 16.2)*].

Tabla 2 Pauta de ajuste de la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de MAYZENT de 1 mg

Ajuste	Dosis de ajuste	Pauta de ajuste
Día 1	0,25 mg	1 × 0,25 mg
Día 2	0,25 mg	1 × 0,25 mg
Día 3	0,50 mg	2 × 0,25 mg
Día 4	0,75 mg	3 × 0,25 mg

Si se omite una dosis de ajuste durante más de 24 horas, el tratamiento debe reiniciarse desde el día 1 de la pauta de ajuste.

2.4 Vigilancia tras la primera dosis en pacientes con determinadas enfermedades cardíacas preexistentes

Dado que el inicio del tratamiento con MAYZENT produce una disminución de la frecuencia cardíaca (FC), se recomienda vigilar durante 6 horas después de la primera dosis a los pacientes con bradicardia sinusal [FC inferior a 55 latidos por minuto (l.p.m.)], bloqueo AV de primer o segundo grado [tipo Mobitz I] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca [*véase Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.4) y Farmacología clínica (12.2)*].

Vigilancia durante 6 horas después de la primera dosis

La primera dosis de MAYZENT debe administrarse en un ámbito en el que se disponga de recursos para tratar adecuadamente una posible bradicardia sintomática. Se debe vigilar a los pacientes durante las 6 horas siguientes a la primera dosis por si aparecen signos o síntomas de bradicardia, y se debe medir la frecuencia cardíaca y la tensión arterial cada hora. Se obtendrá un ECG de estos pacientes al final del período de observación del día 1.

Vigilancia adicional después de las 6 horas de vigilancia inicial

Si se observa alguna de las siguientes anomalías al cabo de 6 horas (incluso en ausencia de síntomas), la vigilancia debe prolongarse hasta que la anomalía desaparezca:

- La frecuencia cardíaca 6 horas después de la administración es inferior a 45 l.p.m.
- La frecuencia cardíaca 6 horas después de la administración se encuentra en el valor más bajo determinado tras la administración, lo que indica que podría no haberse alcanzado el efecto farmacodinámico máximo en el corazón.
- El ECG realizado 6 horas después de la administración muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior.

Si después de la administración se produce bradicardia, bradiarritmia o síntomas relacionados con la conducción sintomáticos, o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc superior o igual a 500 ms, instaurar el tratamiento adecuado, iniciar una monitorización continua del ECG y mantenerla hasta que los síntomas se hayan resuelto si no se requiere tratamiento farmacológico. Si se requiere tratamiento farmacológico, se debe mantener la monitorización durante la noche y repetir la monitorización durante 6 horas después de la segunda dosis.

Se debe consultar a un cardiólogo para determinar la estrategia de monitorización más adecuada (que puede incluir la monitorización nocturna) durante el inicio del tratamiento, si se considera el tratamiento con MAYZENT en pacientes:

- Con determinados trastornos cardíacos y cerebrovasculares preexistentes [*véase Advertencias y precauciones (5.4)*].

- Con un intervalo QTc prolongado antes de la administración o durante las 6 horas en observación, con riesgo adicional de prolongación del intervalo QT, o que reciben tratamiento simultáneo con fármacos que prolongan el intervalo QT con un riesgo conocido de taquicardia helicoidal [véase *Advertencias y precauciones (5.4) e Interacciones farmacológicas (7.2)*].
- Tratamiento simultáneo con fármacos que reducen la frecuencia cardíaca o ralentizan la conducción AV [véase *Interacciones farmacológicas (7.2, 7.3)*].

2.5 Reinicio del tratamiento con MAYZENT después de la interrupción del tratamiento

Una vez finalizado el ajuste inicial de la dosis, si se interrumpe el tratamiento con MAYZENT durante 4 o más dosis diarias consecutivas, el tratamiento debe reanudarse desde el día 1 de la pauta de ajuste [véase *Posología y administración (2.2, 2.3)*]; también debe realizarse la vigilancia después de la primera dosis en los pacientes en los que esté recomendado [véase *Posología y administración (2.4)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimido de 0,25 mg: comprimido recubierto, redondo, biconvexo, sin ranurar, de color rojo claro, con bordes biselados, impreso en relieve hundido con el logotipo  en un lado y la inscripción «T» en el otro.

Comprimido de 2 mg: comprimido recubierto, redondo, biconvexo, sin ranurar, de color amarillo claro, con bordes biselados, impreso en relieve hundido con el logotipo  en un lado y la inscripción «II» en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

MAYZENT está contraindicado en:

- Pacientes con el genotipo *CYP2C9**3/*3 [véase *Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.5)*].
- Pacientes que en los 6 meses previos hayan experimentado infarto de miocardio, angina inestable, ictus, AIT, insuficiencia cardíaca descompensada que precisa hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III o IV.
- Pacientes con bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II, bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, a menos que el paciente sea portador de un marcapasos funcional [véase *Advertencias y precauciones (5.4)*]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones

Riesgo de infecciones

MAYZENT reduce la cifra de linfocitos de sangre periférica a un 20-30% del valor inicial de forma dependiente de la dosis debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos. Por lo tanto, MAYZENT puede aumentar el riesgo de infecciones, algunas de carácter grave [véase *Farmacología clínica (12.2)*]. Se han producido infecciones potencialmente mortales y e incluso infecciones mortales en ocasiones raras en asociación con MAYZENT.

En el estudio 1 [véase *Estudios clínicos (14)*], la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con MAYZENT fue similar a la de los que recibieron placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). Sin embargo, el herpes zóster, la infección por herpes, la bronquitis, la sinusitis, las infecciones de las vías respiratorias altas y la dermatomicosis fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con MAYZENT. En el estudio 1 se observó una tasa de infecciones graves del 2,9% en los pacientes tratados con MAYZENT frente al 2,5% en los pacientes que recibieron placebo.

Antes de instaurar el tratamiento con MAYZENT se deben evaluar los resultados de un HgC reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o tras la suspensión de la terapia previa).

En los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con Mayzent hasta que la infección se haya resuelto. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de MAYZENT, es necesario seguir vigilando la infección durante este período [véase *Advertencias y precauciones (5.13)*].

Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con MAYZENT si el paciente contrae una infección grave.

Infecciones criptocócicas

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con otro modulador de los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1P). También se han producido casos raros de MC con MAYZENT. Los

médicos deben estar atentos a la posible aparición de síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y tratamiento inmediatos. Debe suspenderse el tratamiento con MAYZENT hasta que se descarte una infección criptocócica. En caso de diagnóstico de MC, debe instaurarse el tratamiento pertinente.

Infecciones por virus del herpes

Se han notificado casos de infección herpética, incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis causadas por reactivación del VZV, con MAYZENT. En el estudio 1 se registró una tasa de infecciones herpéticas del 4,6% en los pacientes tratados con MAYZENT frente al 3,0% en los pacientes que recibieron placebo. En el estudio 1 se notificó un aumento de la tasa de infecciones por herpes zóster en el 2,5% de los pacientes tratados con MAYZENT, en comparación con el 0,7% de los pacientes que recibieron placebo. Antes de comenzar el tratamiento con MAYZENT es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus (*véase Vacunas, más adelante*).

Tratamiento previo y simultáneo con fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Los fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia [*véase Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con MAYZENT es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus. Antes de comenzar el tratamiento con MAYZENT se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con MAYZENT 4 semanas para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con MAYZENT.

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con MAYZENT y hasta 4 semanas después de haberlo terminado [*véase Interacciones farmacológicas (7.4)*].

5.2 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con EM tratados con moduladores de los receptores de la S1P, incluido MAYZENT. La LMP es una infección vírica oportunista del cerebro causada por el virus JC, que normalmente afecta solo a pacientes inmunodeprimidos y que suele producir la muerte o una discapacidad severa. Se han producido casos de LMP en pacientes tratados con MAYZENT que no habían recibido tratamiento previo con natalizumab (que tiene una asociación conocida con la LMP), que no estaban recibiendo simultáneamente ningún otro inmunosupresor ni inmunomodulador y que no padecían ninguna afección médica sistémica en curso que provocara una alteración de la función del sistema inmunitario. La mayoría de los casos de LMP asociada a moduladores de los receptores de la S1P, incluido MAYZENT, se han producido en pacientes tratados durante al menos 2 años. Se desconoce la relación entre el riesgo de LMP y la duración del tratamiento.

Ante el primer signo o síntoma indicativo de LMP, se suspenderá la administración de MAYZENT y se realizará una evaluación diagnóstica adecuada. Los síntomas típicos asociados con la LMP son diversos, progresan durante días o semanas, y consisten en debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión y cambios en la actividad mental, la memoria y la orientación que provocan confusión y cambios de personalidad. Los resultados de la RM pueden aparecer antes que los signos o síntomas clínicos. En pacientes tratados con medicamentos para la esclerosis múltiple asociados a LMP, incluidos los moduladores de los receptores de la S1P, se han notificado casos de LMP, diagnosticados a partir de los hallazgos de RM y la detección de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos de LMP. Muchos de estos pacientes presentaron posteriormente síntomas de LMP. Por lo tanto, puede ser útil realizar una vigilancia mediante RM para detectar signos que puedan ser indicativos de LMP y cualquier hallazgo sospechoso debe dar lugar a investigaciones adicionales que permitan un diagnóstico precoz de LMP, si está presente. Se ha notificado menos morbilidad relacionada con la LMP tras la suspensión de otro medicamento para la EM asociado a la LMP en pacientes con LMP que inicialmente eran asintomáticos en comparación con los pacientes con LMP que presentaban signos y síntomas clínicos característicos en el momento del diagnóstico. Se desconoce si estas diferencias se deben a la detección precoz y la suspensión del tratamiento de la EM o si se deben a diferencias en la enfermedad en estos pacientes.

Si se confirma la LMP, debe suspenderse el tratamiento con MAYZENT.

Se ha notificado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) en pacientes tratados con moduladores de los receptores de la S1P, incluido MAYZENT, que presentaron LMP y, posteriormente, suspendieron el tratamiento. El SIRI se presenta como un deterioro clínico del estado del paciente que puede ser rápido, puede provocar complicaciones neurológicas

graves o la muerte y a menudo se asocia a cambios característicos en la RM. El tiempo transcurrido hasta la aparición del SIRI en los pacientes con LMP fue, por lo general, de unos meses desde la suspensión del modulador de los receptores de la S1P. Se debe vigilar la aparición del SIRI y tratar adecuadamente la inflamación asociada.

5.3 Edema macular

Se notificó edema macular en el 1,8% de los pacientes tratados con MAYZENT, frente al 0,2% de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros cuatro meses de tratamiento.

En todos los pacientes se recomienda una exploración del fondo de ojo (incluida la mácula), realizada por un oftalmólogo antes de iniciar el tratamiento y en cualquier momento si se produce algún cambio en la visión durante el tratamiento con MAYZENT.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con MAYZENT en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender o no el tratamiento con MAYZENT es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con MAYZENT. La incidencia de edema macular también aumenta en los pacientes con EM con antecedentes de uveítis. En la experiencia adquirida a partir de los ensayos clínicos en pacientes adultos con todas las dosis de MAYZENT, la tasa de edema macular fue de aproximadamente el 10% en los pacientes con EM con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus, frente al 2% en los pacientes sin antecedentes de estas enfermedades. Además de la exploración del fondo de ojo (incluida la mácula), antes del tratamiento, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a revisiones periódicas.

5.4 Bradiarritmia y retrasos de la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio del tratamiento con MAYZENT produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y retrasos de la conducción auriculoventricular, se debe utilizar una pauta de ajuste ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de MAYZENT [véase *Posología y administración* (2.2, 2.3) y *Farmacología clínica* (12.2)].

MAYZENT no se ha estudiado en:

- Pacientes que en los 6 meses hayan experimentado infarto de miocardio, angina inestable, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT) o insuficiencia cardíaca descompensada que precisa hospitalización.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la New York Heart Association.
- Pacientes con trastornos del ritmo o de la conducción cardíaca, incluidos bloqueo completo de la rama izquierda, parada sinusal o bloqueo sinoauricular, bradicardia sintomática, síndrome de disfunción sinusal, bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz II o bloqueo AV de grado mayor (ya sea como antecedentes u observado en la selección), a menos que el paciente tenga un marcapasos funcional.
- Pacientes con una prolongación significativa del intervalo QT (QTc superior a 500 ms).
- Pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia o III [véase *Interacciones farmacológicas* (7.2)]

Reducción de la frecuencia cardíaca

Tras la primera dosis de ajuste de MAYZENT, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3-4 horas del día 1. Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5-6. El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 l.p.m. Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

En el estudio 1 se produjo bradicardia en el 4,4% de los pacientes tratados con MAYZENT, frente al 2,9% de los pacientes que recibieron placebo. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Pocos pacientes experimentaron síntomas, como mareos o fatiga, y estos síntomas se resolvieron en un plazo de 24 horas sin necesidad de intervención [véase *Reacciones adversas* (6.1)]. Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m.

Retrasos de la conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con MAYZENT se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que

siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción AV se manifestaron en la mayoría de los casos como bloqueo AV de primer grado (intervalo PR prolongado en el ECG), que se produjo en el 5,1% de los pacientes tratados con MAYZENT y en el 1,9% de los pacientes que recibieron placebo en el estudio 1. En menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), al inicio del tratamiento con MAYZENT. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas, rara vez precisaron tratamiento con atropina y no necesitaron la interrupción del tratamiento con MAYZENT.

Si se considera el tratamiento con MAYZENT, se debe consultar a un cardiólogo:

- En pacientes con una prolongación significativa del intervalo QT (QTc superior a 500 ms).
- En pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia o III [véase *Interacciones farmacológicas* (7.2)].
- En pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, antecedentes de parada cardíaca o infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no controlada.
- En pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz II o de grado superior, síndrome de disfunción sinusal o bloqueo sinoauricular [véase *Contraindicaciones* (4)].

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

- Obtener un ECG en todos los pacientes para determinar si hay anomalías de la conducción preexistentes.
- En todos los pacientes, se recomienda ajustar la dosis al inicio del tratamiento con MAYZENT para reducir los efectos cardíacos [véase *Posología y administración* (2.2, 2.3)].
- En los pacientes con bradicardia sinusal (FC inferior a 55 l.p.m.), bloqueo AV de primer o de segundo grado [tipo Mobitz I], o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, si no está contraindicado, se recomienda realizar un ECG y vigilar al paciente tras la administración de la primera dosis [véase *Posología y administración* (2.1, 2.4) y *Contraindicaciones* (4)].
- No se recomienda el uso de MAYZENT en pacientes con antecedentes de parada cardíaca, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.
- El uso de MAYZENT en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.
- Se tiene escasa experiencia con el uso de MAYZENT en pacientes tratados simultáneamente con fármacos que reducen la frecuencia cardíaca (p. ej., betabloqueantes, antagonistas del calcio [diltiazem o verapamilo] u otros fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca, como la ivabradina o la digoxina). El uso simultáneo de dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento con MAYZENT puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular.
 - En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con MAYZENT. Si la frecuencia cardíaca en reposo es superior a 50 l.p.m. con el tratamiento betabloqueante prolongado, se puede instaurar el tratamiento con MAYZENT. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es inferior o igual a 50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea superior a 50 l.p.m. Entonces se puede iniciar el tratamiento con MAYZENT; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado al alza la dosis de MAYZENT hasta llegar a la dosis de mantenimiento [véase *Interacciones farmacológicas* (7.3)].
 - En los pacientes que estén tomando otros fármacos que disminuyan la frecuencia cardíaca, el tratamiento con MAYZENT no debe iniciarse sin antes consultar a un cardiólogo debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca [véase *Posología y administración* (2.4) e *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración del tratamiento tras su interrupción

Si se omite una dosis de ajuste o si se omiten 4 o más dosis diarias consecutivas durante el tratamiento de mantenimiento, reanudar el ajuste de la dosis desde el día 1 y seguir las recomendaciones de vigilancia para el ajuste de la dosis [véase *Posología y administración* (2.2, 2.3)].

5.5 Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) absoluto en los pacientes tratados con MAYZENT apenas 3 meses después del inicio del tratamiento. En un ensayo comparativo con placebo en pacientes adultos, la disminución del VEMS absoluto con respecto al inicio en comparación con el placebo fue de 88 ml [intervalo de confianza (IC) del 95%: 139; 37] a los 2 años. La diferencia media entre los pacientes tratados con

MAYZENT y los que recibieron placebo en el porcentaje del VEMS previsto a los 2 años fue del 2,8% (IC del 95%: -4,5; -1,0). No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución del VEMS después de la suspensión del fármaco. En el estudio 1, cinco pacientes suspendieron el tratamiento con MAYZENT debido a la disminución de los valores en las pruebas funcionales respiratorias. MAYZENT se ha evaluado en pacientes con EM con asma leve o moderada y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los cambios en el VEMS en este subgrupo fueron similares a los observados en la población general. Se debe evaluar la función respiratoria mediante espirometría durante el tratamiento con MAYZENT si está clínicamente indicado.

5.6 Lesión hepática

Pueden producirse elevaciones de las transaminasas en los pacientes tratados con MAYZENT. Antes de comenzar el tratamiento con MAYZENT se deben revisar los valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses).

En el estudio 1, se observaron elevaciones de las transaminasas y la bilirrubina en el 10,1% de los pacientes tratados con MAYZENT en comparación con el 3,7% de los pacientes que recibieron placebo, principalmente debido a elevaciones de las transaminasas [alanina-transaminasa/aspartato-transaminasa/ γ -glutamyltransferasa (ALT/AST/ γ -GT)].

En el estudio 1, la ALT o la AST aumentaron hasta tres y cinco veces el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% y el 1,4% de los pacientes tratados con MAYZENT, respectivamente, en comparación con el 1,5% y el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo, respectivamente. La ALT o la AST aumentaron en ocho y diez veces el LSN en los pacientes tratados con MAYZENT (0,5% y 0,2%, respectivamente) en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron aproximadamente 1 mes después de suspender el tratamiento con MAYZENT. En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de MAYZENT cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia u orina turbia sin causa aparente durante el tratamiento. Si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con MAYZENT.

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

5.7 Neoplasias cutáneas malignas

El riesgo de neoplasias cutáneas malignas (como el carcinoma basocelular (CBC), el carcinoma de células escamosas (CCE) y el melanoma) es mayor en los pacientes tratados con moduladores de la S1P. El uso de MAYZENT se ha asociado a un mayor riesgo de CBC y CCE. En el estudio 1, la incidencia de CBC y CCE fue del 1,1 y el 0,2% en los pacientes tratados con MAYZENT. También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, en pacientes tratados con MAYZENT y en pacientes tratados con otro modulador de la S1P [véase *Reacciones adversas (6.1)*].

Se recomienda realizar exploraciones cutáneas al inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces en todos los pacientes, especialmente en aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel. Se aconseja a los profesionales y a los pacientes que vigilen las lesiones de la piel sospechosas. Si se observa una lesión de la piel sospechosa, debe evaluarse inmediatamente. Como es habitual en los pacientes con un riesgo elevado de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta debe limitarse mediante el uso de ropa protectora y de un filtro solar con un factor de protección elevado. No se recomienda la administración simultánea de fototerapia con radiación UV-B ni de fotoquimioterapia con PUVA en pacientes tratados con MAYZENT.

5.8 Tensión arterial aumentada

En el estudio 1, los pacientes tratados con MAYZENT presentaron un aumento medio de aproximadamente 3 mmHg de la tensión sistólica y de 1,2 mmHg de la tensión diastólica en comparación con los tratados con placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La hipertensión se notificó como reacción adversa en el 12,5% de los pacientes tratados con MAYZENT y en el 9,2% de los pacientes que recibieron placebo. La tensión arterial se controlará y tratará adecuadamente durante el tratamiento con MAYZENT.

5.9 Riesgo para el feto

Según los estudios en animales, MAYZENT puede causar daño fetal [véase *Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Dado que la eliminación de MAYZENT del organismo tarda aproximadamente 10 días, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo durante el tratamiento con MAYZENT y durante 10 días después

de su finalización.

5.10 Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han comunicado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con otro modulador de los receptores de la S1P. Tales eventos no se han notificado en pacientes tratados con MAYZENT durante el programa de desarrollo. No obstante, si un paciente tratado con MAYZENT presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical), una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una RM. Los síntomas del SEPR suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar a ictus isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede provocar secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha SEPR, debe suspenderse el tratamiento con MAYZENT.

5.11 Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

Al iniciar el tratamiento con MAYZENT después de haber recibido fármacos con efectos inmunitarios prolongados, se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de estos fármacos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados, al tiempo que se minimiza el riesgo de reactivación de la enfermedad.

No se recomienda iniciar el tratamiento con MAYZENT después de haber recibido alemtuzumab [véase *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

5.12 Agravamiento severo de la discapacidad después de suspender el tratamiento con MAYZENT

Rara vez se ha observado exacerbación severa de la enfermedad, incluidos rebotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la S1P. Se tendrá en cuenta la posibilidad de que ocurra dicha exacerbación severa tras la suspensión del tratamiento con MAYZENT. Los pacientes deben permanecer en observación por si presentan signos de agravamiento severo de la discapacidad tras suspender la administración de MAYZENT y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de suspender el tratamiento con MAYZENT en el contexto de una LMP, se debe vigilar la aparición de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (LMP-SIRI) [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)].

5.13 Efectos en el sistema inmunitario después de suspender el tratamiento con MAYZENT

Después de suspender el tratamiento con Mayzent, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otros tratamientos durante este período causará una exposición simultánea al siponimod.

Las cifras de linfocitos se normalizaron en el 90% de los pacientes en los 10 días siguientes a la suspensión del tratamiento [véase *Farmacología clínica* (12.2)]. Sin embargo, pueden persistir efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del recuento de linfocitos periféricos, hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución durante 3 o 4 semanas después de la última dosis de MAYZENT [Véase *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

6 REACCIONES ADVERSAS

En la ficha técnica se describen las siguientes reacciones adversas graves:

- Infecciones [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Edema macular [véase *Advertencias y precauciones* (5.3)]
- Bradiarritmia y retrasos de la conducción auriculoventricular [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)]
- Efectos respiratorios [véase *Advertencias y precauciones* (5.5)]
- Lesión hepática [véase *Advertencias y precauciones* (5.6)]
- Neoplasias cutáneas malignas [véase *Advertencias y precauciones* (5.7)]
- Tensión arterial aumentada [véase *Advertencias y precauciones* (5.8)]
- Riesgo para el feto [véase *Advertencias y precauciones* (5.9)]
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible [véase *Advertencias y precauciones* (5.10)]
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores [véase *Advertencias y precauciones* (5.11)]
- Agravamiento severo de la discapacidad después de suspender el tratamiento con MAYZENT [véase *Advertencias y precauciones* (5.12)]

- Efectos en el sistema inmunitario después de suspender el tratamiento con MAYZENT [véase Advertencias y precauciones (5.13)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Un total de 1737 pacientes con EM han recibido MAYZENT en dosis de por lo menos 2 mg al día. Estos pacientes se incluyeron en el estudio 1 [véase Ensayos clínicos (14)] y en un estudio de fase 2 comparativo con placebo en pacientes con EM. En el estudio 1, el 67% de los pacientes tratados con MAYZENT completaron la parte con doble enmascaramiento del estudio, frente al 59,0% de los pacientes que recibieron placebo. Los eventos adversos motivaron la suspensión del tratamiento en el 8,5% de los pacientes tratados con MAYZENT, frente al 5,1% de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas más frecuentes (con una incidencia mínima del 10%) en los pacientes tratados con MAYZENT en el estudio 1 fueron cefalea, hipertensión y aumento de las transaminasas.

En la Tabla 3 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 5% de los pacientes tratados con MAYZENT y con una frecuencia al menos un 1% mayor que en los pacientes que recibieron placebo.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en el estudio 1 (que se produjeron en al menos el 5% de los pacientes tratados con MAYZENT y con una frecuencia al menos un 1% mayor que en los pacientes tratados con placebo)

Reacción adversa	MAYZENT 2 mg (N = 1099) %	Placebo (N = 546) %
Dolor de cabeza ^a	15	14
Hipertensión ^b	13	9
Transaminasa elevada ^c	11	3
Caídas	11	10
Edema periférico	8	4
Náuseas	7	4
Mareo	7	5
Diarrea	6	4
Bradicardia ^e	6	3
Dolor en una extremidad ^f	6	4

Los términos se combinaron de la siguiente manera:

^a cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal, cefalea cervicógena, cefalea por retirada del fármaco y cefalea relacionada con un procedimiento.

^b hipertensión, tensión arterial aumentada, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión esencial, tensión arterial diastólica aumentada.

^c alanina-aminotransferasa aumentada, γ -glutamyltransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, aspartato-aminotransferasa aumentada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, prueba de función hepática aumentada, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, transaminasas aumentadas.

^d edema periférico, hinchazón de las articulaciones, retención de líquidos, hinchazón de la cara.

^e bradicardia, bradicardia sinusal, disminución de la frecuencia cardíaca.

^f dolor en las extremidades y molestias en las extremidades.

Las siguientes reacciones adversas se han producido en menos del 5% de los pacientes tratados con MAYZENT, pero con una frecuencia al menos un 1% mayor que en los pacientes que recibieron placebo: herpes zóster, linfopenia, crisis convulsivas, temblor, edema macular, bloqueo AV (de 1.º y de 2.º grado), astenia y disminución de las pruebas funcionales respiratorias [véase Advertencias y precauciones (5.1, 5.3, 5.4, 5.5)].

Crisis convulsivas

En el estudio 1 se notificaron casos de crisis convulsivas en el 1,7% de los pacientes tratados con MAYZENT, frente al 0,4% de los pacientes que recibieron placebo. Se desconoce si estos eventos guardaban relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con MAYZENT o con ambos a la vez.

Efectos respiratorios

En los pacientes tratados con MAYZENT se observaron reducciones dosodependientes del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) [véase Advertencias y precauciones (5.5)].

Eventos vasculares

Se notificaron eventos vasculares, como ictus isquémicos, embolias pulmonares e infartos de miocardio, en el 3,0% de los pacientes tratados con MAYZENT frente al 2,6% de los pacientes que recibieron placebo. Algunos de estos eventos fueron

mortales. Los médicos y los pacientes deben estar atentos a la aparición de eventos vasculares durante todo el tratamiento, incluso en ausencia de síntomas vasculares previos. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de isquemia cardíaca o cerebral causada por los eventos vasculares y las medidas que deben adoptar en caso de que se produzcan.

Neoplasias malignas

Se notificaron neoplasias malignas como carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno y seminoma en pacientes tratados con MAYZENT en el estudio 1 (en la parte principal o en la extensión). Se ha notificado un aumento del riesgo de neoplasias cutáneas malignas en asociación con los moduladores de la S1P. El riesgo de carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas aumenta en los pacientes tratados con MAYZENT [véase *Advertencias y precauciones* (5.7)].

6.2 Experiencia desde la comercialización

Durante el uso comercial de MAYZENT luego de su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Infecciones e infestaciones: Leucoencefalopatía multifocal progresiva [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)].

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

MAYZENT no se ha estudiado en combinación con fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener cuidado durante la administración simultánea debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante dicho tratamiento y en las semanas siguientes a la finalización de su administración [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].

Al cambiar desde fármacos con efectos inmunitarios prolongados, se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de estos fármacos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados [véase *Advertencias y precauciones* (5.11)].

Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab, no se recomienda iniciar el tratamiento con MAYZENT después del alemtuzumab.

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

7.2 Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT y fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

MAYZENT no se ha estudiado en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT.

Los antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina, procainamida) y de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol) se han asociado a casos de taquicardia helicoidal en pacientes con bradicardia. Si se considera el tratamiento con MAYZENT, se debe consultar a un cardiólogo.

Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, por lo general no debe iniciarse el tratamiento con MAYZENT en pacientes que estén recibiendo simultáneamente fármacos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmógenas conocidas, antagonistas del calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (p. ej., verapamilo, diltiazem) u otros fármacos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej., ivabradina, digoxina) [véase *Advertencias y precauciones* (5.4) e *Interacciones farmacológicas* (7.3)]. Si se está planteando iniciar tratamiento con MAYZENT, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instaurar una monitorización adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

7.3 Betabloqueantes

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con MAYZENT en pacientes que estén recibiendo tratamiento con un betabloqueante debido a los efectos aditivos de disminución de la frecuencia cardíaca; puede ser necesario interrumpir temporalmente el tratamiento con el betabloqueante antes de iniciar el tratamiento con MAYZENT [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)]. Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de MAYZENT [véase *Farmacología clínica* (12.2)].

7.4 Vacunas

Durante el tratamiento con MAYZENT y hasta un mes después de finalizarlo, las vacunas pueden ser menos eficaces [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].

El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos entraña un riesgo de infección y por eso debe evitarse durante el tratamiento con MAYZENT y hasta 4 semanas después de haberlo terminado [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].

(5.1)].

7.5 Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Debido a un aumento significativo de la exposición al siponimod, no se recomienda el uso simultáneo de MAYZENT y fármacos que provocan una inhibición moderada de la CYP2C9 y moderada o potente de la CYP3A4. Este tratamiento farmacológico concomitante puede consistir en un inhibidor doble moderado de la CYP2C9/CYP3A4 (p. ej., fluconazol) o un inhibidor moderado de la CYP2C9 en combinación con un inhibidor moderado o potente de la CYP3A4 administrado por separado.

Se debe tener precaución al administrar simultáneamente MAYZENT con inhibidores moderados de la CYP2C9.

7.6 Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Debido a una disminución significativa de la exposición al siponimod, no se recomienda el uso simultáneo de MAYZENT y fármacos que provocan una inducción moderada de la CYP2C9 y de la CYP3A4 en ningún paciente. Dicha pauta simultánea puede consistir en el uso de inductores dobles moderados de la CYP2C9 y potentes de la CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) o de un inductor moderado de la CYP2C9 junto con un inductor potente de la CYP3A4 administrado por separado.

Se debe tener precaución al administrar simultáneamente MAYZENT con inductores moderados de la CYP2C9.

No se recomienda el uso simultáneo de MAYZENT con inductores moderados (p. ej., modafinilo, efavirenz) o potentes de la CYP3A4 en pacientes con los genotipos $*1/*3$ y $*2/*3$ de la CYP2C9 [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No existen datos suficientes sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de MAYZENT en mujeres embarazadas. Habida cuenta de los datos en animales y de su modo de acción, MAYZENT puede causar daños fetales si se administra a las mujeres gestantes (véase *Datos*). Los estudios de la función reproductora y el desarrollo en ratas y conejas preñadas han revelado que MAYZENT es embriotóxico y fetotóxico en ambas especies y teratígeno en las ratas. Se observó un aumento de la incidencia de pérdidas posimplantacionales y anomalías fetales (externas, urogenitales y esqueléticas) en las ratas, así como muertes embrionarias, abortos y variaciones fetales (esqueléticas y viscerales) en las conejas después de una exposición prenatal al siponimod a partir de dosis que representaban el doble de la exposición humana que se alcanza con la dosis máxima recomendada de 2 mg/día.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos en los embarazos clínicamente identificados es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo de anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos en la población indicada.

Datos

Datos en animales

Cuando se administró siponimod (0, 1, 5 o 40 mg/kg) por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis, las pérdidas posimplantacionales y las malformaciones fetales (esqueléticas y viscerales) aumentaron con la dosis más baja evaluada, la única dosis con fetos disponible para su evaluación. No se identificó una dosis sin efecto para los efectos adversos sobre el desarrollo embrionario en ratas. El AUC de la exposición plasmática con la dosis más baja evaluada fue aproximadamente 18 veces el AUC observado en humanos con la dosis recomendada en humanos (DRH) de 2 mg/día.

Cuando se administró siponimod (0, 0,1, 1 o 5 mg/kg) por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis, se observó letalidad embrionaria y una mayor incidencia de variaciones esqueléticas fetales, excepto con la dosis más baja estudiada.

La exposición plasmática (AUC) con la dosis sin efecto (0,1 mg/kg) en cuanto a la aparición de efectos adversos sobre el desarrollo embrionario en conejos es menor que la observada en humanos con la DRH.

Cuando se administró siponimod (0, 0,05, 0,15 o 0,5 mg/kg) por vía oral a ratas hembra durante la gestación y la lactancia, se observó un aumento de la mortalidad, una disminución del peso corporal y un retraso de la maduración sexual en las crías,

excepto con la dosis más baja evaluada. Se observó un aumento de las malformaciones con todas las dosis. No se identificó una dosis sin efecto para los efectos adversos sobre el desarrollo prenatal ni posnatal en ratas. La dosis más baja analizada (0,05 mg/kg) es inferior a la DRH en mg/m².

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de información sobre la presencia de siponimod en la leche humana, los efectos de MAYZENT en el lactante o los efectos del fármaco en la producción de leche. Un estudio en ratas lactantes ha demostrado la excreción de siponimod y sus metabolitos en la leche. Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir MAYZENT y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante derivado del uso de MAYZENT o de la enfermedad materna subyacente.

8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con MAYZENT, las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben recibir asesoramiento sobre la posibilidad de riesgos graves para el feto y sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MAYZENT [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.1)]. Dado que el compuesto tarda aproximadamente 10 días en eliminarse del organismo después de suspender el tratamiento, el posible riesgo para el feto puede persistir, por lo que las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante este período [véase *Advertencias y precauciones* (5.9)].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad en crías de animales

La administración oral de siponimod (0, 5, 15 o 50 mg/kg/día) a ratas jóvenes desde el día posnatal 25 hasta el día posnatal 70 se asoció a mortalidad, histopatología pulmonar (edema alveolar/intersticial, fibrina, infiltrado intersticial de células mixtas) y disminución del aumento de peso corporal con las dosis medias y altas. Se observó disfunción neuroconductual (disminución del reflejo de sobresalto auditivo) con la dosis alta, pero fue reversible al final del período de recuperación. Se observó una disminución de la función inmunitaria (respuesta humoral dependiente de linfocitos T) con todas las dosis, que no se había recuperado por completo a las 4 semanas de finalizar la administración. No se identificó una dosis sin efecto para efectos adversos en animales jóvenes.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de MAYZENT no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si respondían de forma diferente con respecto a los sujetos más jóvenes. En otras experiencias clínicas notificadas no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. En general, se debe elegir con cuidado la dosis para un paciente de edad avanzada, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca y de la presencia concomitante de otras enfermedades o tratamientos farmacológicos.

8.6 Genotipo de CYP2C9

Antes de iniciar el tratamiento con MAYZENT, es preciso analizar a los pacientes para determinar el genotipo de CYP2C9.

MAYZENT está contraindicado en pacientes homocigóticos para el alelo *CYP2C9**3 (es decir, genotipo *CYP2C9**3/*3), ya que las concentraciones plasmáticas de siponimod podrían aumentar considerablemente. El genotipo *3/*3 está presente en aproximadamente el 0,5% de los pacientes blancos y el 1% de los pacientes asiáticos, y es menos prevalente en otros grupos raciales/étnicos.

Se recomienda ajustar la dosis de MAYZENT en pacientes con genotipo *CYP2C9**1/*3 o *CYP2C9**2/*3 debido al aumento de la exposición al siponimod [véase *Posología y administración* (2.3) y *Farmacología clínica* (12.5)]. Los genotipos *1/*3 o *2/*3 están presentes en el 2% al 20% de la población dependiendo de la ascendencia.

Existen otros polimorfismos menos frecuentes en la *CYP2C9*. Algunos polimorfismos, como *5, *6, *8 y *11, se asocian con disminución o pérdida de la función enzimática. No se ha evaluado el efecto de variantes distintas de *2 y *3 sobre la farmacocinética del siponimod. Se prevé que las variantes que provoquen la pérdida de la función de la *CYP2C9* (p. ej., *6) tendrán efectos similares sobre la farmacocinética del siponimod a los de la variante *3 [véase *Posología y administración* (2.3) y *farmacología clínica* (12.5)].

10 SOBREDOSIS

En los pacientes que reciban una sobredosis de MAYZENT es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, para lo que puede ser necesario mantener una vigilancia nocturna. Hay que determinar periódicamente la frecuencia cardíaca y la tensión arterial y realizar ECG [véase *Advertencias y precauciones* (5.4, 5.8) y *Farmacología clínica* (12.2)].

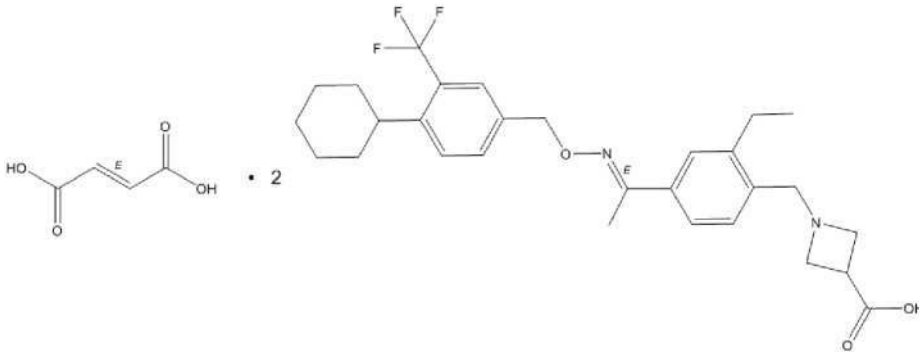
No se dispone de un antídoto específico contra el siponimod. Ni la diálisis ni la plasmaféresis lograrán eliminar significativamente el siponimod del organismo. La atropina o la isoprenalina pueden revertir la disminución de la frecuencia cardíaca inducida por MAYZENT.

11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de MAYZENT contienen siponimod, un modulador de los receptores de la S1P, en forma de cocrystal 2:1 de siponimod y ácido fumárico, y su nombre químico es el siguiente:

ácido 1-[[4-[(1*E*)-1-[[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]imino]etil]-2-etilfenil]metil]-3-azetidinacarboxílico, (2*E*)-2-butenodioato (2:1) Su fórmula molecular es $C_{44}H_{40}O_4 \cdot 2C_{29}H_{35}F_3N_2O_3$, y su peso molecular es de 1149,29 g/mol.

Su estructura se muestra a continuación:



Es un polvo de color entre blanco y casi blanco.

MAYZENT se presenta en comprimidos recubiertos de 0,25 y 2 mg para administración por vía oral. Cada comprimido contiene 0,25 o 2 mg de siponimod, equivalentes a 0,28 o 2,22 mg como cocrystal de siponimod y ácido fumárico en una proporción de 2:1, respectivamente.

Los comprimidos MAYZENT contienen los siguientes excipientes: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, dibehenato de glicerilo, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, con una película de recubrimiento que contiene óxidos de hierro (óxidos de hierro negro y rojo para las dosis de 0,25 y 1 mg y óxidos de hierro rojo y amarillo para la dosis de 2 mg), lecitina (soja), alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio y goma xantana.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El siponimod es un modulador de los receptores de la S1P. El siponimod se une con gran afinidad a los receptores 1 y 5 de la S1P. El siponimod bloquea la capacidad de los linfocitos para salir de los ganglios linfáticos, lo que reduce el número de linfocitos en la sangre periférica. Se desconoce el mecanismo por el que el siponimod ejerce efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple, pero podría implicar una reducción de la migración de linfocitos al sistema nervioso central.

12.2 Farmacodinámica

Sistema inmunitario

MAYZENT induce una reducción dependiente de la dosis en la cifra de linfocitos de 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 continua, dicha cifra sigue disminuyendo y alcanza un valor mínimo con una mediana (IC del 90%) de aproximadamente 0,560 (0,271-1,08) linfocitos/nl en un paciente típico de raza distinta de la japonesa y genotipo *CYP2C9*1/*1* o *CYP2C9*1/*2*, que equivale al 20-30% del valor inicial. Las cifras de linfocitos se mantienen bajas con la administración diaria crónica [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].

Las cifras de linfocitos se normalizaron en el 90% de los pacientes en los 10 días siguientes a la suspensión del tratamiento. Al finalizar el tratamiento con MAYZENT es posible que persista un efecto residual de disminución de las cifras de linfocitos periféricos debido al tratamiento durante las 3 o 4 semanas posteriores a la administración de la última dosis [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].

Frecuencia y ritmo cardíacos

MAYZENT reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)]. El descenso máximo de la frecuencia cardíaca se observa en las primeras 6 horas tras la administración de la dosis. El tratamiento con siponimod no afecta las respuestas neurovegetativas del corazón, como la variación diurna de la frecuencia cardíaca y la respuesta al ejercicio.

Se observó una reducción transitoria y dependiente de la dosis en la frecuencia cardíaca, que alcanzó un valor estable (meseta) con dosis iguales o superiores a 5 mg, durante la fase de administración inicial de MAYZENT, y se detectaron eventos bradiarrítmicos (bloqueos AV y pausas sinusales) con mayor incidencia durante el tratamiento con MAYZENT que con el placebo.

No se han observado bloqueos AV de segundo grado de tipo Mobitz II o de grado superior. La mayoría de los bloqueos AV y de las pausas sinusales ocurrieron con dosis superiores a la recomendada de 2 mg y con una incidencia considerablemente mayor en ausencia del ajuste inicial que con dicho ajuste [véase *Posología y administración* (2.2, 2.3)].

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

Betabloqueantes

El efecto cronótropro negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizó en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica (FD). La adición de propranolol al siponimod en el estado de equilibrio produjo menos efectos cronótropos negativos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) que la adición de siponimod al propranolol en el estado de equilibrio (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca) [véase *Interacciones farmacológicas* (7.3)].

Electrofisiología cardíaca

En un estudio exhaustivo del intervalo QT con dosis de siponimod de 2 mg (dosis recomendada) y 10 mg (quíntuplo de la dosis recomendada) en el estado de equilibrio, el tratamiento con siponimod produjo una prolongación del QTc; la media máxima (límite superior del IC del 90% bilateral) fue de 7,8 (9,93) ms con la dosis de 2 mg y de 7,2 (9,72) ms con la dosis de 10 mg. No se observaron relaciones dosis-respuesta ni exposición-respuesta para los efectos en el QTc con la dosis 5 veces superior a la recomendada ni con las exposiciones alcanzadas con la dosis supratrapéutica. Ningún sujeto presentó un QTcF absoluto superior a 480 ms ni un Δ QTcF superior a 60 ms con el tratamiento con siponimod.

Función pulmonar

En los pacientes tratados con MAYZENT se observaron reducciones del VEMS absoluto dependientes de la dosis, que fueron mayores que en los pacientes que recibieron placebo [véase *Advertencias y precauciones* (5.5)].

12.3 Farmacocinética

La concentración de siponimod aumenta de forma aparentemente proporcional a la dosis después de administrar dosis múltiples de entre 0,3 mg y 20 mg de siponimod una vez al día. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan al cabo de unos 6 días de administración diaria única y son el doble o el triple de la concentración alcanzada tras la dosis inicial. Se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis para alcanzar la dosis terapéutica clínica de 2 mg de siponimod al cabo de 6 días, y se necesitan otros 4 días más de administración para alcanzar las concentraciones plasmáticas en equilibrio.

Absorción

El tiempo transcurrido ($T_{\text{máx}}$) hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) tras la administración oral de formas farmacéuticas de liberación inmediata de siponimod fue de unas 4 horas (intervalo: 3-8 horas). La absorción del siponimod es elevada (igual o superior al 70%, según la cantidad de radioactividad eliminada en la orina y la cantidad de metabolitos en las heces extrapoladas al infinito). Su biodisponibilidad oral absoluta es del 84% aproximadamente. Después de la administración de 2 mg de siponimod una vez al día durante 10 días, se observó una $C_{\text{máx}}$ media de 30,4 ng/ml y una media del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo durante el intervalo de administración (AUC_{τ}) de 558 h*ng/ml el día 10. El estado de equilibrio se alcanzó después de unos 6 días de administración de siponimod una vez al día.

Efecto de los alimentos

La ingesta de alimentos produjo un retraso en la absorción (la mediana del $T_{\text{máx}}$ aumentó en aproximadamente 2-3 horas). La ingesta de alimentos no afectó la exposición sistémica al siponimod ($C_{\text{máx}}$ y AUC). Por lo tanto, MAYZENT puede tomarse con independencia de las comidas.

Distribución

El siponimod se distribuye en los tejidos del organismo con un volumen de distribución medio moderado de 124 l. La fracción de siponimod detectada en el plasma es del 68% en el ser humano. Los estudios en animales muestran que el

siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La unión del siponimod a las proteínas (plasmáticas) es mayor del 99,9% en sujetos sanos y pacientes con disfunción hepática o renal.

Eliminación

Metabolismo

El siponimod sufre un amplio metabolismo, principalmente a través de la CYP2C9 (79,3%) y en menor grado mediante la CYP3A4 (18,5%). No se espera que la actividad farmacológica de los metabolitos principales M3 y M17 vaya a contribuir al efecto clínico ni a la toxicidad del siponimod en el ser humano.

Excreción

En los pacientes con EM se estimó una depuración sistémica aparente (Cl/F) de 3,11 l/h. La vida media de eliminación aparente es de unas 30 horas.

El siponimod se elimina de la circulación general debido principalmente al metabolismo y a la eliminación biliofecal ulterior. No se ha detectado siponimod inalterado en la orina.

Poblaciones específicas

Pacientes de sexo masculino y femenino

El sexo biológico no afecta la farmacocinética (FC) del siponimod.

Raza o grupos étnicos

Los parámetros farmacocinéticos con dosis únicas eran similares en los sujetos sanos de raza blanca y raza japonesa, lo cual es una señal de que la FC del siponimod no presenta sensibilidad étnica.

Pacientes con disfunción renal

No se precisan ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La vida media promedio y la $C_{\text{máx}}$ media del siponimod (total y libre) eran semejantes en los sujetos con disfunción renal severa y los sujetos sanos. Las AUC del fármaco libre solo aumentaron ligeramente (en un 33%), en comparación con los sujetos sanos, y no se espera que este aumento sea clínicamente significativo. No se han estudiado los efectos de la nefropatía terminal ni de la hemodiálisis en la FC del siponimod. Dado el elevado porcentaje de unión del siponimod a proteínas plasmáticas (superior al 99,9%) no es de esperar que la hemodiálisis altere la concentración de siponimod total o libre, y por ese motivo no se prevén ajustes de la dosis.

Pacientes con disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis de siponimod en los pacientes con disfunción hepática. Cuando se estudió la dosis única de 0,25 mg, los parámetros del AUC del siponimod libre en los sujetos con disfunción hepática moderada o severa resultaron ser un 15% o 50% mayores, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. No se espera que el aumento del AUC del siponimod libre en sujetos con disfunción hepática moderada y severa sea clínicamente significativo. La vida media promedio del siponimod permaneció inalterada en los pacientes con disfunción hepática.

Estudios de interacciones farmacológicas

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

Las pruebas *in vitro* indicaron que, en la dosis terapéutica de 2 mg al día, el siponimod y sus metabolitos sistémicos principales M3 y M17 carecen de potencial de interacción farmacológica de trascendencia clínica con el conjunto de enzimas del CYP y transportadores investigados.

El siponimod como objeto de la interacción

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

Administración conjunta de siponimod con inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

La administración conjunta de fluconazol (inhibidor moderado doble de la CYP2C9 y la CYP3A4) en dosis diarias de 200 mg en el estado de equilibrio con una sola dosis de 4 mg de siponimod en voluntarios sanos con genotipo *CYP2C9**1/*1 duplicó el AUC del siponimod.

La vida media terminal promedio del siponimod aumentó en un 50%. El fluconazol aumentó de 2 a 4 veces el $AUC_{\tau,eq}$ del siponimod en los diferentes genotipos de CYP2C9, según la evaluación *in silico* [véase *Interacciones farmacológicas* (7.5)].

Administración conjunta de siponimod con inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

La administración conjunta de 2 mg de siponimod al día y de dosis diarias de 600 mg de rifampicina (un inductor doble

potente de la CYP3A4 y moderado de la CYP2C9) redujo el $AUC_{\tau, eq}$ y la $C_{m\acute{a}x, eq}$ del siponimod en un 57% y 45%, respectivamente, en los sujetos con genotipo *CYP2C9*1/*1*. La rifampicina y el efavirenz (inductor moderado de la CYP3A4) redujeron el $AUC_{\tau, eq}$ del siponimod en hasta un 78% y hasta un 52%, respectivamente, en los diferentes genotipos de CYP2C9, según la evaluación *in silico* [véase *Interacciones farmacológicas* (7.6)].

Anticonceptivos orales

Se evaluaron los efectos de la administración conjunta de 2 mg y 4 mg (el doble de la dosis recomendada) de siponimod una vez al día y un anticonceptivo oral (ACO) monofásico con 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel en 24 mujeres sanas (de 18 a 40 años de edad; genotipo *CYP2C9*1/*1*). No se observaron efectos de trascendencia clínica sobre la FC o la FD del ACO. Si bien no se han realizado estudios de interacción con ACO que contienen otros gestágenos, no se espera que el siponimod influya en la exposición a los ACO.

12.5 Farmacogenómica

El genotipo de CYP2C9 afecta de forma significativa el metabolismo del siponimod. Tras administrar una dosis única de 0,25 mg de siponimod, las $AUC_{0-\infty}$ y $AUC_{0-últ.}$ aumentaron al doble o al cuádruple en los sujetos con genotipo *CYP2C9*2/*3* o *CYP2C9*3/*3*, respectivamente, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ solo aumentó en un 21% o un 16%, respectivamente, en comparación con los metabolizadores rápidos (*CYP2C9*1/*1*). La vida media promedio es prolongada en los portadores de los genotipos *CYP2C9*2/*3* y *CYP2C9*3/*3* (51 horas y 126 horas, respectivamente).

Se estimó que la depuración sistémica aparente (Cl/F) era de aproximadamente 3,11 l/h en los pacientes con EM que presentaban genotipos de CYP2C9 de metabolizadores rápidos (*CYP2C9*1/*1* y *CYP2C9*1/*2*) tras la administración de dosis múltiples de siponimod por vía oral. La Cl/F es de 2,5, 1,9, 1,6 y 0,9 l/h en los sujetos con genotipo *CYP2C9*2/*2*, *CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*2/*3* o *CYP2C9*3/*3*, respectivamente. El aumento resultante en el AUC del siponimod fue aproximadamente un 25%, un 61%, un 91% y un 285% mayor en los sujetos con genotipo *CYP2C9*2/*2*, *CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*2/*3* y *CYP2C9*3/*3*, respectivamente, en comparación con los sujetos con genotipo *CYP2C9*1/*1* [véase *Posología y administración* (2.1, 2.3) y *Contraindicaciones* (4)]. Dado que la Cl/F en los sujetos con genotipo *CYP2C9*1/*2* es similar a la de los sujetos con genotipo *CYP2C9*1/*1*, se prevé una exposición al siponimod semejante para ambos genotipos.

Las variantes distintas de *2 y *3 pueden también provocar una disminución o pérdida de la función de la CYP2C9 (p. ej., *5, *6, *8, *11) y pueden tener efectos específicos del sustrato. La frecuencia de ciertas variantes de CYP2C9 difiere en función de la ascendencia. Las variantes *2 y *3 son más prevalentes en pacientes de ascendencia europea o asiática, mientras que las variantes *5, *6, *8 y *11 son más prevalentes en individuos de ascendencia africana [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia o afectación de la fecundidad

Carcinogenia

Se realizaron estudios de carcinogenia del siponimod administrado por vía oral en ratones y ratas. En los ratones que recibieron siponimod (0, 2, 8 o 25 mg/kg/día) durante un máximo de 104 semanas, se observó un aumento de la aparición de linfoma maligno en las hembras con todas las dosis y del hemangiosarcoma y del hemangioma y el hemangiosarcoma combinados con todas las dosis en los machos y las hembras. La dosis más baja analizada es aproximadamente 5 veces la DRH de 2 mg/día, teniendo en cuenta la superficie corporal (mg/m²).

En ratas, tras la administración de siponimod (0, 10, 30 o 90 mg/kg/día en machos; 0, 3, 10 o 30 mg/kg/día en hembras) durante un máximo de 104 semanas, se observó un aumento de la aparición de adenoma tiroideo de células foliculares y del adenoma y el carcinoma tiroideos de células foliculares combinados en los machos con la dosis más alta estudiada. Estos hallazgos se consideran secundarios a la inducción de enzimas hepáticas en las ratas y no se consideran trascendentes en los humanos. La exposición plasmática al siponimod (AUC) con la dosis más alta evaluada es aproximadamente 200 veces mayor que la de los seres humanos con la DRH.

Mutagenia

El siponimod dio negativo en una serie de pruebas *in vitro* (prueba de Ames, aberraciones cromosómicas en células de mamífero) e *in vivo* (estudio de micronúcleos en ratones y ratas).

Alteración de la fertilidad

Cuando el siponimod se administró por vía oral (0, 2, 20 o 200 mg/kg) a ratas macho (apareados con hembras no tratadas) antes y durante todo el período de apareamiento, se produjo un aumento relacionado con la dosis del intervalo precoital con todas las dosis. Con la dosis más alta evaluada se observó una disminución de los sitios de implantación, un aumento de las pérdidas preimplantacionales y una disminución del número de fetos viables. La dosis máxima sin efecto para los efectos

adversos sobre la fecundidad (20 mg/kg) es aproximadamente 100 veces mayor que la DRH en mg/m². Cuando el siponimod se administró por vía oral (0, 0,1, 0,3 o 1 mg/kg) a ratas hembra (apareadas con machos no tratados) antes y durante el apareamiento y hasta el día 6 de gestación, no se observaron efectos sobre la fertilidad hasta la dosis más alta evaluada (1 mg/kg). La exposición plasmática al siponimod (AUC) con la dosis más alta evaluada es aproximadamente 16 veces mayor que la de los seres humanos con la DRH.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de MAYZENT se demostró en el estudio 1, un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, de grupos paralelos, comparativo con placebo del tiempo transcurrido hasta el evento en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) que habían presentado signos de progresión de la discapacidad en los 2 años anteriores, sin signos de recaída en los 3 meses previos a la inscripción en el estudio y con una puntuación de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) de 3,0-6,5 al incorporarse al estudio (NCT 01665144).

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 mg de MAYZENT una vez al día o placebo, comenzando con un ajuste de la dosis [véase Posología y administración (2.2)]. Se realizaron evaluaciones el día de la selección, cada 3 meses durante el estudio y en el momento en que se sospechasen recaídas. Se efectuaron evaluaciones por RM el día de la selección y cada 12 meses.

El criterio de valoración principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses (PDC-3) definida como un incremento de al menos 1 punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de medio punto [0,5] en los pacientes con EDSS inicial de 5,5 o mayor) que se mantenía durante 3 meses. Un análisis jerárquico predefinido consistió en el criterio de valoración principal y los 2 criterios de valoración secundarios, el tiempo transcurrido hasta el deterioro de al menos el 20% con respecto al inicio en la prueba de la caminata cronometrada de 25 pies confirmado durante 3 meses y el cambio en el número de lesiones en T2 con respecto al inicio. Otros criterios de valoración fueron la tasa anualizada de recaídas (recaídas/año) y las medidas de actividad inflamatoria de la EM en la RM.

El estudio tuvo una duración variable según el paciente en cuestión (la mediana de la duración fue de 21 meses, el intervalo de 1 día a 37 meses).

Participaron en el estudio 1 1651 pacientes asignados aleatoriamente al grupo de 2 mg de MAYZENT (N = 1105) o del placebo (N = 546) y lo completaron el 82% de los pacientes tratados con MAYZENT y el 78% de los que recibieron el placebo. La mediana de edad fue de 49,0 años, el 95% de los pacientes eran blancos y el 60% eran mujeres. La mediana de la duración de la enfermedad era de 16,0 años, y la mediana de la puntuación inicial de la EDSS era de 6,0 (el 56% de los pacientes tenían una EDSS inicial >6,0); el 36% de los pacientes habían presentado una o más recaídas en los 2 años previos a su inclusión en el estudio; el 22% de los pacientes con imágenes disponibles presentaban una o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM inicial; el 78% de los pacientes habían recibido anteriormente un tratamiento para la EM.

Los resultados se presentan en la Tabla 4. MAYZENT fue superior al placebo en la reducción del riesgo de progresión confirmada de la discapacidad, según un análisis del tiempo transcurrido hasta el evento (cociente de riesgos instantáneos de 0,79, *p* < 0,0134; véase la Figura 1). MAYZENT no retrasó significativamente el tiempo transcurrido hasta el deterioro del 20% en la prueba de la caminata cronometrada de 25 pies en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con MAYZENT presentaron una reducción relativa del 55% en la tasa anualizada de recaídas en comparación con los pacientes tratados con placebo (valor de *p* nominal <0,0001). La reducción absoluta de la tasa anualizada de recaídas fue de 0,089. Aunque MAYZENT tuvo un efecto significativo sobre la progresión de la discapacidad en comparación con el placebo en pacientes con EMSP activa (p. ej., pacientes con EMSP con recaída de la EM en los 2 años anteriores al estudio), el efecto de MAYZENT en los pacientes con EMSP no activa no fue estadísticamente significativo (véase la Figura 2).

Tabla 4 Resultados clínicos y de la RM del estudio 1

	MAYZENT	PLACEBO
Resultados clínicos		
Proporción de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad ^a	26%	32%
Reducción del riesgo relativo	21% (<i>p</i> = 0,0134) ^d	
Reducción del riesgo absoluto	6%	
Proporción de pacientes con deterioro confirmado en la caminata cronometrada de 25 pies	40%	41%
	<i>p</i> = NS	
Tasa anualizada de recaídas ^b	0,071	0,160
Reducción relativa (%)	55% (<i>p</i> < 0,01) ^e	

Reducción absoluta	0,089
	$p < 0,01^e$

	MAYZENT	PLACEBO
Criterios de RM		
Variación del volumen lesional en T2 con respecto al inicio (mm ³) (IC del 95%) ^c	184 (54; 314)	879 (712; 1047)
	$p < 0,01^c$	

Abreviaturas: RM, resonancia magnética; NS, no estadísticamente significativo.

Todos los análisis se basan en la población completa de análisis (PCA), que incluye a todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. Los valores de *p* son bilaterales.

^a Se define como un aumento de 1,0 puntos o más con respecto al valor inicial de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, Expanded Disability Status Scale) en los pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o menos, o de 0,5 o más cuando la puntuación inicial es superior a 5,5. Progresión confirmada a los 3 meses. Modelo de riesgos proporcionales de Cox.

^b Se define como el número promedio de recaídas confirmadas por año (estimado a partir del modelo de regresión binomial negativa para eventos recurrentes).

^c Media ajustada a lo largo de 12 meses y de 24 meses.

^d Estadísticamente significativo.

^e Valor de *p* nominal, no corregido para comparaciones múltiples.

Figura 1 **Tiempo transcurrido hasta la progresión confirmada de la discapacidad según la EDSS (estudio 1)**

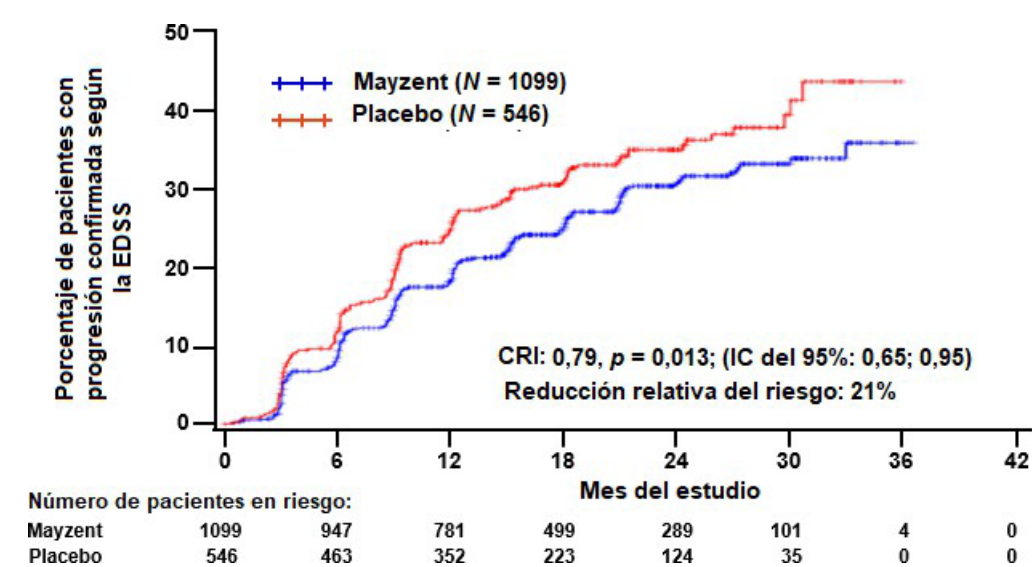
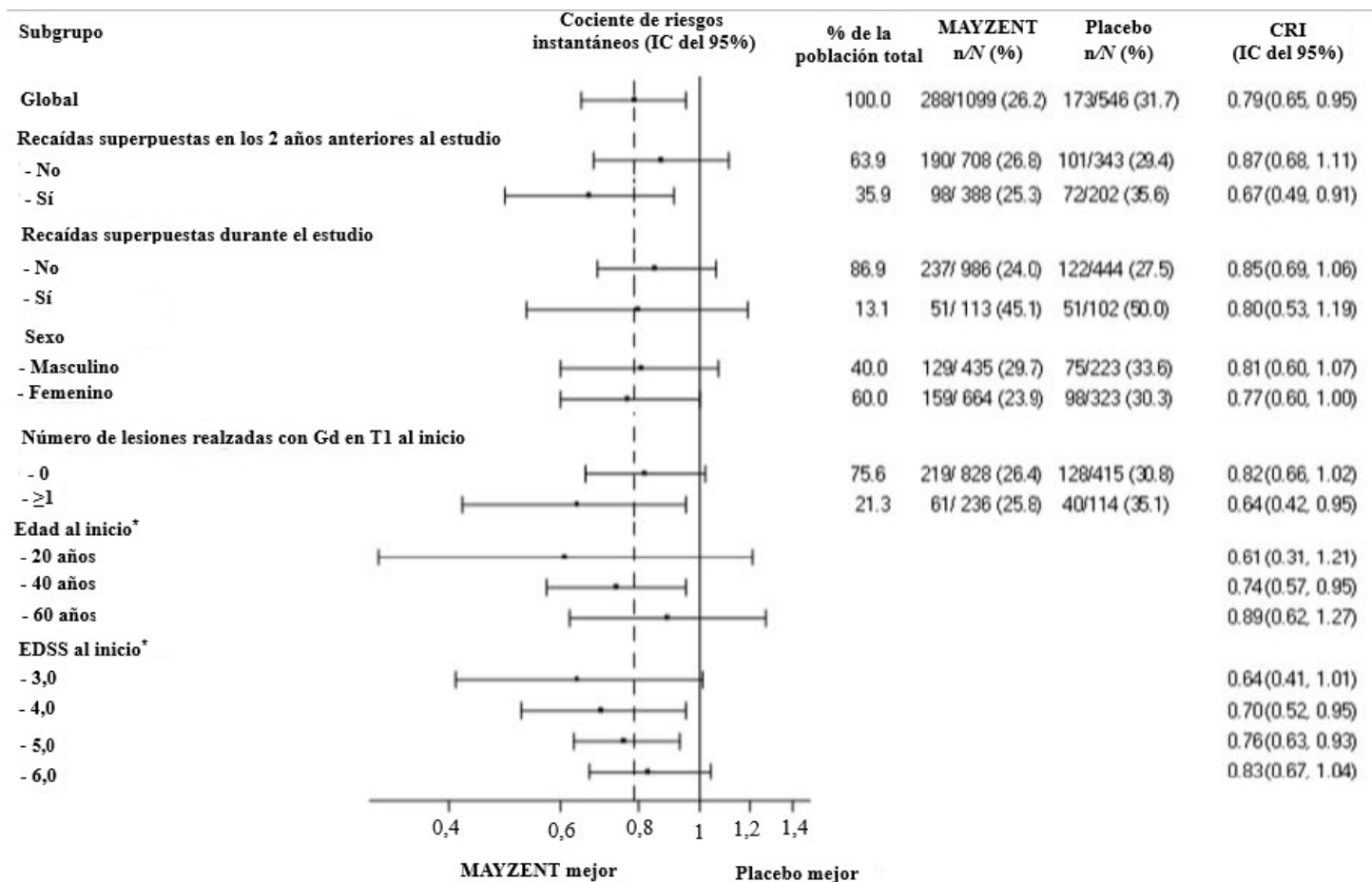


Figura 2 **Tiempo transcurrido hasta la progresión confirmada de la discapacidad según la EDSS (estudio 1), análisis por subgrupos**



* El cociente de riesgos instantáneos y el IC del 95% presentados son estimaciones basadas en modelos para un intervalo de valores de edad y puntuación de la EDSS.

16 SUMINISTRO, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

16.1 Cómo se suministra

Los comprimidos recubiertos de MAYZENT se suministran de la siguiente manera:

Comprimido de 0,25 mg: comprimido recubierto, redondo, biconvexo, sin ranurar, de color rojo claro, con bordes biselados, impreso en relieve hundido con el logotipo  en un lado y la inscripción «T» en el otro.

- Caja de cartón con 1 sobre de cartón conteniendo 12 comprimidos recubiertos en envase blister de Poliamida/Aluminio/PVC - Aluminio plateado (envase de inicio).
- Caja de cartón conteniendo 120 comprimidos recubiertos en envase blister de Poliamida/Aluminio/PVC - Aluminio plateado.

Comprimido de 2 mg: comprimido recubierto, redondo, biconvexo, sin ranurar, de color amarillo claro, con bordes biselados, impreso en relieve hundido con el logotipo  en un lado y la inscripción «II» en el otro.

- Caja de cartón conteniendo 28 comprimidos recubiertos en envase blister de Poliamida/Aluminio/PVC - Aluminio plateado

16.2 Conservación y manipulación

Envases sin abrir

Los comprimidos recubiertos de 0,25 y 2 mg de MAYZENT deben conservarse en refrigeración entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). Después de su dispensación en la farmacia al paciente, los comprimidos recubiertos de 0,25 y 2 mg de MAYZENT se pueden conservar a 20-25 °C (68-77 °F) [véase «Temperatura ambiente controlada» en la USP] durante un máximo de 3 meses.

Envases abiertos

Frascos

Los comprimidos recubiertos de 0,25 y 2 mg de MAYZENT se pueden conservar a 20-25 °C (68-77 °F) [véase «Temperatura ambiente controlada» en la USP] durante un máximo de 3 meses. No refrigerar una vez abierto.

Envase de inicio/blíster

Los comprimidos recubiertos de 0,25 mg de MAYZENT se pueden conservar a 20-25 °C (68-77 °F) [véase «Temperatura ambiente controlada» en la USP] durante un máximo de 3 meses. No refrigerar una vez abierto. Conservar en el envase original de díptico con blíster y calendario.

17 INFORMACIÓN ORIENTATIVA PARA EL PACIENTE

Recomendar al paciente que lea el prospecto aprobado por la FDA (guía de medicación).

Administración

Explicar a los pacientes que no deben suspender el tratamiento con MAYZENT sin antes comentarlo con el médico responsable de la prescripción. Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si toman accidentalmente más MAYZENT del prescrito.

Indicar a los pacientes que tomen los comprimidos enteros; los comprimidos de MAYZENT no deben dividirse, triturarse ni masticarse.

Riesgo de infecciones

Informar a los pacientes de que pueden tener un mayor riesgo de infecciones, algunas de las cuales podrían poner en peligro su vida, durante el tratamiento con MAYZENT, y que deben ponerse en contacto con su médico si presentan síntomas de infección [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Aconsejar a los pacientes que eviten el uso de algunas vacunas que contienen virus vivos (vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos) durante el tratamiento con MAYZENT, y que MAYZENT debe interrumpirse 1 semana antes y hasta 4 semanas después de una vacunación programada. Recomendar a los pacientes que pospongan el tratamiento con MAYZENT durante al menos 1 mes después de la vacunación contra el VZV. Informar a los pacientes de que el uso previo o simultáneo de fármacos que suprimen el sistema inmunitario puede aumentar el riesgo de infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Informar a los pacientes de que se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que recibieron MAYZENT. Informar al paciente de que la LMP se caracteriza por una progresión de los déficits y que suele provocar la muerte o una discapacidad severa a lo largo de semanas o meses. Informar a los pacientes de la importancia de ponerse en contacto con su médico si presentan cualquier síntoma indicativo de LMP. Informar al paciente de que los síntomas típicos asociados con la LMP son diversos, progresan durante días o semanas, y consisten en debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión y cambios en la actividad mental, la memoria y la orientación que provocan confusión y cambios de personalidad [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Edema macular

Advertir a los pacientes que MAYZENT puede causar edema macular y que deben ponerse en contacto con su médico si experimentan algún cambio en la visión durante el tratamiento con MAYZENT [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*]. Informar a los pacientes con diabetes mellitus o antecedentes de uveítis de que presentan un mayor riesgo de edema macular.

Efectos cardíacos

Advertir a los pacientes de que el inicio del tratamiento con MAYZENT produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca [véase *Advertencias y precauciones (5.4)*]. Informar a los pacientes de que, para reducir este efecto, es necesario ajustar la dosis. También se debe informar a los pacientes de la necesidad de ajustar la dosis si se omite una dosis durante más de 24 horas durante el ajuste de la dosis o si se omiten 4 o más dosis diarias consecutivas de mantenimiento [véase *Posología y administración (2.2, 2.3, 2.5)* y *Advertencias y precauciones (5.4)*]. Informar a determinados pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes de que deberán permanecer en observación en la consulta del médico o en otras instalaciones durante al menos 6 horas después de la primera dosis y después de reiniciarlo si el tratamiento se interrumpe o se suspende durante determinados períodos [véase *Posología y administración (2.4)*].

Efectos respiratorios

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si presentan una disnea de nueva aparición o un empeoramiento de la disnea preexistente [véase *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Lesión hepática

Informar a los pacientes de que MAYZENT puede aumentar las enzimas hepáticas. Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si presentan náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia u orina turbia sin causa aparente durante el tratamiento [véase *Advertencias y precauciones* (5.6)].

Neoplasias cutáneas malignas

Informar a los pacientes de que el riesgo de carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas aumenta con el uso de MAYZENT y de que se han notificado casos de melanoma. Recomendar a los pacientes que consulten sin demora si aparecen lesiones cutáneas sospechosas. Recomendar a los pacientes que limiten la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta mediante el uso de ropa protectora y de un filtro solar con un factor de protección elevado [véase *Advertencias y precauciones* (5.7)].

Embarazo y riesgo para el feto

Informar a los pacientes de que, según los estudios en animales, MAYZENT puede causar daños fetales [véase *Advertencias y precauciones* (5.9)]. Consultar con las mujeres en edad fértil si ya están embarazadas, pueden estar embarazadas o están intentando quedarse embarazadas. Advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas de la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MAYZENT y hasta 10 días después de interrumpirlo. Aconsejar a las pacientes que informen inmediatamente a su médico si se quedan embarazadas o tienen previsto quedarse embarazadas [véase *Advertencias y precauciones* (5.9) y *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

Registro de exposición durante el embarazo

Indicar a las pacientes que si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con MAYZENT deben informar a su médico. Alentar a las pacientes a que se inscriban en el estudio MotherToBaby sobre embarazo con esclerosis múltiple si quedan embarazadas mientras toman MAYZENT [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Aconsejar a los pacientes que informen de inmediato a su médico si presentan aparición repentina de cefalea severa, alteración del estado mental, trastornos visuales o crisis convulsivas. Informar a los pacientes de que el retraso del tratamiento podría provocar secuelas neurológicas permanentes [véase *Advertencias y precauciones* (5.10)].

Agravamiento severo de la discapacidad después de suspender el tratamiento con MAYZENT

Informar a los pacientes de que se ha notificado un aumento severo de la discapacidad tras la suspensión de otro modulador de los receptores de la SIP como MAYZENT. Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si presentan un empeoramiento de los síntomas de la EM tras la suspensión del tratamiento con MAYZENT [véase *Advertencias y precauciones* (5.12)].

Efectos en el sistema inmunitario después de suspender el tratamiento con MAYZENT

Advertir a los pacientes de que MAYZENT sigue teniendo efectos, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis [véase *Advertencias y precauciones* (5.13)].

Conservación y manipulación

Informar a los pacientes de que MAYZENT puede conservarse a temperatura ambiente durante un máximo de 3 meses. Si los pacientes necesitan conservar MAYZENT durante más de 3 meses, los envases deben permanecer sin abrir y conservarse en refrigeración hasta su uso [ver *Cómo se suministra/conserva y manipulación* (16.2)].

TITULAR

Novartis "Pharma AG, Basilea, Suiza

NPI basado en la versión del USPI de la FDA para el Core Labeling Package 2022-PSB/GLC-1335-s con fecha Septiembre - 2023

MAYZENT es una marca registrada de Novartis AG

© Novartis