

Mayzent 0.25 mg Comprimido recubierto**Mayzent 2 mg Comprimido recubierto****Composición***Sustancia(s) activa(s)*

Siponimod (como fumarato de siponimod)

Excipiente(s)

Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona (Tipo A), behenato de glicerilo/dibehenato de glicerol y dióxido de silicio coloidal/sílice coloidal anhidra.

Cada comprimido de 0,25 mg contiene 62,197 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido de 2 mg contiene 60,251 mg de lactosa monohidrato.

Película de recubrimiento:

Comprimido recubierto de 0,25 mg

Premezcla de recubrimiento blanca (alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), talco, lecitina de soja (E322), goma xantana), premezcla de recubrimiento roja (alcohol polivinílico, óxido de hierro rojo (E172), talco, lecitina de soja (E322), goma xantana), premezcla de recubrimiento negra (alcohol polivinílico, óxido de hierro negro (E172), talco, lecitina de soja (E322), goma xantana) y agua purificada*.

Comprimido recubierto de 2 mg

Premezcla de recubrimiento blanca (alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), talco, lecitina de soja (E322), goma xantana), premezcla de recubrimiento amarilla (alcohol polivinílico, óxido de hierro amarillo (E172), talco, lecitina de soja (E322), goma xantana), premezcla de recubrimiento roja (alcohol polivinílico, óxido de hierro rojo (E172), talco, lecitina de soja (E322), goma xantana) y agua purificada*.

*El agua se elimina durante el proceso de fabricación.

Forma farmacéutica y cantidad de sustancia activa por unidad

Comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 0,25 o 2 mg de siponimod (en forma de siponimod ácido fumárico).

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.

Posología/forma de administración

El tratamiento con Mayzent debe ser iniciado y supervisado por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de pacientes con EM.

Antes de iniciar el tratamiento con Mayzent, se debe determinar el genotipo CYP2C9 del paciente. Los pacientes con un genotipo CYP2C9*3/*3 no deben tomar Mayzent (ver «Contraindicaciones», «Advertencias y precauciones» y «Propiedades farmacocinéticas»).

La dosis de mantenimiento recomendada en pacientes con un genotipo CYP2C9*2/*3 o *1/*3 es de 1 mg una vez al día (o cuatro comprimidos de 0,25 mg) (ver «Advertencias y precauciones» y «Propiedades farmacocinéticas»).

En el caso de otros alelos CYP2C9 raros, para los que se puede suponer una actividad CYP2C9 reducida o inexistente, como los alelos CYP2C9 *5, *6, *8 y *11 en particular, no se puede recomendar ninguna dosis debido a la falta de datos (ver también las secciones «Contraindicaciones», «Advertencias y precauciones», «Interacciones» y «Propiedades farmacocinéticas»).

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent en los pacientes que presentan alguno de los otros genotipos CYP2C9 es de 2 mg.

Mayzent se toma una vez al día con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de Mayzent deben tomarse enteros con agua.

Antes del inicio del tratamiento***Evaluación oftalmológica***

Se debe realizar un examen oftalmológico del fondo del ojo, incluida la mácula (ver «Advertencias y precauciones»).

Evaluación dermatológica

Se debe realizar un examen dermatológico. Las lesiones cutáneas sospechosas deben ser examinadas inmediatamente (ver «Advertencias y precauciones»).

Inicio del tratamiento

El tratamiento debe iniciarse con un envase de ajuste de dosis que dura 5 días.

Se debe supervisar a los pacientes con ciertas afecciones cardíacas para detectar signos y síntomas de bradicardia durante las primeras 6 horas después de la primera dosis de Mayzent (ver «Advertencias y precauciones»).

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 Mayzent recetada al paciente que comienza el día 6 (ver Tabla 1).

Durante los 6 primeros días de 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 de Mayzent*

Día	Dosis	Pauta posológica	Envase
Día 1	0,25 mg	1 × 0,25 mg	AJUSTE DE DOSIS
Día 2	0,25 mg	1 × 0,25 mg	
Día 3	0,5 mg	2 × 0,25 mg	
Día 4	0,75 mg	3 × 0,25 mg	
Día 5	1,25 mg	5 × 0,25 mg	
Día 6	2 mg [°]	1 × 2 mg [°]	MANTENIMIENTO para genotipos CYP2C9 *1/*1, *1/*2 o *2/*2

[°] En pacientes con genotipos CYP2C9*2/*3 o *1/*3, la dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg (1 × 1 mg o 4 × 0,25 mg) una vez al día. La exposición adicional de 0,25 mg en el día 5 no compromete la seguridad del paciente.

Dosis omitidas durante el inicio del tratamiento

Si se omite una dosis de ajuste en un día durante los 6 primeros días de tratamiento, 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 tomarse dos veces para compensar los comprimidos olvidados.

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 Mayzent con un nuevo envase de ajuste de dosis (ver «Inicio del tratamiento»). Las interrupciones del tratamiento por la falta de hasta 4 dosis diarias consecutivas no requieren reiniciar el tratamiento, sino que debe continuarse con la dosis de mantenimiento.

Instrucciones posológicas especiales***Pacientes con insuficiencia hepática***

Siponimod no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver «Contraindicaciones»). Aunque no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento en estos pacientes (ver «Advertencias y precauciones» y «Propiedades farmacocinéticas»).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de la dosis de Mayzent en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

Mayzent no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años. Los ensayos clínicos incluyeron pacientes de hasta 61 años. Mayzent se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada, ya que hasta la fecha no se dispone de suficientes datos sobre la seguridad y la eficacia.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo siponimod, al cacahuete, a la soja o a alguno de los excipientes según la composición
- Síndrome de inmunodeficiencia
- Antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) 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)
- Pacientes con antecedentes de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II, bloqueo AV de tercer grado, bloqueo sinoauricular o síndrome del seno enfermo, si no tienen un marcapasos (ver «Advertencias y precauciones»)
- Pacientes homocigóticos del genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3/*3)
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo efectivo

Advertencias y precauciones*Infecciones*

Un efecto farmacodinámico importante de Mayzent 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 «Mecanismo de acción/Propiedades farmacodinámicas»).

Los efectos de Mayzent sobre el sistema inmunitario pueden aumentar el riesgo de infecciones.

Antes de iniciar el tratamiento se debe disponer de un recuento sanguíneo completo reciente (p. ej. dentro de los últimos 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). Además, se recomienda realizar un recuento sanguíneo completo de 3 a 4 meses después del inicio del tratamiento y, posteriormente, al menos una vez al año y cuando aparezcan signos de infección. Si se confirman recuentos absolutos de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$, la dosis debe reducirse 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 una dosis de 1 mg de siponimod, se debe interrumpir el tratamiento hasta que se alcance un nivel de $0,6 \times 10^9/l$. En ese caso, se puede considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con siponimod.

En pacientes con infección activa grave, el inicio del tratamiento con Mayzent debe posponerse hasta que la infección haya remitido. 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 «Interrupción del tratamiento»).

Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente a su médico de cualquier síntoma de infección. 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 Mayzent.

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) en asociación con Mayzent. También se han notificado casos de MC con otro modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P). Los médicos deben estar atentos a la presencia de posibles síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes que presenten dichos síntomas y signos se deben someter a una evaluación diagnóstica rápidamente. Se debe suspender el tratamiento con Mayzent hasta que se haya descartado una MC. Si se diagnostica una MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado de inmediato. En estos casos, está contraindicada una reanudación posterior del tratamiento con Mayzent (ver «Contraindicaciones»).

Se han notificado casos de infección por el virus del herpes, incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis causados por el virus de la varicela-zóster (VZV), con Mayzent. Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un médico o sin la documentación de haber finalizado un ciclo completo de vacunación contra el VZV, se deben someter a una prueba de anticuerpos frente al VZV antes de comenzar el tratamiento con Mayzent (ver «Vacunación»).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con EM tratados con moduladores del receptor de S1P. La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (VJC) que normalmente afecta solo a pacientes con un sistema inmunitario debilitado y, por lo general, provoca la muerte o una discapacidad grave. Han sufrido LMP pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P que no habían sido tratados previamente con natalizumab (que se sabe que está asociado con la LMP), que no estaban tomando otros medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores y que no padecían enfermedades sistémicas que pudieran afectar el funcionamiento del sistema inmunitario. La mayoría de los casos de LMP asociada a moduladores del receptor de S1P se produjeron en pacientes tratados durante al menos 2 años. Se desconoce la relación entre el riesgo de LMP y la duración del tratamiento.

Ante los primeros signos o síntomas que sugieran LMP, se debe suspender el tratamiento con Mayzent y realizar una evaluación diagnóstica adecuada. Los síntomas típicos asociados con la LMP son diversos, evolucionan en cuestión de días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, problemas de visión y cambios en el razonamiento, la memoria y la orientación, lo que provoca confusión y cambios de personalidad. Pueden producirse hallazgos en la resonancia magnética antes de que aparezcan los signos o síntomas clínicos. Se han notificado casos de LMP diagnosticados sobre la base de los resultados de la resonancia magnética y la detección de ADN del VJC en el LCR en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos de LMP, en pacientes tratados con medicamentos para la EM asociados a un riesgo de LMP, incluidos los moduladores del receptor de S1P. Muchos de estos pacientes desarrollaron posteriormente síntomas de LMP.

Por lo tanto, puede ser útil la monitorización con resonancia magnética para detectar signos que indiquen LMP. En caso de sospecha, deben realizarse exploraciones complementarias para permitir un diagnóstico temprano de LMP. Después de la interrupción de otro fármaco para la EM asociado con la LMP, se notificó una reducción de la mortalidad y la morbilidad relacionada con la LMP en pacientes con LMP que inicialmente eran asintomáticos en comparación con 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 temprana y a la interrupción del tratamiento para la EM o

a diferencias en la progresión de la enfermedad en estos pacientes. Si la LMP se confirma, el tratamiento con Mayzent debe suspenderse de forma permanente.

Se han notificado casos del síndrome de reconstitución inmunitaria inflamatoria (en inglés, Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P que desarrollaron LMP y posteriormente interrumpieron el tratamiento. El IRIS se manifiesta en un deterioro clínico potencialmente rápido del estado del paciente, puede conducir a complicaciones neurológicas graves o a la muerte y suele ir acompañado de cambios característicos en la resonancia magnética. La aparición del IRIS en pacientes con LMP solía producirse unos meses después de la interrupción del modulador del receptor de S1P. Debe vigilarse la aparición de IRIS y la inflamación asociada debe tratarse adecuadamente.

Vacunación

Antes de iniciar el tratamiento con Mayzent, 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 Mayzent se debe posponer un mes para permitir que la vacunación ejerza todo su efecto (ver «Reacciones adversas»).

Vacunas de microorganismos vivos atenuados

Durante el tratamiento con Mayzent y durante las 4 semanas posteriores a su interrupción, los pacientes deben evitar vacunarse con vacunas de microorganismos vivos atenuados (p. ej., la vacuna contra la varicela y la vacuna contra la fiebre amarilla), ya que puede conllevar un riesgo de infección (ver «Interacciones»).

Otros tipos de vacunas

Otros tipos de vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con Mayzent. Se recomienda interrumpir el tratamiento desde 1 semana antes de la fecha prevista de la vacunación hasta 4 semanas después de esta. La decisión de continuar o suspender el tratamiento con Mayzent debe basarse en una evaluación del riesgo-beneficio para cada paciente en particular (ver «Interrupción del tratamiento con siponimod» e «Interacciones»).

Si se interrumpe el tratamiento con siponimod debido a la vacunación, se debe considerar la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad (ver «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 (incluidos los corticosteroides) debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante el tratamiento (ver «Interacciones»).

Edema macular

En el ensayo clínico de fase III (A2304), el edema macular con o sin síntomas visuales se notificó con mayor frecuencia en siponimod (1,8%) que en placebo (0,2%) (ver «Reacciones adversas»). 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 inmediatamente las alteraciones visuales en cualquier momento del tratamiento con Mayzent. Se recomienda realizar una exploración del fondo del ojo, incluida la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o patología retiniana subyacente/coexistente tienen un mayor riesgo de desarrollar un edema macular. Se recomienda que estos pacientes se sometan a un examen oftalmológico regular durante el tratamiento con Mayzent.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Mayzent en pacientes con edema macular. Se recomienda suspender el tratamiento con siponimod si el paciente desarrolla un edema macular. La decisión de suspender o no el tratamiento con Mayzent debe tener en consideración los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

Bradicardia y bradiarritmia***Frecuencia cardíaca***

Debido al riesgo de arritmias cardíacas graves o bradicardia significativa, Mayzent no debe utilizarse en pacientes con las siguientes enfermedades:

- antecedentes de paro cardíaco más de 6 meses antes del tratamiento con Mayzent,
- enfermedad cerebrovascular,
- antecedentes de bradicardia sintomática o síncope recurrente,
- hipertensión no controlada o
- apnea del sueño grave no tratada.

Si se considera la opción de iniciar el tratamiento, se debe consultar antes a un cardiólogo para determinar la estrategia de control más adecuada.

En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con siponimod si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales (consulte la información a continuación).

Un estudio exhaustivo del intervalo QT demostró que no había ningún efecto directo significativo sobre la prolongación del intervalo QT y que Mayzent 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. Mayzent no se ha estudiado en pacientes con una prolongación del intervalo QT significativa ($QT_c > 500$ ms) ni en pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT. En el caso de que se considere el tratamiento con Mayzent en pacientes con una prolongación del intervalo QT significativa preexistente o que estén en tratamiento con medicamentos que prolongan el intervalo QT y tienen propiedades arritmogénicas conocidas, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar la estrategia de monitorización más adecuada durante el inicio del tratamiento.

Mayzent 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 con Mayzent provoca una disminución de la frecuencia cardíaca, Mayzent no debe administrarse concomitantemente con estos medicamentos durante el inicio del tratamiento.

La experiencia es limitada 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). En los ensayos clínicos con Mayzent, los pacientes no recibieron estos medicamentos. 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 Mayzent no debe iniciarse en pacientes que están siendo tratados con estas sustancias (ver «Interacciones»).

No obstante, si se considera un tratamiento concomitante con Mayzent y alguna de las sustancias mencionadas anteriormente, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento con Mayzent para cambiar a un medicamento que no disminuya la frecuencia cardíaca o para seleccionar una monitorización adecuada al inicio del tratamiento.

Dado que el inicio del tratamiento con Mayzent produce una disminución temporal de la frecuencia cardíaca (ver «Reacciones adversas»), se aplica un esquema de ajuste de dosis al comienzo del tratamiento para alcanzar la dosis de mantenimiento en el día 6 (ver «Posología/Forma de administración»).

Tras la primera dosis ajustada, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y la disminución en el día 1 alcanza su punto máximo al cabo de 3 a 4 horas aproximadamente. Con el aumento continuo de la dosis, se observan reducciones adicionales de la frecuencia cardíaca en los días posteriores, con una reducción máxima respecto del día 1 (valor inicial) alcanzada el día 5 o 6. La mayor disminución diaria de la frecuencia cardíaca media absoluta por hora después de la

dosis se observa el día 1, con una disminución media del pulso de entre 5 y 6 latidos por minuto (lpm). En los días siguientes, las disminuciones posteriores a la dosis son menos acentuadas. 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 pacientes que experimentaron bradicardia en general se mantuvieron asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, que incluyeron mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención (ver «Reacciones adversas»). En caso necesario, la disminución de la frecuencia cardíaca provocada por siponimod puede revertirse mediante la administración parenteral de atropina o de isoprenalina.

Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con Mayzent se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen un patrón en el tiempo similar al de la disminución observada de la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. 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 observaron bloqueos AV de segundo grado, por lo general tipo Mobitz I (Wenckebach), al inicio del tratamiento en menos del 1,7% de los pacientes. Los trastornos de la conducción fueron habitualmente transitorios, asintomáticos, se resolvieron en 24 horas y no requirieron la interrupción del tratamiento con Mayzent.

Recomendación al inicio del tratamiento

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 Mayzent para detectar signos y síntomas de bradicardia:

- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca (FC) <55 lpm),
- antecedentes de bloqueo auriculoventricular (bloqueo AV) de primer o segundo grado (tipo Mobitz I),
- antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, a menos que esté contraindicado.

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 ms, 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.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Mayzent 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 Mayzent. Si con el tratamiento betabloqueante crónico la frecuencia cardíaca en reposo es >50 lpm, se puede introducir Mayzent. Si la frecuencia cardíaca en reposo es ≤ 50 lpm, se debe interrumpir el tratamiento betabloqueante hasta que la frecuencia cardíaca basal sea >50 lpm. A continuación, se puede iniciar el tratamiento con Mayzent y, tras la fase de ajuste ascendente de la dosis y una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, se puede reanudar el tratamiento con el betabloqueante (ver «Interacciones»).

Dosis olvidada al inicio del tratamiento y al reinicio del tratamiento después de la interrupción del mismo

Si se omite una dosis de ajuste en un día durante los 6 primeros días de tratamiento o si se omiten 4 o más dosis diarias consecutivas durante el tratamiento de mantenimiento, se deben aplicar las mismas recomendaciones iniciales de ajuste de la dosis y monitorización (ver «Posología/Forma de administración»).

Función hepática

Antes de iniciar el tratamiento con Mayzent, se debe disponer de los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (es decir, obtenidos en los últimos 6 meses). En el ensayo A2304, 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 Mayzent 2 mg en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo (ver «Reacciones adversas»). En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió cuando el aumento superaba el triple y el paciente presentaba síntomas relacionados con la función hepática o cuando el aumento excedía el quíntuplo.

En los pacientes que durante el tratamiento presenten síntomas indicativos de insuficiencia hepática, como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, pérdida de apetito, sarpullido con eosinofilia o ictericia y/u orina oscura, se debe realizar un control de las enzimas hepáticas y se debe interrumpir el tratamiento con Mayzent 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 insuficiencia 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 Mayzent, se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Neoplasias malignas cutáneas

Se han notificado casos de carcinoma basocelular (CBC) y otras neoplasias cutáneas, como melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P. En el ensayo A2304, el carcinoma basocelular (CBC) fue el neoplasma más frecuente y se notificó con una frecuencia similar en el grupo de pacientes tratado con siponimod 2 mg (1,1%, 12 pacientes) y en el grupo al que se administró el placebo (1,3%, 7 pacientes). En el ensayo A2304, la incidencia de carcinoma de células escamosas (CCE) fue la misma entre los pacientes tratados con Mayzent y los pacientes tratados con placebo (0,2%). En un estudio a largo plazo, se observó un ligero aumento en la incidencia de CBC y CCE con una mayor duración del tratamiento.

Todos los pacientes, especialmente los que tienen, pero también los que no tienen un riesgo aumentado de neoplasia maligna cutánea, deben someterse a exámenes dermatológicos periódicos antes de iniciar el tratamiento con Mayzent y durante el curso de este. Las lesiones cutáneas sospechosas deben ser examinadas inmediatamente. Se debe advertir a los pacientes tratados con siponimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Los pacientes que toman Mayzent no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Síntomas/signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han notificado 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 Mayzent. Sin embargo, si un paciente en tratamiento con Mayzent 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, el médico debe realizar rápidamente una exploración neurológica y física completa, y considerar la realización de una resonancia magnética (RM).

Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

Al cambiar de una terapia modificadora de la enfermedad a otra, se deben tener en cuenta tanto la semivida como el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Mayzent, se recomienda disponer de un recuento de linfocitos periféricos (hemograma completo) para garantizar que hayan desaparecido los efectos inmunitarios de la terapia anterior (p. ej., citopenia).

Efectos sobre la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicamentos fueron excluidos para la

participación en los ensayos clínicos previos a la aprobación. Siponimod debe utilizarse con especial precaución en pacientes con hipertensión no controlada.

En el ensayo A2304 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 el placebo (9,0%). El tratamiento con siponimod produjo un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica; los valores de la presión arterial aumentaron poco después de iniciar el tratamiento, alcanzaron un máximo después de aproximadamente 6 meses de tratamiento (sistólica 3 mmHg, diastólica 1,2 mmHg) y luego permanecieron estables. El efecto persistió con el tratamiento continuado.

Durante el tratamiento con siponimod, se debe controlar la presión arterial de forma regular y se debe tratar la hipertensión arterial.

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 también «Contraindicaciones», «Posología/Forma de administración» y «Propiedades farmacocinéticas»). No se debe tratar con Mayzent a los pacientes que son portadores homocigotos del genotipo CYP2C9*3 (el genotipo CYP2C9*3/*3 está presente en aproximadamente el 0,3-0,4% de la población caucásica, con menor frecuencia en otras etnias). El uso de Mayzent en estos pacientes produce concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente elevadas (ver también «Propiedades farmacocinéticas» y «Contraindicaciones»).

En los pacientes con un genotipo CYP2C9*2/*3 (1,4-1,7% de la población) y en los pacientes con un genotipo CYP2C9*1/*3 (9-12% de la población), la dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg de Mayzent al día para evitar una exposición elevada al siponimod (ver también «Posología/Forma de administración» y «Propiedades farmacocinéticas»).

Hasta la fecha, no se ha estudiado el efecto de otras variantes distintas de *2 y *3 sobre la farmacocinética de siponimod. Aunque no se ha estudiado la influencia de los alelos menos frecuentes CYP2C9*5, *6, *8 y *11 en el metabolismo de siponimod, no se puede descartar que los portadores de estos polimorfismos del CYP2C9 puedan presentar concentraciones elevadas de siponimod debido al descenso o la pérdida de la función enzimática (ver también «Interacciones» y «Propiedades farmacocinéticas»). Se estima que los alelos *5, *6, *8 y *11 se presentan en una frecuencia combinada de aproximadamente el 10% en poblaciones de origen africano, el 2% en hispanos y <0,4% en caucásicos y asiáticos. Sin embargo, dada la falta de datos disponibles, no es posible hacer recomendaciones sobre los ajustes de dosis para estos genotipos.

En estudios clínicos con portadores heterocigóticos de los alelos CYP2C9 *2 y *3, que se caracterizan por un metabolismo reducido del CYP2C9, no se observaron síntomas clínicos específicos y

significativos de toxicidad aguda con una dosis diaria no ajustada de 2 mg de siponimod. Después de una exposición prolongada, se produjo un ligero aumento de la frecuencia de los edemas maculares (ver también «Interacciones» y «Propiedades farmacocinéticas»). Sin embargo, no está claro si estas diferencias están relacionadas con una mayor exposición a siponimod.

Mujeres con capacidad de procrear

Debido al riesgo para el feto, siponimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen 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 una prueba 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 «Contraindicaciones» y «Embarazo y lactancia»).

Interrupción del tratamiento con siponimod

Tras la interrupción del tratamiento con otro modulador del receptor de S1P, raramente se ha notificado exacerbación grave de la enfermedad, incluida la recurrencia de la actividad 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 una actividad elevada de la enfermedad. Se debe iniciar el tratamiento adecuado según se requiera. Mayzent permanecerá en su organismo hasta 10 días después de que interrumpa el tratamiento. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo conlleva una exposición concomitante a la de siponimod.

Tras la interrupción de Mayzent, se debe supervisar a los pacientes con LMP para controlar la aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (LMP-SIRI) (ver Advertencias «Leucoencefalopatía multifocal progresiva»).

En la gran mayoría (el 90%) de pacientes con EMSP, el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en un plazo de 10 días tras 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 inmunitario, por lo que se recomienda precaución durante las 3-4 semanas posteriores a 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 del número de linfocitos circulantes.

Otros componentes

Los comprimidos contienen lecitina de soja. Los pacientes hipersensibles al cacahuete o a la soja no deben tomar este medicamento (ver «Contraindicaciones»).

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

Interacciones

Interacciones farmacocinéticas

Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de siponimod

El siponimod se metaboliza principalmente mediante el citocromo P450 2C9 (CYP2C9) (en un 79,3%) y en menor grado mediante el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (en un 18,5%). El CYP2C9 es una enzima polimórfica y el genotipo afecta en la medida en que cada una de las dos vías oxidativas contribuye a la eliminación general del fármaco. Los modelos PBPK indican una inhibición e inducción diferenciadas, dependientes del genotipo CYP2C9, de las vías de señalización CYP3A4. Por lo tanto, los efectos de los medicamentos («interacciones farmacológicas», DDI por sus siglas en inglés) en presencia de sustancias que pueden afectar el CYP3A o el CYP2C9 probablemente dependen del genotipo CYP2C9 (ver «Advertencias y precauciones» y «Propiedades farmacocinéticas»).

Los genotipos CYP2C9*5, *6, *8 y *11 también están asociados a una pérdida parcial o total de la función enzimática del CYP2C9. Hasta la fecha no se han realizado estudios farmacocinéticos sobre estos polimorfismos. Sin embargo, en portadores de estos genotipos, se han observado niveles elevados de otros sustratos del CYP2C9, como la fenitoína o la warfarina, lo que ha obligado a ajustar la dosis de estos sustratos (ver también «Advertencias y precauciones» y «Propiedades farmacocinéticas»).

Inhibidores del CYP2C9 y del CYP3A4

No se recomienda el uso concomitante de siponimod y medicamentos que provocan una inhibición moderada del CYP2C9 y una inhibición moderada o potente del CYP3A4, ya que puede aumentar de forma significativa la exposición al siponimod. Este régimen de medicamentos concomitantes puede ser un inhibidor dual moderado del 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 duplicó el área bajo la curva (AUC) del siponimod. Según la evaluación del potencial de interacción farmacológica mediante modelos farmacocinéticos basados en la fisiología (PBPK, por sus siglas en inglés), se prevé un incremento máximo del doble en el AUC de siponimod en los genotipos CYP2C9*1/*1, *1/*2, *1/*3 y *2/*3 cuando se administra con cualquier tipo de inhibidores del CYP3A4 y CYP2C9. En los pacientes con 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. Aún no se dispone de los datos sobre las interacciones con los inhibidores del CYP2C9 y del CYP3A4 para otros genotipos del CYP2C9 con actividad reducida o sin actividad del CYP2C9.

Inductores del CYP2C9 y del CYP3A4

Se debe tener precaución cuando se administre Mayzent junto con medicamentos que causan una inducción moderada del CYP2C9 y potente del CYP3A4 debido a una reducción clínicamente significativa de la exposición al siponimod. Esta medicación concomitante puede consistir en un inductor dual moderado del CYP2C9/potente del CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) o en un inductor moderado del CYP2C9 en combinación con un inductor potente del CYP3A4 por separado.

También se debe tener precaución con el uso concomitante de Mayzent con inductores moderados del CYP3A4 (p. ej., el modafinilo) o con inductores potentes del CYP3A4 en pacientes con un genotipo CYP2C9*1/*3 o *2/*3, para quienes se recomienda un ajuste de la dosis (ver «Recomendaciones de dosificación»). Aún no se dispone de los datos sobre las interacciones con los inductores del CYP2C9 y del CYP3A4 para otros genotipos del CYP2C9 con actividad reducida o nula del CYP2C9.

De acuerdo con los ensayos clínicos sobre interacciones farmacológicas y los estudios *in silico* (farmacocinética basada en la fisiología), se espera que los inductores potentes del CYP3A4/moderados del CYP2C9 (p. ej., la carbamazepina) y los inductores moderados del CYP3A4 (p. ej., el modafinilo) reduzcan la exposición al siponimod hasta en un 76% y un 51%, respectivamente.

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 $AUC_{\text{tau,ss}}$ y la $C_{\text{max,ss}}$ del siponimod en un 57% y un 45%, respectivamente, en los sujetos con genotipo CYP2C9*1/*1.

Siponimod no es un sustrato de los transportadores de eflujo P-gp, BCRP o MRP. Por lo tanto, se espera que los medicamentos que afectan la actividad de estos transportadores no repercutan sobre la farmacocinética de siponimod.

La captación de siponimod en los hepatocitos se produce exclusivamente por difusión pasiva. Por este motivo, no se esperan interacciones de siponimod con los transportadores de captación hepática (OATP, OCT y OAT).

Potencial de siponimod para afectar la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios *in vitro* mostraron que siponimod y sus metabolitos (M17 y M3) en concentraciones terapéuticamente relevantes apenas inhiben o no inhiben en absoluto la actividad de las enzimas CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5) ni pueden activarla (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4/5).

Según los datos *in vitro*, no se espera que siponimod y sus metabolitos (M17 y M3) inhiban la captación de los medicamentos administrados de forma concomitante y/o los agentes biológicos transportados por OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 u OCT2. En concentraciones terapéuticas, tampoco se espera que inhiba el eflujo de los medicamentos concomitantes y/o agentes biológicos transportados por BCRP, BSEP, MATE1, MATE2K o P-gp.

Interacciones farmacodinámicas

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

No se ha estudiado el uso de Mayzent en combinación con tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se recomienda precaución en caso de administración simultánea debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante esta terapia y en las semanas siguientes a la interrupción de cualquiera de dichos medicamentos (ver «Advertencias y precauciones»).

Al cambiar de una terapia modificadora de la enfermedad a otra, se deben tener en cuenta tanto la semivida como el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad.

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

Se puede iniciar el tratamiento con Mayzent inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatirámico.

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

Durante el inicio del tratamiento, Mayzent no debe utilizarse simultáneamente 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. Si se considera la opción de iniciar el tratamiento con Mayzent, se debe consultar antes a un cardiólogo (ver «Advertencias y precauciones»).

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 «Advertencias y precauciones»). El tratamiento betabloqueante se puede iniciar en pacientes que reciben dosis estables de Mayzent.

El efecto cronotrópico negativo de la administración simultánea de siponimod y propranolol se evaluó en un estudio específico sobre farmacodinámica y seguridad. La adición de propranolol en el estado estacionario farmacocinético 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 de propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

Vacunación

Vacunas de microorganismos vivos atenuados

Durante el tratamiento con Mayzent y durante las 4 semanas posteriores a su interrupción, los pacientes deben evitar vacunarse con vacunas de microorganismos vivos atenuados (p. ej., la vacuna contra la varicela y la vacuna contra la fiebre amarilla), ya que puede conllevar un riesgo de infección (ver «Advertencias y precauciones»).

Otros tipos de vacunas

Durante el tratamiento con Mayzent 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 esta (ver «Reinicio de la terapia de mantenimiento tras la interrupción del tratamiento»). En un estudio específico de fase I con voluntarios sanos, tras un tratamiento previo máximo de 10 días con siponimod, se observaron tasas de respuesta a una vacuna tetravalente contra la gripe entre un 15% y un 30% más bajas que con el placebo, tanto si se continuaba con la administración como si se interrumpía durante un periodo de tratamiento corto (desde 10 días antes de la vacunación hasta 14 días después de esta), mientras que las tasas de respuesta a una vacuna PPV-23 no cambiaron significativamente en comparación con el placebo debido al tratamiento simultáneo con siponimod (véase «Advertencias y precauciones»).

Anticonceptivos orales

La eficacia de los anticonceptivos orales investigados (combinación de etinilestradiol y levonorgestrel) se mantuvo durante el tratamiento con siponimod. Siponimod no afectó la farmacodinámica de los anticonceptivos (estradiol, progesterona; FSH, LH, tamaño del folículo, puntuación de Hoogland, SHBG). En comparación con el tratamiento únicamente con anticonceptivos orales, la administración simultánea de siponimod con levonorgestrel aumentó el área bajo la curva durante el tratamiento (AUC_{tau}) en 1,29 veces (media geométrica, [GMR]: 1,29, IC del 90%: 1,24-1,34) y la concentración plasmática máxima equilibrada ($C_{\text{max,ss}}$) en 1,18 veces (GMR: 1,18, IC del 90%: 1,11-1,26). Siponimod no afecta la farmacocinética del etinilestradiol (AUC_{tau} GMR: 1,00, IC del 90%: 0,96-1,05; $C_{\text{max,ss}}$ GMR: 1,02, 90%: 0,96-1,08).

No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos.

Embarazo y lactancia***Mujeres en edad fértil/Anticoncepción femenina***

Mayzent está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver «Contraindicaciones»).

Se debe informar a las mujeres en edad fértil que los estudios en animales han demostrado que siponimod es perjudicial para el desarrollo del feto (ver «Datos preclínicos»). En pacientes en edad fértil, se debe disponer de un resultado negativo de una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con siponimod. Las pacientes deben usar un método anticonceptivo efectivo (métodos con un porcentaje de embarazos inferior al 1%) durante el tratamiento con Mayzent y durante al menos los diez días siguientes a la interrupción del tratamiento con Mayzent (ver «Advertencias y precauciones»).

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.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de Mayzent en mujeres embarazadas que permitan determinar un riesgo relacionado con el fármaco que afecte negativamente el desarrollo del feto.

Los estudios en animales han demostrado que siponimod causa embriotoxicidad y fetotoxicidad en ratas y conejos y teratogenicidad en ratas, incluidas muertes embrionofetales y malformaciones esqueléticas o viscerales a niveles de exposición comparables a la exposición en humanos con una dosis diaria de 2 mg (ver «Datos preclínicos»). 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 «Contraindicaciones»). El tratamiento con siponimod se debe interrumpir al menos 10 días antes de planificar un embarazo (ver «Advertencias y precauciones»). Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento con siponimod, se debe interrumpir el tratamiento. El médico debe advertir del riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento y es necesario realizar ecografías durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si siponimod o sus metabolitos principales se excretan a través de 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Mayzent 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 y bradiarritmias. Por ello, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas durante el primer día de tratamiento con siponimod (ver «Advertencias y precauciones»).

Reacciones adversas

En el ensayo clínico de fase III A2304, 1651 pacientes con EMSP se aleatorizaron en una proporción de 2:1 para recibir Mayzent 2 mg una vez al día o placebo. La media de duración del tratamiento fue de 18 meses (rango de 0 a 37 meses). En el momento de la aprobación, los datos de seguridad a largo plazo son muy limitados. Las reacciones adversas más frecuentes con siponimod 2 mg son la cefalea (15,2%) y la hipertensión (12,6%).

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se definieron principalmente basándose en la experiencia del ensayo pivotal A2304 (Tabla 2) y se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.

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 (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ 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
Poco frecuentes	Meningitis criptocócica ^{*#}
Raras	Leucoencefalopatía multifocal progresiva ^{*#}
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos 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	Dolor de cabeza
Frecuentes	Mareo Convulsiones Temblor
Trastornos oculares	
Frecuentes	Edema macular
Trastornos cardíacos	
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 las extremidades

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico Astenia
Exploraciones	
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

Ver también «Advertencias y precauciones»

* Reacciones adversas de la extensión abierta del ensayo de fase III A2304

Descripción de reacciones adversas específicas

Infecciones

En el ensayo A2304, la tasa global de infecciones en los pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) fue similar entre los pacientes que recibieron siponimod y los que recibieron placebo (49,0% frente a 49,1%). Sin embargo, se notificó un aumento de la tasa de infecciones por herpes zóster con siponimod (2,5%) en comparación con el placebo (0,7%). No se observó ningún aumento adicional de la tasa de incidencia (IR) de infecciones por varicela-zóster con la exposición crónica. También se han notificado casos de meningitis o meningoencefalitis causados por el virus de la varicela-zóster durante el tratamiento con Mayzent (ver «Advertencias y precauciones»).

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y meningitis criptocócica con Mayzent (ver «Advertencias y precauciones» y «Contraindicaciones»).

Edema macular

El edema macular se notificó con más 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 entre 6 meses y 12 meses (ver «Advertencias y precauciones»). 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.

Bradicardia

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 «Advertencias y precauciones»). 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 el placebo.

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

Durante la fase de dosificación inicial, se observó una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca en función de la dosis, que se estabilizó con 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 las pausas sinusales ocurrieron con dosis superiores a la dosis terapéutica de 2 mg. La incidencia fue notablemente superior cuando no se ajustó la dosis.

La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por siponimod puede revertirse 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 A2304, 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 el placebo (3,1 %), principalmente a causa de las elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT/AST/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 «Advertencias y precauciones»).

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 el placebo (9,0%) (ver «Advertencias y precauciones»).

Convulsiones

En el ensayo A2304 en pacientes con EMSP, las convulsiones se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (1,7%) que en los que recibieron el placebo (0,4%). No se sabe

si estos acontecimientos estaban relacionados con los efectos de la EM, del siponimod o de una combinación de ambos.

Efectos respiratorios

En el tratamiento con siponimod, se observaron disminuciones leves de los valores del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁) y de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés). Después del mes 3 y del mes 6 de tratamiento en el ensayo A2304 en pacientes con EMPP, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de -0,1 litros (l) en cada tiempo analizado, sin cambios en el grupo de placebo. Estas observaciones fueron ligeramente más elevadas (un cambio medio de aproximadamente 0,15 l con respecto al valor inicial del VEF₁) en pacientes con trastornos respiratorios, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el asma, ambos 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.

Es muy importante notificar las 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 de la salud a notificar cualquier sospecha de una reacción adversa nueva o grave. En PERÚ: a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y al Titular de la Autorización de Comercialización (<https://psi.novartis.com/>).

Sobredosis

Los participantes sanos recibieron dosis únicas (0,1 a 75 mg) o dosis múltiples (0,25 a 20 mg) de siponimod. La dosis única máxima tolerada se estableció en 25 mg en función de la aparición de bradicardia sintomática tras administrar dosis únicas de 75 mg. La dosis múltiple más alta estudiada de 20 mg durante 28 días se toleró bien (9 participantes recibieron 100 mg el último día de administración y 5 participantes recibieron accidentalmente hasta 200 mg diarios durante un período de 3 a 4 días). Algunos de los 9 participantes presentaron elevaciones asintomáticas de leves a moderadas en las pruebas de la función hepática.

Un paciente (con antecedentes de depresión) tomó 84 mg de siponimod. Aparte de una elevación leve de las transaminasas hepáticas, el paciente no experimentó ningún otro evento adverso como resultado de la sobredosis.

Si la sobredosis constituye la primera exposición a Mayzent o sucede durante la fase de ajuste de la dosis de Mayzent, es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, que podría incluir monitorización durante toda la noche. Es necesario medir de forma periódica la frecuencia del

pulso y de la presión arterial, y se deben realizar electrocardiogramas (ver «Posología/Forma de administración» y «Advertencias y precauciones»).

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

Propiedades/efectos farmacológicos

Código ATC

L04AA42

Mecanismo de acción

Siponimod es un modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Siponimod se une selectivamente a dos de los cinco receptores acoplados a las proteínas G (GPCR) de la S1P: S1P1 y S1P5. Al actuar como un antagonista funcional en los receptores de la S1P1 de los linfocitos, siponimod previene la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos. Esto reduce la recirculación de los linfocitos T en el sistema nervioso central (SNC) y, por tanto, reduce la inflamación en el SNC. Siponimod cruza la barrera hematoencefálica. Siponimod no tiene un efecto duradero sobre los linfocitos T de memoria efectores en el tejido periférico ni en la sangre, y no afecta la activación de los linfocitos.

Farmacodinámica

En estudios con animales, se demostraron los efectos directos de siponimod en las neuronas, a través de S1P1 en los astrocitos y S1P5 en los oligodendrocitos. En un modelo de ratón de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental, también se demostró un efecto neuroprotector directo, independiente de los efectos sobre los linfocitos, cuando siponimod se aplica centralmente (a través de infusiones intracerebroventriculares).

Sistema inmunitario

Mayzent induce una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos en la 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 disminuye de forma constante y alcanza un valor mínimo medio (IC del 90%) de aproximadamente 0,560 (0,271-1,08) células/nl en un paciente típico con EMSP, de raza distinta a la japonesa, con genotipo CYP2C9*1/*1 o CYP2C9*1/*2, lo que equivale a una reducción del 20-30% con respecto al valor inicial. Los recuentos bajos de linfocitos se mantienen con la administración diaria.

En la gran mayoría (el 90%) de los 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 Mayzent la reducción del recuento de linfocitos periférico puede persistir hasta 3-4 semanas después de la última dosis.

Electrofisiología cardíaca

Frecuencia cardíaca y ritmo cardíaco

Mayzent produce una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca y de la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento (ver «Reacciones adversas»), lo cual está relacionado con la activación de los canales de potasio de rectificación interna acoplados a proteínas G (GIRK) mediante la estimulación del receptor de S1P1, lo que da lugar a una hiperpolarización celular y una reducción de la excitabilidad. Debido a su antagonismo funcional en los receptores de S1P1, el ajuste de dosis inicial de siponimod desensibiliza los canales GIRK sucesivamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

Posibilidad de 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, ya que siponimod aumentó el cambio medio en el intervalo QTcF con respecto al inicio corregido por el placebo ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) 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 después de la administración. El límite superior del IC unilateral del 95% para el intervalo $\Delta\Delta\text{QTcF}$ permaneció por debajo de 10 ms en todos los tiempos analizados. El 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 Mayzent 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) durante la espiración del 25% al 75% de la capacidad pulmonar ($\text{FEF}_{25-75\%}$). En el caso de las dosis únicas no terapéuticas (>10 mg), se observó una ligera tendencia de disminución del VEF_1 . El tratamiento concomitante con Mayzent y propranolol produjo una disminución mínima del VEF_1 en comparación con el propranolol solo, aunque los cambios con cualquiera de los medicamentos o con la combinación se mantuvieron dentro de la variabilidad fisiológica del VEF_1 y no fueron clínicamente significativos.

Eficacia clínica

La eficacia de Mayzent se ha investigado en un ensayo de fase III en el que se evaluó una dosis de 2 mg administrada una vez al día a pacientes con EMSP. Un estudio de fase II de determinación de la dosis en pacientes con EMRR demostró una reducción en función de la dosis de las lesiones inflamatorias en la resonancia magnética y mostró que Mayzent 2 mg produjo un efecto casi máximo.

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, con enmascaramiento doble, 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 inicio del 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 contraste o lesiones T2 activas [nuevas o que han crecido]).

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir Mayzent 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.

El criterio principal de valoración 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. Los criterios secundarios clave de valoración 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 del inicio. Los criterios secundarios adicionales de valoración 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 (prueba de símbolos y dígitos) fue un criterio exploratorio de valoración.

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

En este ensayo, se aleatorizaron 1 651 pacientes para recibir Mayzent 2 mg ($n = 1\,105$) o placebo ($n = 546$); el 82% de los pacientes tratados con Mayzent 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% en comparación con el placebo (índice de riesgo [Hazard Ratio, HR] 0,79, $p = 0,0134$) y una reducción del riesgo de PDC durante 6 meses del 26% en comparación con el placebo (HR 0,74, $p = 0,0058$).

Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 3 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 3 Resultados clínicos y de RM del ensayo A2304

Criterios de valoración	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n = 1 099)	Placebo (n = 546)
Criterios clínicos de valoración		
Criterio principal de valoración de la eficacia: proporción de pacientes con una progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses (criterio principal de valoración)	26,3%	31,7%
Reducción del riesgo ¹	21% (p = 0,0134)	
Proporción de pacientes con un aumento confirmado del 20% en la prueba de la marcha cronometrada de 25 pies 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	
Criterios de valoración de la RM		
Cambio en el volumen de la lesión en T2 (mm ³) respecto del inicio ³	+184 mm ³	+879 mm ³

Diferencia en el cambio del volumen de la lesión en T2	-695 mm ³ (<i>p</i> <0,0001) ⁷	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde el inicio (IC del 95%) ³	-0,497%	-0,649%
Diferencia en el cambio porcentual del volumen cerebral	0,152% [(<i>p</i> = 0,0002)] ⁶	
Promedio del número acumulado de lesiones ponderadas en T1 realizadas con Gd (IC del 95%) ⁴	0,081	0,596
Reducción de la tasa	86% [(<i>p</i> <0,0001)] ⁶	
Proporción de pacientes con un empeoramiento de 4 puntos en la prueba Symbol Digit Modality ⁵	16,0%	20,9%
Reducción del riesgo ¹	25% [(<i>p</i> = 0,0163)] ⁶	

¹ Modelos Cox para el tiempo hasta la progresión

² Modelo para los acontecimientos recurrentes

³ Promedio del mes 12 y el mes 24

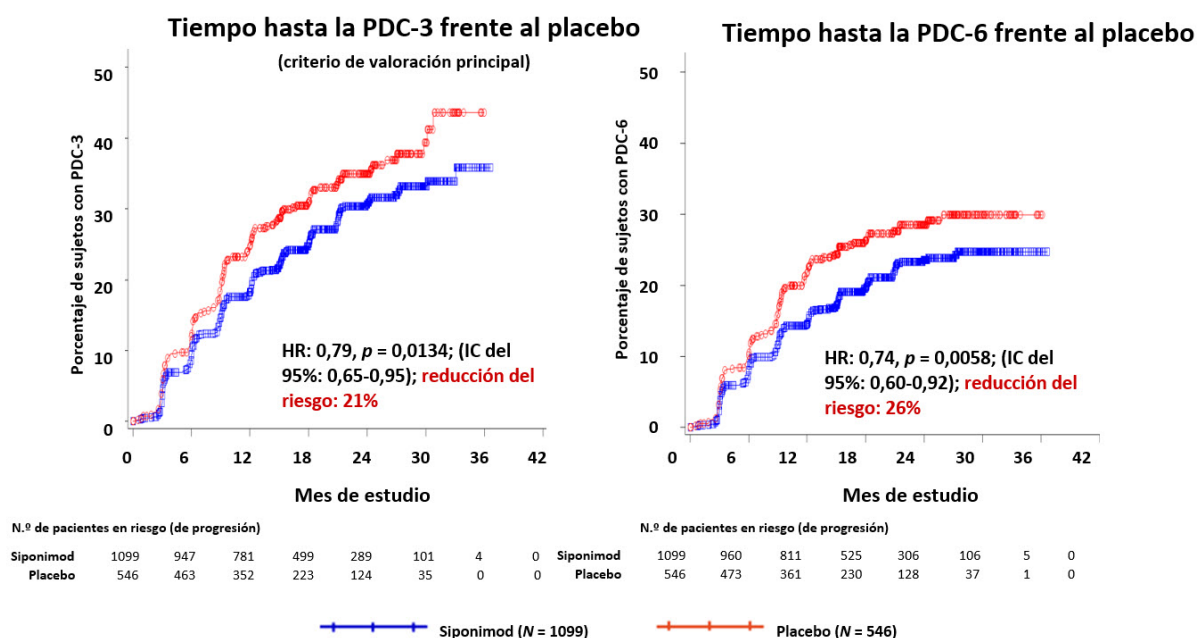
⁴ Hasta el mes 24

⁵ Confirmado a los 6 meses

⁶ [Valor de *p* nominal para los criterios de valoración no incluidos en la prueba jerárquica y no ajustados para la multiplicidad]

⁷ Valor de *p* no confirmado; procedimiento de prueba jerárquica finalizado antes de alcanzar el criterio de valoración

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



Los resultados del ensayo mostraron una reducción general del riesgo en el tiempo transcurrido hasta la PDC durante 3 meses y 6 meses con Mayzent en comparación con el placebo, en los subgrupos definidos en función del sexo, la edad, el tratamiento previo de la esclerosis múltiple, 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.

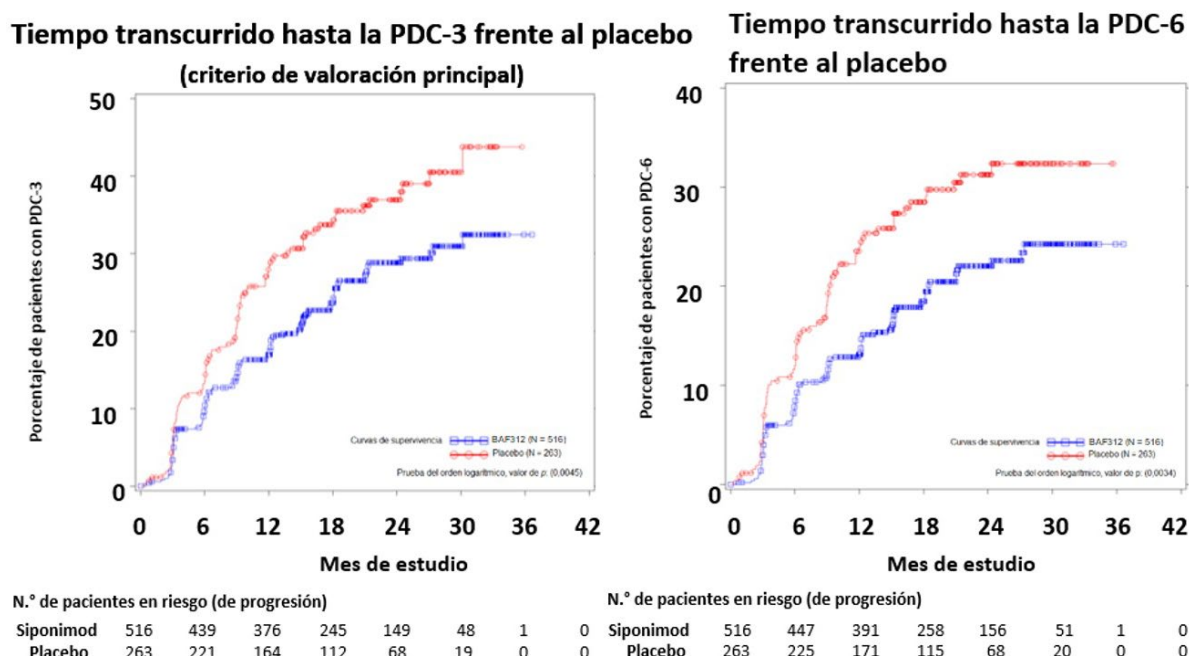
Mayzent ha mostrado un efecto positivo en la prueba *Symbol Digit Modalities (SDMT)*. El cambio desde el inicio fue estable o mejoró para Mayzent y empeoró para el placebo con una diferencia significativa entre los grupos de 1,1 puntos en el mes 12 ($p = 0,0132$) y 2,3 puntos en el mes 24 ($p = 0,0002$). En un estudio de orientación, Mayzent redujo el riesgo de deterioro confirmado a los 6 meses en 4 puntos en la prueba SDMT en un 25% ($p = 0,0163$) en comparación con el placebo. Un deterioro de 4 puntos ya se considera clínicamente relevante.

En el subgrupo de pacientes (47,1%, $n = 779$) con enfermedad activa (definido como pacientes con brotes en los 2 años previos al ensayo y/o la presencia de lesiones T1 realizadas 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 (ver «Propiedades farmacocinéticas»).

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% en comparación con el placebo (hazard ratio [HR] 0,69; IC del 95%: 0,53; 0,91) y en un 37% en comparación con el placebo (HR 0,63; IC del 95%: 0,47; 0,86). La TAB (brotes confirmados) se redujo en un 46% (tasa TAB 0,54; IC del 95%: 0,39; 0,77) en comparación con el placebo. La reducción de la tasa relativa del número acumulado de lesiones ponderadas en T1 realizadas con Gd durante 24 meses fue del 85% (cociente de tasas 0,155; IC del 95%: 0,104; 0,231) en comparación con el placebo. Las diferencias en el cambio del volumen de las lesiones en T2 y en el cambio porcentual del volumen cerebral (promedio de los meses 12 y 24) en comparación con el placebo fueron de 1 163 mm³ (IC del 95%: 1 484, 843 mm³) y 0,141% (IC del 95%: 0,020; 0,261%), respectivamente.

En el subgrupo de pacientes ($n = 827$) sin signos ni síntomas de actividad de la enfermedad (definidos como pacientes sin brotes en los 2 años previos al ensayo y sin presencia de lesiones T1 realizadas con contraste 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).

Figura 2 Pacientes con PDC durante 3 y 6 meses según las curvas EDSS de Kaplan-Meier: subgrupo con EMSP activa (conjunto de análisis completo, ensayo A2304)



Farmacocinética

Absorción

El tiempo transcurrido ($T_{\text{máx.}}$) hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx.}}$) tras la administración oral múltiple de siponimod es de unas 4 horas (rango de 2 a 12 horas). La biodisponibilidad oral absoluta de siponimod es de aproximadamente el 84%. Con la administración de 2 mg de siponimod una vez al día durante 10 días, se observó una $C_{\text{máx.}}$ media de 30,4 ng/ml y un AUC_{tau} media 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.

La ingesta de alimentos no tuvo ningún efecto sobre la exposición sistémica de siponimod ($C_{\text{máx.}}$ y AUC). Por lo tanto, Mayzent se puede tomar con independencia de las comidas.

Distribución

El siponimod se distribuye a los tejidos corporales con un volumen de distribución medio de 124 litros. La fracción de siponimod detectada en plasma es del 68% en humanos. Los estudios en animales muestran que 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.

Metabolismo

El siponimod se metaboliza ampliamente, sobre todo a través del citocromo CYP2C9 (79,3%) y en menor grado mediante el citocromo 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.

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 través del metabolismo y la posterior excreción biliar/fecal. Alrededor del 86,7% de la dosis de siponimod se excreta a través de las heces, del cual el 9,2% permanece inalterado. Solo pequeñas cantidades de la dosis se excretan a través de la orina (3,6%). No se detectó siponimod inalterado en la orina.

Las semividas medias de los metabolitos M17 y M3 de siponimod tras la administración oral son de aproximadamente 155 y 30 h, respectivamente.

Linealidad/No 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 aproximadamente 6 días de administración una vez al día y los niveles en el estado estacionario son aproximadamente de 2 a 3 veces más altos que los valores 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.

Farmacocinética de poblaciones especiales***Genotipo CYP2C9***

El genotipo CYP2C9 tiene un impacto significativo en el metabolismo del siponimod.

En los pacientes homocigóticos del alelo CYP2C9*3 (genotipo CYP2C9*3/*3), está contraindicado el tratamiento con Mayzent (ver «Contraindicaciones», «Advertencias y precauciones» e «Interacciones»). El uso de Mayzent en estos pacientes produce un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de siponimod. La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent es de 1 mg al día en pacientes con el genotipo CYP2C9*2/*3 o *1/*3 para evitar una exposición elevada a siponimod (ver «Posología/Forma de administración»).

Existen otros polimorfismos del CYP2C9 menos frecuentes. No se ha evaluado la farmacocinética de siponimod en portadores de estos genotipos. Algunos polimorfismos, tales como *5, *6, *8 y *11, se asocian con un descenso o una pérdida de la función enzimática (ver también «Advertencias y precauciones» e «Interacciones»). Tras la administración de una dosis única de 0,25 mg de siponimod, el AUC_{inf} y el AUC_{last} fueron aproximadamente 2 y 4 veces más altos en sujetos con genotipos CYP2C9*2/*3 y CYP2C9*3/*3, respectivamente, mientras que reflejaron solo un pequeño aumento del 21% y el 16%, respectivamente, en comparación con los metabolizadores extensivos (CYP2C9*1/*1). La semivida media se prolongó en los portadores de CYP2C9*2/*3 y CYP2C9*3/*3 (51 h y 126 h, respectivamente).

Tras la administración de dosis múltiples orales de siponimod a metabolizadores extensivos del CYP2C9 (CYP2C9*1/*1 y CYP2C9*1/*2) con EMSP, se estimó un aclaramiento sistémico aparente (Cl/F) de 3,11 l/h. El Cl/F en sujetos con los genotipos CYP2C9*2/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*3 y CYP2C9*3/*3 es de 2,5, 1,9, 1,6 y 0,9 l/h, respectivamente. El aumento resultante en el AUC del siponimod fue del 25%, 61%, 91% y 285% en los sujetos con genotipos CYP2C9*2/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*3 y CYP2C9*3/*3, respectivamente, en comparación con los sujetos con genotipo CYP2C9*1/*1. Dado que el aclaramiento aparente estimado de sujetos con el genotipo CYP2C9*1/*2 fue similar al de los sujetos con el genotipo CYP2C9*1/*1, se espera una exposición similar al siponimod para ambos genotipos.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de siponimod en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La semivida y la C_{máx} medias de siponimod (total y libre) fueron similares entre los sujetos con insuficiencia renal grave y los sujetos sanos. Únicamente las AUC total y libre presentaron ligeros aumentos (en un 23% a un 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 según estas consideraciones no se prevén ajustes de la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de siponimod en pacientes con insuficiencia hepática. Para la dosis única de 0,25 mg estudiada, el AUC del siponimod libre es entre 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.

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos, se incluyeron pacientes de hasta 61 años (ver «Posología/Forma de administración»).

Sexo

El género no afecta la farmacocinética del siponimod.

Raza/etnia

No se observaron 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.

Datos preclínicos

El perfil de seguridad preclínico del siponimod se evaluó en estudios de toxicidad de dosis única y dosis repetidas en ratones (hasta 13 semanas), ratas (hasta 26 semanas) y monos (hasta 52 semanas). 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 órganos identificados por histopatología en roedores y más afectados por la toxicidad fueron los pulmones, hígado, tiroides, riñones y útero/vagina, entre otros. En los monos se observaron además efectos en los músculos y la piel.

Los valores NOAEL (dosis sin efecto adverso observado) se establecieron en 50 y 15 mg/kg/día para ratas macho y hembra, y en 10 mg/kg/día para monos de ambos sexos. Los márgenes de seguridad según el AUC para efectos sistémicos (factor 171) se calcularon sobre la base de la dosis de mantenimiento de 2 mg/día.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Las pruebas de genotoxicidad *in vitro* (mutación bacteriana, prueba de micronúcleos y prueba de aberración cromosómica con linfocitos humanos) y un estudio de micronúcleos *in vivo* en ratas no mostraron ningún potencial genotóxico de siponimod.

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 ratas. Se desconoce la relevancia clínica en humanos.

La exposición al siponimod en plasma (AUC) con la dosis más baja probada en ratones es aproximadamente 29 veces mayor que en humanos a la dosis recomendada de 2 mg.

Fertilidad y toxicidad para la reproducción

El siponimod no afectó la fertilidad en ratas machos y hembras hasta la dosis probada más alta. Esto representa aproximadamente 16 veces el margen de seguridad según la exposición sistémica (AUC) en humanos con una dosis diaria de 2 mg. Tras la administración crónica, los órganos reproductivos en ratas y monos no se vieron afectados.

Estudios reproductivos y de desarrollo en ratas y conejos han demostrado que siponimod causa embriotoxicidad y fetotoxicidad en ratas y conejos, y teratogenicidad en ratas. Tras la exposición prenatal a siponimod con una dosis similar a la dosis humana recomendada de 2 mg/día, se observó un aumento en la incidencia de pérdida posimplantación y malformaciones (externas, urogenitales y esqueléticas) en ratas y de muerte embriofetal, aborto y cambios fetales en conejos (esqueleto y órganos internos).

La exposición en ratas y conejos en los casos en que no se informaron malformaciones o muertes embriofetales fue inferior a la exposición clínica. Esto indica que con la dosis de mantenimiento de 2 mg/día no existe margen de seguridad en cuanto a los efectos sobre el desarrollo embriofetal y pre/postnatal. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 10 mg/kg, siponimod y sus metabolitos se excretaron a través de la leche materna.

Información complementaria***Incompatibilidades***

No procede.

Período de validez

36 meses

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece indicada en el envase con «EXP».

Conservación

Conservar en refrigeración. Almacenar entre 2-8 °C.

Conservar en el envase original.

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

Precauciones especiales de conservación

Conservación después de la apertura:

Mayzent 0,25 mg: conservar en refrigeración a una temperatura de entre 2 °C-8 °C.

Mayzent 2 mg: conservar a una temperatura no superior a 30 °C durante un máximo de 3 meses.

Instrucciones de uso y manipulación

No hay requisitos específicos.

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.

Presentaciones

Mayzent 0,25 mg comprimido recubierto

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.

Mayzent 2 mg comprimido recubierto

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

Fabricante:

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza

Envasador y acondicionador:

Siegfried Barbera, S.L., Barberá del Vallés, España.

Fecha de la revisión del texto

Febrero 2025, (Suiza, versión 2024-PSB/GLC-1473-I, Dic 2024)

Publicación en Swissmedic Marzo 2025.

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza