



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-95257028-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-95257028-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Novartis Argentina S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MAYZENT / SIPONIMOD, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / SIPONIMOD 0,25 mg (como ácido fumárico 0,278 mg) y 2 mg (como ácido fumárico 2,224 mg); aprobada por Certificado N° 59.270.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma Novartis Argentina S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MAYZENT / SIPONIMOD, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / SIPONIMOD 0,25 mg (como ácido fumárico 0,278 mg) y 2 mg (como ácido fumárico 2,224 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-45405197-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-45406209-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.270, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-95257028-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

MAYZENT®

SIPONIMOD

Comprimidos recubiertos

Industria Suiza

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de usar o recibir este medicamento.

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, consulte al médico, farmacéutico o al profesional de la salud que lo atiende.

Este medicamento ha sido prescrito solo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades. Si lo hace, puede perjudicar la salud de esa persona, aunque presente los mismos signos de enfermedad que usted.

Si algún efecto secundario lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo al médico, farmacéutico o al profesional de la salud que lo atiende.

Fórmula

Cada comprimido de Mayzent® 0,25 mg contiene:

Siponimod (como ácido fumárico 0,278 mg).....0,25 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 62,197 mg; celulosa microcristalina 12,750 mg; crospovidona 5,100 mg; dibehenato de glicerilo 4,250 mg; sílica coloidal anhidra 0,425 mg; cubierta premezcla blanca 4,4036 mg; cubierta premezcla roja 0,1684 mg; cubierta premezcla negra 0,0280 mg.

Cada comprimido de Mayzent® 2 mg contiene:

Siponimod (como ácido fumárico 2,224 mg).....2 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 60,251 mg; celulosa microcristalina 12,750 mg; crospovidona 5,100 mg; dibehenato de glicerilo 4,250 mg; sílica coloidal anhidra 0,425 mg; cubierta premezcla blanca 4,4459 mg; cubierta premezcla roja 0,0069 mg; cubierta premezcla amarilla 0,1472 mg.

En este prospecto

¿Qué es Mayzent® y para qué se utiliza?

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Mayzent®?

¿Cómo usar Mayzent®?

Posibles Reacciones Adversas

¿Cómo Conservar Mayzent®?

Presentaciones

¿Qué es MAYZENT® y para qué se utiliza?

¿Qué es MAYZENT®?

Los comprimidos recubiertos de 0,25 y 2 mg de Mayzent® contienen la sustancia activa «siponimod», que pertenece a un grupo de fármacos conocidos como moduladores de los receptores de la esfingosina-1-fosfato (S1P).

¿Qué es la esclerosis múltiple o la esclerosis múltiple secundaria progresiva?

La esclerosis múltiple es una enfermedad de larga duración que afecta al sistema nervioso central, especialmente al funcionamiento del cerebro y la médula espinal. La inflamación que se produce en la esclerosis múltiple destruye la vaina (denominada mielina) que rodea a los nervios del sistema nervioso central lo que impide que estos funcionen correctamente. Este proceso se llama desmielinización.

Se desconoce la causa exacta de la enfermedad. El daño del sistema nervioso central se atribuye principalmente a una respuesta anómala del sistema inmunitario del organismo.

Las personas que padecen esclerosis múltiple presentan episodios repetidos de síntomas del sistema nervioso central que son un reflejo de la inflamación que ocurre en dicho sistema. Estos episodios suelen denominarse ataques o recaídas. Los síntomas varían de unos pacientes a otros, pero por lo general consisten en alteraciones de la marcha o el equilibrio, debilidad, entumecimiento, trastornos visuales (visión doble o borrosa), mala coordinación y problemas de la vejiga urinaria. Estos síntomas de una recaída pueden desaparecer por completo cuando este episodio finaliza, pero en ocasiones algunos problemas permanecen. Esta forma de la enfermedad se llama «esclerosis múltiple recidivante o a recaídas».

Con el tiempo, en la mayoría de los casos, las personas con esclerosis múltiple recidivante notan que los síntomas y la severidad de estos aumentan gradualmente entre las recaídas, lo que indica una transición hacia la forma secundaria progresiva de la esclerosis múltiple.

¿Para qué se utiliza Mayzent®?

Mayzent® se usa para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome clínico aislado (una forma inicial de esclerosis múltiple), esclerosis múltiple recurrente-remitente y esclerosis múltiple secundaria progresiva con actividad.

Se desconoce si Mayzent® es seguro y efectivo en niños.

¿Cómo actúa Mayzent® y cuáles son los beneficios de tomar Mayzent®?

Siponimod se fija selectivamente en dos de los cinco receptores de una sustancia mediadora que se produce naturalmente en el cuerpo, la esfingosina-1-fosfato (S1P), llamados S1P1 y S1P5. Siponimod puede afectar a la capacidad de algunos glóbulos blancos de la sangre para moverse libremente dentro del organismo y de este modo se altera la forma en que funciona el sistema inmunitario. Mayzent® evita que las células responsables de la inflamación lleguen al cerebro y médula espinal y ayuda a disminuir los ataques del sistema inmunitario. Con ello se reduce la lesión nerviosa causada por la esclerosis múltiple; en consecuencia, Mayzent® ayuda a ralentizar los efectos de la actividad de la enfermedad (como el empeoramiento de la discapacidad, las lesiones cerebrales y las recaídas).

En los estudios clínicos controlados de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva, Mayzent® redujo en un 21% y un 26% el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada (PDC) a tres y seis meses, respectivamente. Mayzent® redujo también el número de ataques, la pérdida de volumen cerebral y el deterioro en las funciones cognitivas.

Si usted tiene alguna duda acerca de cómo actúa Mayzent® o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte al médico, farmacéutico o profesional sanitario.

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Mayzent®?

Siga estrictamente todas las instrucciones del médico. Puede diferir de la información general contenida en este prospecto.

Antes del inicio del tratamiento con Mayzent®

- Antes del inicio del tratamiento con Mayzent®, el médico determinará el genotipo de la enzima natural citocromo P450 2C9 (CYP2C9), que existe en diferentes variantes.
- Asimismo, antes de que empiece a tomar Mayzent®, le harán análisis de sangre para comprobar el número de glóbulos blancos y el funcionamiento del hígado, a menos que el médico disponga de un análisis de sangre reciente.

No tome Mayzent®

- Si tiene el genotipo CYP2C9*3*3 (presente en el 0,3 al 0,4% de la población).
- Si en los últimos 6 meses ha tenido un ataque cardíaco, una angina de pecho, un accidente cerebrovascular o determinados tipos de insuficiencia cardíaca.
- Si ha tenido determinados tipos de latidos cardíacos irregulares o anómalos (arritmia) y no lleva marcapasos.

Advertencias y precauciones

Informe al médico antes de tomar Mayzent®:

- **Si usted tiene una infección.** Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y algunas veces potencialmente mortales.
- **Si su respuesta inmunitaria está debilitada** (a causa de una enfermedad o de medicamentos que deprimen el sistema inmunitario, ver «Toma de otros medicamentos»). Cabe la posibilidad de que usted contraiga infecciones con mayor facilidad o de que se agrave una infección que ya padece. Mayzent® reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con Mayzent® (y hasta 3 a 4 semanas después de su finalización), usted puede contraer infecciones con mayor facilidad.
- **Si usted no ha tenido varicela o nunca ha sido vacunado contra el virus de la varicela-zóster.** El médico determinará la presencia de anticuerpos contra este virus y puede decidir que usted reciba la vacuna si no tiene anticuerpos para este virus. En este caso, usted comenzará el tratamiento con Mayzent® un mes después de que el esquema haya finalizado.
- **Si usted tiene planeado vacunarse.** No debe recibir un determinado tipo de vacunas (denominado «vacuna atenuada elaborada con microbios vivos») durante el tratamiento con Mayzent® ni hasta 4 semanas después de su finalización (ver «Toma de otros medicamentos»). Para las otras vacunas, pueden resultar menos eficaces y el médico puede querer que se detenga el tratamiento con Mayzent® temporalmente
- **Si usted padece o ha padecido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de visión central del fondo del ojo (una afección conocida como edema macular), una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o si usted sufre de diabetes.** El médico puede solicitar que le examinen a usted los ojos antes de comenzar el tratamiento con Mayzent® y de forma periódica durante el tratamiento. La mácula es una pequeña zona de la retina ubicada en el fondo del ojo que permite ver formas, colores y detalles con claridad y nitidez (visión central). Mayzent® puede causar inflamación en la mácula y habitualmente sucede

durante los primeros 3 a 4 meses del tratamiento con Mayzent[®]. Usted tiene más probabilidades de padecer edema macular si sufre de diabetes o ha sufrido una inflamación del ojo conocida como uveítis. Un edema macular puede producir síntomas visuales parecidos a los de un ataque de esclerosis múltiple (neuritis óptica). Es necesario que usted comunique al médico cualquier alteración de la vista que haya notado. El médico puede solicitar que le examinen a usted los ojos de 3 a 4 meses después de empezar el tratamiento con Mayzent[®] y más adelante si el centro de su campo visual se vuelve borroso o contiene sombras, si desarrolla una mancha ciega en el centro de su campo visual o si tiene problemas para ver colores o detalles mínimos.

- **Si usted tiene la tensión arterial alta y no controlada, si usted ha tenido ciertos tipos de enfermedades relacionadas con los vasos sanguíneos del cerebro, si durante el sueño usted tiene interrupciones severas de la respiración (apnea del sueño no tratada), si usted tiene riesgo de padecer o padece un trastorno del ritmo cardíaco (denominado «trazado electrocardiográfico anormal»).** El médico puede decidir no prescribir Mayzent[®] si tiene o ha tenido alguna de estas dolencias o puede derivarlo primero a un cardiólogo.
- **Si usted toma medicamentos para los latidos irregulares del corazón, como quinidina, procainamida, amiodrima o sotalol, el médico puede decidir no prescribir Mayzent[®] (ver «Toma de otros medicamentos»).**
- **Si usted tiene latidos cardíacos lentos, si en el momento del inicio del tratamiento con Mayzent[®] usted está tomando medicamentos que enlentezcan los latidos cardíacos o si usted ha sufrido pérdida repentina de conciencia (desmayo).** El médico puede decidir no prescribir Mayzent[®] o puede derivarlo primero a un cardiólogo para cambiar el tratamiento por otro que no enlentezca los latidos cardíacos.

Al inicio del tratamiento, Mayzent[®] puede provocar que los latidos del corazón sean más lentos. No se puede descartar que Mayzent[®] también pueda provocar indirectamente latidos irregulares del corazón durante la fase de ajuste de la dosis (los primeros 6 días de tratamiento cuando la dosis se aumenta de forma gradual). La frecuencia cardíaca baja se normaliza habitualmente en el plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día. Si los latidos se vuelven más lentos durante la fase de ajuste de la dosis, puede que o no sienta nada o que se encuentre mareado o cansado.

- **Si tiene problemas de hígado.** Mayzent[®] puede afectar su función hepática. Es probable que usted no perciba ningún síntoma, pero si nota un tono amarillento en la piel o en la parte blanca del ojo, un oscurecimiento anómalo de la orina o padece náuseas, vómitos y cansancio sin causa aparente durante el tratamiento, dígaselo al médico de inmediato. El médico podría realizar análisis de sangre para evaluar su función hepática y tal vez considere la suspensión definitiva del tratamiento con Mayzent[®] si su problema hepático es grave.
- **Si tiene la tensión arterial alta.** Deberá medirse la tensión regularmente.

Si presenta alguno de los siguientes síntomas o enfermedades **durante el tratamiento** con Mayzent[®], **dígaselo al médico de inmediato**, ya que podría ser grave:

- Si contrae una infección. Las infecciones pueden ser graves y, en ocasiones, potencialmente mortales.
- Si cree que la esclerosis múltiple está empeorando (p. ej. debilidad o cambios en la visión) o si nota algún síntoma nuevo o inusual, podrían ser síntomas de un trastorno cerebral raro provocado por una infección y denominado «**leucoencefalopatía multifocal progresiva (LPM)**».
- Si tiene fiebre, se siente como si tuviera gripe, tiene dolor de cabeza acompañado por rigidez del cuello, sensibilidad a la luz, náuseas o confusión, podrían ser síntomas de meningitis y/o encefalitis causada por una infección viral o fúngica, (como **meningitis**

criptocócica).

- Si presenta trastornos de la visión u otros signos de edema de la zona de visión central del fondo del ojo (una afección conocida como edema macular). Debe usted comunicarle al médico cualquier alteración de la vista que note. Es probable que el médico solicite que le hagan una exploración ocular 3 o 4 meses después de empezar el tratamiento con Mayzent® y también posteriormente si el centro del campo visual se vuelve borroso o contiene sombras, si aparece una mancha ciega en el centro del campo visual o si tiene problemas para ver los colores o los detalles pequeños.
- Si durante el tratamiento aprecia un tono amarillento en la piel o en la parte blanca del ojo, o un oscurecimiento anómalo de la orina, o si tiene náuseas, vómitos y cansancio sin causa aparente. Es probable que el médico le haga análisis de sangre para evaluar el funcionamiento del hígado y que estudie suspender definitivamente el tratamiento con Mayzent® si el problema hepático es grave.
- En pacientes con esclerosis múltiple tratados con Mayzent® se ha descrito un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma basocelular (CBC) y también otros cánceres cutáneos como el carcinoma de células escamosas o el melanoma maligno. El médico le examinará regularmente la piel durante el tratamiento con Mayzent®.
- El cáncer de piel puede manifestarse en forma de nódulos (por ejemplo, de aspecto perlado y brillante), manchas o úlceras en la piel que no curan en cuestión de semanas. En el caso de otros cánceres cutáneos, las manifestaciones pueden consistir en una proliferación anormal o alteraciones del tejido cutáneo (por ejemplo, lunares de aspecto atípico) que se presentan como cambios del color, la forma o el tamaño a lo largo del tiempo.
- La exposición prolongada a la luz solar y un sistema inmunitario débil pueden influir en el riesgo de que aparezca un CBC u otro tipo de cáncer de piel. Debe limitar la exposición a la luz solar y a la radiación UV llevando prendas que lo protejan adecuadamente y aplicándose regularmente un filtro solar con un factor de protección UV elevado. Durante el tratamiento con Mayzent® no debe someterse a fototerapia con radiación UV ni a fotoquimioterapia con PUVA (pueden aumentar el riesgo de que padezca cáncer de piel).
- Si tiene síntomas tales como un inicio repentino de dolor de cabeza intenso, confusión, convulsiones y cambios en la visión, podrían ser síntomas de una dolencia denominada «síndrome de encefalopatía posterior reversible».

Si presenta alguno de los síntomas o afecciones siguientes después de haber terminado el tratamiento con Mayzent®, dígaselo al médico de inmediato, ya que podrían ser graves:

- Si cree que la esclerosis múltiple está empeorando.

Niños y adolescentes (*menores de 18 años*)

Mayzent® no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (*mayores de 65 años*)

Puede prescribirse Mayzent® si usted es mayor de 65 años en las mismas dosis que los adultos más jóvenes.

Toma de otros medicamentos (interacciones con otras medicinas, incluidas las vacunas y los productos biológicos)

Antes de tomar Mayzent®, avise al médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- **Medicamentos contra los latidos irregulares del corazón**, como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol. Si usted toma estos medicamentos, el médico podría decidir no prescribirle Mayzent® debido a un posible efecto aditivo en los latidos irregulares del corazón.
- **Medicamentos que enlentecen los latidos cardíacos**, como verapamilo o diltiazem (denominados «antagonistas del calcio»), ivabradina o digoxina. El médico podría decidir derivarlo a un cardiólogo para cambiar sus medicamentos debido a un posible efecto aditivo en el enlentecimiento de los latidos del corazón durante los primeros días que empiece a tomar Mayzent®. Para los medicamentos como atenolol o propranolol (denominados betabloqueantes), si la frecuencia cardíaca en reposo es superior a 50 latidos por minuto, el médico le pedirá que comience el tratamiento con Mayzent® sin detener el tratamiento con el betabloqueante. Sin embargo, si la frecuencia cardíaca en reposo es inferior a 50 latidos por minuto, el médico puede que le pida que primero detenga el tratamiento con el betabloqueante para que la frecuencia cardíaca regrese a ser superior a 50 para después empezar el tratamiento con Mayzent®. En este caso, solo después de haber alcanzado la dosis diaria habitual de Mayzent® el médico le indicará que retome el tratamiento con el betabloqueante.
- **Medicamentos que deprimen o modulan al sistema inmunitario como quimioterapia o inmunosupresores u otras medicinas utilizadas para el tratamiento de la esclerosis múltiple**, como interferón β , acetato de glatirámico, natalizumab, mitoxantrona, dimetil fumarato, teriflunomida, alemtuzumab o corticoesteroides debido a un posible efecto aditivo en el sistema inmunitario.
- **Vacunas**. Si necesita vacunarse, consulte antes al médico. Durante el tratamiento con Mayzent® y por espacio de hasta 4 semanas tras su finalización, la administración de ciertas vacunas elaboradas con virus vivos (vacuna atenuada elaborada con microbios vivos) pueden provocar una infección. Otras vacunas (vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos) pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Mayzent® y es probable que el médico le diga que deje de tomar Mayzent® temporalmente (véase Advertencias y precauciones - Vacunas).
- El fluconazol y otros medicamentos pueden aumentar las concentraciones de siponimod (Mayzent®) en la sangre, por lo que no se recomienda tomarlos junto con este. El médico le aconsejará al respecto.
- La carbamazepina y otros medicamentos pueden reducir las concentraciones de siponimod (Mayzent®) en la sangre y, por consiguiente, impedir que actúe adecuadamente. El médico lo aconsejará al respecto.
- El modafinilo y otros medicamentos pueden reducir las concentraciones de siponimod (Mayzent®) en la sangre de determinados pacientes y, por consiguiente, impedir que actúe adecuadamente. Si es su caso, el médico lo aconsejará al respecto.

Si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los que haya obtenido sin receta, dígaselo al médico o al farmacéutico.

Toma de Mayzent® con alimentos y bebidas (interacción con alimentos y bebidas)

Usted puede tomar Mayzent® con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o amamantando, sospecha que está embarazada o planea tener un hijo, pida consejo al médico antes de tomar este medicamento.

El médico le hablará de los posibles riesgos de tomar Mayzent® durante el embarazo.

Usted no debe dar el pecho a su bebé durante el tratamiento con Mayzent®. Mayzent® (siponimod) puede pasar a la leche materna y cabe la posibilidad de que ocurran efectos secundarios graves para el lactante. Si usted recibe tratamiento con Mayzent®, consulte con el médico antes de dar el pecho a su hijo.

Si está embarazada o da el pecho a su hijo, consulte al médico o al farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Debe evitar el embarazo durante el tratamiento con Mayzent® y por espacio de hasta 10 días después de finalizarlo. Mayzent® puede ser nocivo para el feto. Las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Mayzent® y por hasta 10 días después de finalizarlo. Pregunte al médico qué métodos anticonceptivos eficaces podría usted utilizar.

Si se queda embarazada o cree que puede estarlo, dígaselo al médico de inmediato. Ambos tendrán que decidir qué es lo mejor para usted y su bebé.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

El médico decidirá si la enfermedad que usted padece le permitirá conducir vehículos u operar máquinas sin peligro. Se supone que Mayzent® no reduce la capacidad para conducir y manejar máquinas.

¿Cómo usar Mayzent®?

Tome siempre este medicamento exactamente como se lo ha indicado el médico. Si tiene dudas, consulte al médico o al farmacéutico.

No sobrepase la dosis máxima que le recetó el médico.

Cantidad de Mayzent® que hay que tomar

Comienzo del tratamiento con un envase de inicio:

Ajuste de la dosis	Dosis de ajuste	Pauta de ajuste
Día 1	0,25 mg	1 comprimido de Mayzent® de 0,25 mg
Día 2	0,25 mg	1 comprimido de Mayzent® de 0,25 mg
Día 3	0,5 mg	2 comprimidos de Mayzent® de 0,25 mg
Día 4	0,75 mg	3 comprimidos de Mayzent® de 0,25 mg
Día 5	1,25 mg	5 comprimidos de Mayzent® de 0,25 mg

El día 6 empiece con la dosis de tratamiento prescrita.

Durante los primeros 6 días de tratamiento la dosis diaria recomendada debe tomarse una vez al día por la mañana, con o sin alimentos. Si omitió una dosis durante los 6 primeros días de tratamiento, este debe reanudarse con un nuevo envase de inicio.

La dosis diaria habitual tras la fase de ajuste de es de 2 mg (un comprimido de 2 mg de siponimod).

Si el análisis de sangre realizado antes de iniciar el tratamiento mostró que su organismo degrada siponimod (Mayzent®) lentamente (es el caso de los pacientes con el genotipo

CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3), la dosis diaria habitual será de 1 mg una vez al día. Estos pacientes también tienen que seguir la misma pauta de inicio del tratamiento (con un envase de inicio). Si es su caso, debe saber que, aun así, es seguro para usted tomar cinco comprimidos de 0,25 mg el día 5 del período de ajuste de la dosis, como se ha indicado más arriba.

¿Cuándo tomar Mayzent®?

Si toma Mayzent® cada día a la misma hora le será más fácil recordar cuándo debe tomarlo.

¿Cómo tomar Mayzent®?

Tome Mayzent® una vez al día con medio vaso de agua. Usted puede tomar Mayzent® con o sin alimentos.

¿Durante cuánto tiempo debe tomar Mayzent®?

Siga tomando Mayzent® todos los días durante el tiempo que le indique el médico.

Se trata de un tratamiento a largo plazo, que posiblemente dure meses o años. El médico vigilará regularmente su estado de salud para verificar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Pregunte al médico, farmacéutico o profesional sanitario si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con Mayzent®.

Si toma más Mayzent® del que debe

Si ha tomado demasiado Mayzent® a la vez o si ha tomado la primera dosis de Mayzent® por error, póngase en contacto con el médico de inmediato.

El médico puede decidir evaluar sus parámetros de frecuencia cardíaca y presión sanguínea, realizar electrocardiogramas y monitorizarle durante la noche.

Si olvidó tomar Mayzent®

Si omitió una dosis durante los 6 primeros días de tratamiento, póngase en contacto con el médico antes de tomar la siguiente dosis. El médico tendrá que prescribirle un nuevo envase de inicio. Deberá reiniciar en el día 1 con un nuevo envase de inicio.

Posteriormente si omite una dosis (del día 7 en adelante), tómela tan pronto como se acuerde, y después tome el siguiente comprimido en el horario habitual (ver también a continuación «Si deja de tomar Mayzent®»).

Si ha llegado prácticamente la hora de tomar la siguiente dosis, omita la dosis olvidada y continúe según la pauta habitual de toma.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Espere a que sea la hora del comprimido siguiente.

Si interrumpe el tratamiento con Mayzent®

No deje de tomar Mayzent® ni cambie la dosis sin consultar con el médico.

Si deja de tomar Mayzent® durante 4 o más dosis diarias consecutivas, se debe reiniciar el tratamiento con un envase de inicio.

Al dejar de tomar Mayzent®, los síntomas de la esclerosis múltiple pueden reaparecer y empeorar respecto a los que tenía antes o durante el tratamiento; si nota que empeoran tras haber finalizado este, dígaselo al médico.

Si usted es una mujer, consulte «Embarazo y lactancia».

Mayzent® (siponimod) permanecerá en su organismo hasta 10 días después de la finalización del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (o cifra de linfocitos) puede permanecer bajo durante este período y por espacio de hasta 3 a 4 semanas y es posible que todavía se manifiesten los efectos secundarios descritos en este prospecto.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte al médico o al farmacéutico.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777*

Posibles Reacciones Adversas

Como ocurre con todos los medicamentos, Mayzent® puede causar efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los padecen.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves o potencialmente graves

Frecuentes: *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Erupción de pequeñas ampollas sobre la piel enrojecida, signos de infección vírica que pueden ser severos (herpes zóster).
- Un tipo de cáncer de piel denominado carcinoma basocelular (CBC) que en muchos casos aparece como un nódulo perlado, aunque puede adoptar otras formas.
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (linfopenia).
- Convulsión, crisis (epilepsia).
- Sombras o una mancha ciega o sin visión en el centro del campo visual, visión borrosa y problemas para ver colores o detalles (signos de inflamación en el área macular de la retina en la parte posterior del ojo: edema macular).
- Latidos irregulares del corazón (bloqueo auriculoventricular).
- Latido lento del corazón (bradicardia).

Infrecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas.

- Un tipo de cáncer de la piel denominado «carcinoma de células escamosas», que puede presentarse como un nódulo rojo firme, una úlcera con costra o una nueva úlcera sobre una cicatriz existente.

De frecuencia desconocida: *no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles*

- Una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de la EM (como debilidad o cambios visuales, pérdida de memoria, dificultad para pensar o dificultad para caminar).
- Infecciones criptocócicas (un tipo de infección por hongos), o infecciones virales (causadas por el virus del herpes o varicela zoster) entre ellas la meningitis y/o encefalitis que cursa con síntomas como por ejemplo el dolor de cabeza acompañado de rigidez en el cuello, la intolerancia a la luz, las náuseas o la confusión.

Si nota cualquiera de estos signos o síntomas, **avise al médico de inmediato.**

Otros posibles efectos secundarios

A continuación, se indican otros efectos secundarios posibles. Si se vuelven severos, dígaselo al médico, farmacéutico o profesional de la salud que le atiende.

La mayoría de los efectos secundarios son leves o moderados y en general desaparecen a los pocos días o a la semana de iniciar el tratamiento.

Muy frecuentes: *pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*

- Dolor de cabeza.
- Presión sanguínea alta con algunos signos como dolor de cabeza y mareo (hipertensión).
- Los resultados anormales de la función hepática proporcionan información sobre el estado del hígado (prueba de función hepática aumentada): niveles elevados de unas enzimas llamadas «alanina-transaminasa» (ALT), «glutamilttransferasa» (GGT) y «aspartato-transaminasa» (AST).

Frecuentes: *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Lunares o nuevos de reciente aparición: pequeñas máculas o pápulas (de menos de 1 cm de diámetro) o nódulos con bordes uniformes y de colores que van desde el azul oscuro al marrón o del rosa al color carne (nevus melanocítico).
- Mareo.
- Sacudidas involuntarias del cuerpo (temblor).
- Diarrea
- Náuseas.
- Dolor en las extremidades.
- Hinchazón de las manos, los tobillos, las piernas o los pies (edema periférico).
- Debilidad (astenia).
- Peores resultados en las pruebas de la función pulmonar (prueba de función pulmonar disminuida).

Si nota algún efecto secundario que no esté mencionado en este prospecto, comuníquese al médico o al farmacéutico.

¿Cómo conservar Mayzent®?

Antes de la dispensación: Conservar en heladera a una temperatura entre 2°C y 8°C". Después de la dispensación conservar a una temperatura por debajo de 25°C durante un máximo de 3 (tres) meses.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mayzent® 0,25 mg: estuches conteniendo 12 y 120 comprimidos recubiertos

Mayzent® 2 mg: estuches conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o
llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 59.270
® Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Suiza.
Acondicionado en: **Siegfried Barberá S.L.**, Ronda Santa Maria 158, 08210 Barbera del Valles,
Barcelona, España o alternativamente en Farmanet S.A. (por cuenta y orden de Novartis
Argentina S.A.) - Colectora Este, Ruta Panamericana N° 36671, Ruta 9, km 37,5 - Buenos
Aires - República Argentina.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 – C.P. C1429DUC, Buenos Aires – Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este medicamento es libre de Gluten



BPL: 14 Jul 2022 + 1 Dic 2022
Tracking number: 2022-PSB/GLC-1289-s + 2022-PSB/GLC-1335-s



IMIRTZIAN Sergio
CUIL 20176058030



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-95257028 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.24 08:17:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.24 08:17:20 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

MAYZENT®

SIPONIMOD

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada comprimido de Mayzent® 0,25 mg contiene:

Siponimod (como ácido fumárico 0,278 mg).....0,25 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 62,197 mg; celulosa microcristalina 12,750 mg; crospovidona 5,100 mg; dibehenato de glicerilo 4,250 mg; sílica coloidal anhidra 0,425 mg; cubierta premezcla blanca 4,4036 mg; cubierta premezcla roja 0,1684 mg; cubierta premezcla negra 0,0280 mg.

Cada comprimido de Mayzent® 2 mg contiene:

Siponimod (como ácido fumárico 2,224 mg).....2 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 60,251 mg; celulosa microcristalina 12,750 mg; crospovidona 5,100 mg; dibehenato de glicerilo 4,250 mg; sílica coloidal anhidra 0,425 mg; cubierta premezcla blanca 4,4459 mg; cubierta premezcla roja 0,0069 mg; cubierta premezcla amarilla 0,1472 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo, Código ATC: L04AA42

INDICACIONES

Mayzent® está indicado para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple, incluyendo síndrome clínico aislado, esclerosis múltiple recurrente-remitente y esclerosis múltiple secundaria progresiva activa en adultos.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent® es necesario determinar el genotipo de *CYP2C9* del paciente. Mayzent® está contraindicado en pacientes con genotipo *CYP2C9**3*3.

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Mayzent®, ver sección advertencias “Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores”.

Inicio del tratamiento

El tratamiento debe comenzar con un envase de inicio que alcanza para 5 días. El ajuste de la dosis comienza con una dosis diaria única de 0,25 mg los días 1 y 2 y luego se administra una dosis diaria de 0,5 mg el día 3 (dos comprimidos de 0,25 mg), de 0,75 mg el día 4 (tres comprimidos de 0,25 mg) y de 1,25 mg el día 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2 mg* diarios de Mayzent® a partir del día 6.

Tabla 1 Pauta de ajuste de la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de Mayzent®

Ajuste	Dosis de ajuste	Pauta de ajuste	Envase
Día 1	0,25 mg	1 × 0,25 mg	INICIO
Día 2	0,25 mg	1 × 0,25 mg	
Día 3	0,5 mg	2 × 0,25 mg	
Día 4	0,75 mg	3 × 0,25 mg	
Día 5	1,25 mg	5 × 0,25 mg	
Día 6	2 mg*	1 × 2 mg*	MANTENIMIENTO

*La dosis de mantenimiento recomendada en los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3. es de 1 mg al día

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

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

Población destinataria general

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent® es de 2 mg una vez al día. En pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o 1*3* la dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg. Para iniciar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el mismo envase de inicio mencionado anteriormente.

Reanudación de la terapia de mantenimiento tras interrumpir el tratamiento

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

Poblaciones especiales

Farmacogenómica

Mayzent® está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent® en los pacientes con genotipo *CYP2C9*2*3* o *CYP2C9*1*3* es de 1 mg una vez al día.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Mayzent® en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis de Mayzent® en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis de Mayzent® en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Los comprimidos de Mayzent® deben administrarse por vía oral con o sin comida y deglutirse enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes
- Pacientes con genotipo *CYP2C9*3*3*.
- Pacientes que en los últimos 6 meses presentaron infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada (que precisa hospitalización) o insuficiencia cardíaca de clase III/IV de la New York Heart Association.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado, o síndrome de disfunción sinusal, si no llevan un marcapasos.

ADVERTENCIAS

Infecciones

Un efecto farmacodinámico fundamental de Mayzent® es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos. Los efectos de Mayzent® sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

Antes de instaurar el tratamiento con Mayzent® se debe disponer de un hemograma completo 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 haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Mayzent®, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Mayzent® que comuniquen los síntomas de infección al médico. 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.

Se han notificado Casos de meningitis criptocócica (MC) con Mayzent®. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de signos o síntomas de MC, y en los pacientes que los presenten se deben hacer evaluaciones diagnósticas sin demora. Debe suspenderse el tratamiento con Mayzent® hasta haber descartado la MC. En caso de diagnóstico de MC, debe instaurarse el tratamiento pertinente.

Se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con moduladores del receptor S1P, incluido Mayzent®, y otras terapias para la EM. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de datos de RMN o síntomas que puedan indicar una LMP. Si se sospecha que el paciente padece LMP, debe suspenderse el tratamiento con Mayzent® hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética con Mayzent, incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis causada por el virus varicela zoster. 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.

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia.

Vacunas

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® 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios microorganismos vivos durante el tratamiento con Mayzent® y hasta 4 semanas después de haber interrumpido el tratamiento.

Vacunas distintas de las atenuadas elaboradas con microorganismos vivos Las vacunas distintas de las atenuadas elaboradas con microorganismos vivos pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Mayzent®. La decisión de continuar o interrumpir el tratamiento con Mayzent® debe basarse en la evaluación de la relación beneficio-riesgo de cada paciente.

Edema macular

En el estudio clínico de fase III A2304 se comunicaron casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique

los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Mayzent® y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Mayzent®, así como exploraciones periódicas durante la misma.

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

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Mayzent® produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca se aplica un esquema de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Mayzent® el día 6.

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1. Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6. 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 latidos por minuto (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.

Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención.

Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con Mayzent® se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG]). Al inicio del tratamiento con Mayzent® se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Mayzent®.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con Mayzent® con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado. Como medida de precaución, los pacientes con:

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

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

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

Mayzent® no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, 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 iniciarlo a fin de elegir la estrategia de monitoreo 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 iniciarlo a fin de elegir la estrategia de monitoreo más adecuada.

Un estudio minucioso del intervalo QT no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del QT por parte de Mayzent® ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con Mayzent® puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Mayzent® no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del QT (QTc >500 ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la posibilidad de administrar Mayzent® en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitoreo más adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

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

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

Si se piensa en la posibilidad de administrar Mayzent® y las sustancias antedichas durante la fase inicial de tratamiento con Mayzent®, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir un monitoreo adecuado durante la fase inicial de tratamiento.

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 tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Mayzent®. Si la frecuencia cardíaca en reposo es >50 l.p.m. con el tratamiento betabloqueante crónico, se puede instaurar el tratamiento con Mayzent®. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es ≤ 50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea >50 l.p.m. Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Mayzent®; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Mayzent® de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y el monitoreo del tratamiento.

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent® se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio clínico de fase III A2304 se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Mayzent® y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo. 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 o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Mayzent®.

Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función

hepática (PFH) durante el tratamiento con Mayzent®, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Mayzent® en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

Neoplasias cutáneas

En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma basocelular fue del 1,1% en los pacientes tratados con Mayzent® y del 1,3% en los que recibieron placebo. En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma de células escamosas (CCE) fue la misma en los pacientes tratados con Mayzent y en los que recibieron placebo (0,2%). No obstante, se han notificado casos adicionales de CBC y CCE en pacientes tratados con Mayzent® cuando la exposición fue mayor. También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, en pacientes tratados con Mayzent® y en pacientes que recibieron otro modulador de la S1P.

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

Efecto sobre la tensión arterial

En el estudio A2304 de pacientes con EMSP se comunicaron con mayor frecuencia casos de hipertensión en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%). 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 el placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La tensión arterial debe ser controlada y tratada adecuadamente durante el tratamiento con Mayzent®.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de Mayzent®. No obstante, si un paciente en tratamiento con Mayzent® presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

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

Habida cuenta de las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica, no se recomienda iniciar el tratamiento con

Mayzent® después de alemtuzumab a menos que los beneficios del tratamiento con Mayzent® justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Farmacogenómica

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

Terminación del tratamiento

Rara vez se ha observado exacerbación severa de la enfermedad, incluidos brotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la S1P. Se debe tener 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 aumento de la discapacidad tras suspender la administración de Mayzent® y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de retirar el tratamiento con Mayzent®, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la de siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir 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 3 o 4 semanas después de la última dosis.

PRECAUCIONES

Interacciones

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 conjunta debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante tal terapia y en las semanas siguientes a la finalización de la administración de cualquiera de esos medicamentos.

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

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Mayzent® después de alemtuzumab a menos que los beneficios de Mayzent® justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

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

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

Durante la fase inicial de tratamiento, debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, Mayzent® no debe administrarse con antiarrítmicos de las clases Ia (p. ej.: quinidina o procainamida) o III (p. ej.: amiodarona o sotalol) ni con medicamentos que tengan propiedades arritmógenas conocidas y sean capaces de prolongar el QT, antagonistas del calcio que disminuyan la frecuencia cardíaca (p. ej.: verapamilo o diltiazem) ni con otras sustancias que puedan disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej.: ivabradina o digoxina). Si se tiene pensado administrar Mayzent® se debe consultar a un cardiólogo.

Betabloqueantes

Debido a los efectos aditivos en la disminución de la frecuencia cardíaca, se debe tener cuidado cuando se inicie un tratamiento con Mayzent® en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes. Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Mayzent®.

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

Vacunas

Vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos

El uso de vacunas 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.

Vacunas distintas de las atenuadas elaboradas con microorganismos vivos

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

Interacciones farmacocinéticas

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

Siponimod es metabolizado principalmente por la forma CYP2C9 del citocromo P450 (79,3%) y en menor grado por la CYP3A4 (18,5%). La CYP2C9 es una enzima polimórfica, y es de prever que los efectos por interacción farmacológica en presencia de inductores de la CYP3A o de la CYP2C9 dependerán del genotipo de CYP2C9.

Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Mayzent® con fármacos que provocan una inhibición moderada de la CYP2C9 y moderada o potente de la CYP3A4 ya que aumenta de forma clínicamente importante la exposición a siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inhibidores dobles moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (como el fluconazol) o de un inhibidor moderado de la CYP2C9 junto a un inhibidor moderado o potente de la CYP3A4 administrado por separado.

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

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de Mayzent® con fármacos que provocan una inducción moderada de la CYP2C9 y potente de la CYP3A4 ya que disminuye de forma clínicamente importante la exposición al siponimod. Dicha pauta concomitante puede consistir en el uso de inductores dobles moderados de la CYP2C9 y potentes de la CYP3A4 (como la rifampicina o la carbamazepina) o de un inductor moderado de la CYP2C9 junto con un inductor potente de la CYP3A4 administrado por separado.

También se requiere cautela con el uso concurrente de Mayzent® con inductores moderados (como el modafinilo) o potentes de la CYP3A4 en pacientes con genotipo CYP2C9 *1*3 y 2*3*.

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

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

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de siponimod con el anticonceptivo oral combinado etinilestradiol + levonorgestrel no reveló efectos de interés clínico en la farmacocinética o la farmacodinámica de dicho anticonceptivo. En otras palabras, la eficacia del anticonceptivo oral investigado se mantuvo durante el tratamiento con siponimod. Si bien no se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que

contienen otros gestágenos, no se espera que el siponimod afecte la eficacia de los anticonceptivos orales.

Pruebas de laboratorio

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

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

Poblaciones especiales

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos sobre el uso de Mayzent® en mujeres embarazadas para fundamentar el riesgo asociado de efectos adversos sobre el desarrollo. Habida cuenta de los datos en animales y de su modo de acción, Mayzent® puede causar daños fetales si se administra a las gestantes. Los estudios del desarrollo y la función reproductora en ratas y conejas preñadas han revelado que el siponimod es embriotóxico y fetotóxico en ambas especies y teratógeno en las ratas. Se ha observado una incidencia elevada de pérdidas posimplantacionales y anomalías fetales (externas, urogenitales y esqueléticas) en las ratas, así como muertes embriofetales, 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 (DMR) de 2 mg/d.

Se debe advertir a la gestante de que existe un riesgo para el feto si Mayzent® se usa durante la gestación o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento.

El uso de Mayzent® en mujeres que están o que pueden quedar embarazadas solo debe tenerse en cuenta si el posible beneficio justifica el riesgo para el feto.

Los estudios epidemiológicos realizados en EE. UU., Canadá, los principales países de la UE y en países sudamericanos han mostrado que el riesgo de anomalía congénita en la población con esclerosis múltiple es similar al de la población general. El riesgo de base de aborto espontáneo y muerte intrauterina en la población con esclerosis múltiple en los EE. UU. parece ser similar al de la población general de ese país.

Datos en animales

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

En las ratas se apreciaron casos de resorción fetal y teratogenia (malformaciones esqueléticas, como hendidura del paladar y clavículas deformadas, cardiomegalia y edema) con dosis ≥ 1 mg/kg/d. No se han establecido las dosis máximas sin efectos adversos observados (NOAEL) para la función reproductora materna o el feto. Con la

dosis de 1 mg/kg/d (dosis mínima con efecto adverso observado) la exposición materna (área bajo la curva, ABC) fue unas 19 veces mayor que la exposición humana que se alcanza con la DMR (2 mg).

En los conejos, siponimod produjo un aumento significativo de muertes embriofetales y variaciones esqueléticas cuando se administró en dosis ≥ 1 mg/kg/d, así como abortos y un número mayor de anomalías esqueléticas o viscerales en dosis de 5 mg/kg/d. La NOAEL para la función reproductora materna y el desarrollo embriofetal fue de 1 mg/kg/d y de 0,1 mg/kg/d, respectivamente. Con la dosis de 0,1 mg/kg/d (NOAEL), la exposición materna (ABC) fue 0,2 veces la exposición humana que se alcanza con la DMR (2 mg).

En un estudio de desarrollo pre- y posnatal en ratas, las hembras preñadas recibieron dosis orales de hasta 0,5 mg/kg/d de siponimod durante el período de la organogénesis hasta el destete. En las madres (generación F0) las dosis $\geq 0,15$ mg/kg/d produjeron efectos en el peso corporal y el consumo de alimentos, así como embarazos de mayor duración. Con 0,5 mg/kg/d se observó un aumento del número de crías muertas o con malformaciones.

En las crías (generación F1) se observaron signos clínicos adversos y una disminución de los pesos corporales y de la supervivencia posnatal con dosis $\geq 0,15$ mg/kg/d. También se apreció un mayor número de anomalías (externas, urogenitales y esqueléticas) con dosis $\geq 0,15$ mg/kg/d. En los adultos de la generación F1 se observó un retraso en la maduración sexual, pero no se observaron efectos en la función reproductora ni en el desarrollo conductual con la dosis de 0,5 mg/kg/d. En las ratas, con la dosis de 0,05 mg/kg/d (NOAEL), la exposición materna (ABC) fue 0,9 veces la exposición humana que se alcanza con la DMR (2 mg).

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

Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si siponimod es transferido a la leche materna. No se dispone de datos acerca de los efectos de siponimod sobre el lactante o la producción de leche.

Como muchos fármacos son transferidos a la leche materna y dada la posibilidad de que Mayzent® produzca reacciones adversas en los lactantes criados a pecho, es necesario informar a las madres lactantes de los posibles riesgos para el niño. Las mujeres que reciben Mayzent® no deben amamantar.

Datos en animales

En las ratas lactantes que recibieron una sola dosis oral de 10 mg/kg, siponimod y sus metabolitos pasaron a la leche.

Mujeres y varones con capacidad reproductiva

Anticoncepción

Se debe informar a las mujeres con capacidad reproductiva de que los estudios en animales han revelado efectos perjudiciales del siponimod sobre el feto en desarrollo. Las mujeres sexualmente activas con capacidad reproductiva deben usar anticonceptivos eficaces (con tasas de embarazo inferior al 1%) mientras estén tomando Mayzent® y hasta por lo menos diez días después de haber finalizado el tratamiento.

Fertilidad No se dispone de datos sobre la fertilidad de los seres humanos cuando se administró Mayzent®.

Siponimod no afectó los órganos genitales masculinos en las ratas o los macacos ni los parámetros de fertilidad en las ratas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 1737 pacientes con esclerosis múltiple han recibido tratamiento con siponimod en dosis de por lo menos 2 mg al día. Dichos pacientes participaron en los estudios A2304 —un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes con EMSP— y A2201 —un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de búsqueda de la dosis con diseño adaptativo y comparativo con placebo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). En el estudio A2304 se aleatorizó a 1651 pacientes con EMSP en proporción 2:1 para recibir Mayzent® (en dosis de 2 mg una vez al día) o el placebo. La duración mediana del tratamiento fue de 18 meses (rango: 0-37 meses). En el estudio A2201 se aleatorizó a 297 pacientes con EMRR para recibir Mayzent® (en dosis diarias únicas de entre 0,25 y 10 mg) o el placebo por espacio de hasta 6 meses.

En el estudio A2304, el porcentaje de pacientes que finalizaron la parte con doble enmascaramiento del estudio fue mayor en el grupo con siponimod (66,7%) que en el grupo con placebo (59,0%). Los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento en los grupos del siponimod o del placebo fueron por decisión propia de los sujetos o tutores (10,3% con siponimod frente al 13,0% con el placebo), la evolución de la enfermedad (9,1% con siponimod frente al 14,8% con el placebo) o los eventos adversos (8,5% con siponimod frente al 5,1% con el placebo). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en el grupo de 2 mg de siponimod del estudio A2304 fueron la cefalea y la hipertensión (arterial).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

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

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

Reacciones adversas	Mayzent® 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Carcinoma basocelular**	1,0	1,2	Frecuente
Carcinoma de células escamosas	0,2	0,2	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	15,2	13,9	Muy frecuente
Mareo	6,8	4,8	Frecuente
Crisis convulsiva*	1,7	0,4	Frecuente
Temblores*	1,6	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	6,7	3,5	Frecuente
Diarrea	6,4	4,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en una extremidad*	6,3	4,0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico*	8,1	4,4	Frecuente
Astenia	2,5	1,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Prueba de función hepática aumentada*	11,3	3,1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1,5	0,5	Frecuente

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

^{*}Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes.

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

Descripción de reacciones adversas específicas

Infecciones

En el ensayo clínico de fase III A2304 en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2,5%) que con el placebo (0,7%). Se han notificado casos de infección herpética con Mayzent, incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis causada por el VZV. (13)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y meningitis criptocócica con Mayzent®.

Edema macular

El edema macular se comunicó 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 o 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6-12 meses. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición al fármaco.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular.

Pruebas de la función hepática (PFH)

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con siponimod se ha registrado elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo ALT). En el ensayo de fase III A2304 en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron el placebo (3,1%) y por lo general se trataba de elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la γ -GT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras retirar siponimod.

Tensión arterial

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP se comunicaron casos de hipertensión (arterial) 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 tensión arterial sistólica y diastólica que se manifestó desde el inicio del tratamiento, alcanzó su efecto máximo al cabo de aproximadamente 6 meses de tratamiento (sistólica: 3 mmHg; diastólica: 1,2 mmHg) y luego permaneció estable. El efecto persistió con el tratamiento continuo.

Convulsiones

En el ensayo clínico de fase III A2304 en pacientes con EMSP se registraron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod y en el 0,4% de los pacientes que recibieron el placebo. Se desconoce si estos eventos guardaban relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con siponimod o con ambos a la vez.

Efectos respiratorios

Durante el tratamiento con siponimod se apreciaron disminuciones leves del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. En el ensayo clínico de fase III A2304 en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de $-0,1$ l en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

Información para profesionales médicos

El producto Mayzent® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

En estudios en animales se han constatado efectos directos de siponimod en las células nerviosas, a través del S1P₁ en los astrocitos y del S1P₅ en los oligodendrocitos. En un modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental en ratón también se ha comprobado un efecto neuroprotector directo de siponimod administrado localmente en el Sistema Nervioso Central (SNC) (por infusión intracerebroventricular), que era independiente de los efectos periféricos en los linfocitos.

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 mediano mínimo (IC del 90%) de aproximadamente 0,560 linfocitos/nl (0,271-

1,08) en un paciente con Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP) de raza distinta de la japonesa y genotipo *CYP2C9*1*1* o *CYP2C9*1*2*, que equivale al 20%-30% del valor inicial. La linfopenia persiste con la administración diaria continua.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP a los 10 días posteriores a la retirada 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.

Electrofisiología cardíaca

Frecuencia y ritmo cardíacos

Mayzent® reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento. 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 físico.

Se observó una reducción transitoria y dependiente de la dosis en la frecuencia cardíaca, que alcanzó un valor estable (meseta) con dosis ≥ 5 mg, durante la fase de administración inicial de Mayzent®, y se detectaron eventos bradiarrítmicos (bloqueos 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 superior. La mayoría de los bloqueos AV y de las pausas sinusales ocurrieron con dosis superiores a la dosis terapéutica de 2 mg y con una incidencia considerablemente mayor en ausencia de la titulación inicial.

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

Capacidad de prolongación del intervalo QT

Los efectos de las dosis terapéuticas (2 mg) o supraterapéuticas (10 mg) de siponimod en la repolarización cardíaca se investigaron en un estudio minucioso del intervalo QT. Los resultados no han revelado que exista potencial arritmógeno relacionado con la prolongación del QT con siponimod. Siponimod aumentó el $\Delta\Delta QTcF$ medio (cambio medio en el intervalo QTcF con respecto al inicio corregido por el placebo) en más de 5 ms con un efecto medio máximo de 7,8 ms (2 mg) y 7,2 ms (10 mg), respectivamente, 3 horas después de la administración. El límite superior del IC unilateral del 95% para el $\Delta\Delta QTcF$ permaneció por debajo de los 10 ms en todos los tiempos analizados. Un análisis cualitativo no reveló valores de QTc surgidos durante el tratamiento superiores a 480 ms, ni aumentos del QTc de más de 60 ms con respecto al inicio, ni tampoco algún valor de QT o QTc que superase los 500 ms.

Función pulmonar

El tratamiento con Mayzent® en dosis únicas o múltiples durante 28 días no se asocia a un aumento clínicamente significativo de la resistencia de las vías respiratorias al paso del aire, medida a través del VEMS (Volumen Espiratorio Máximo en el primer Segundo) y del flujo espiratorio máximo entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada (FEM25-75%). El VEMS mostraba una ligera tendencia a disminuir con dosis

únicas supraterapéuticas (>10 mg). La administración de dosis múltiples de Mayzent® se asoció a cambios leves o moderados en el VEMS y el FEM25-75 que no dependían de la dosis ni del momento del día, ni se asociaban tampoco a signos clínicos de aumento de la resistencia en las vías respiratorias.

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

Farmacocinética

Absorción

El tiempo transcurrido ($T_{m\acute{a}x}$) hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) tras la administración oral múltiple de siponimod fue de unas 4 horas (rango: 2-12 horas). La absorción del siponimod es elevada ($\geq 70\%$, según la cantidad de radioactividad eliminada en la orina y la cantidad de metabolitos en las heces extrapoladas al infinito). Su biodisponibilidad oral absoluta es del 84% aproximadamente. Con la administración de 2 mg de siponimod una vez al día durante 10 días se observó una $C_{m\acute{a}x}$ media de 30,4 ng/ml y un ABC_T medio 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 no afectó la exposición sistémica a siponimod ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC). Por consiguiente, Mayzent® puede administrarse con independencia de las comidas.

Distribución

Siponimod se distribuye en los tejidos del organismo con un volumen medio de distribución moderado de 124 l. La fracción de siponimod detectada en el plasma es del 68% en el ser humano. Los estudios en animales muestran que siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La unión de siponimod a las proteínas (plasmáticas) es >99,9% en sujetos sanos y pacientes con disfunción hepática o renal.

Biotransformación y metabolismo

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 de siponimod en el ser humano.

Eliminación

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

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.

Linealidad

La concentración de siponimod aumenta de forma aparentemente proporcional a la dosis después de administrar dosis múltiples de 0,3 a 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 gradualmente 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.

Evaluación *in vitro* e *in vivo* de la capacidad de interacción farmacológica

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

Las pruebas *in vitro* indicaron que, en la dosis terapéutica de 2 mg al día, siponimod y sus metabolitos sistémicos principales M3 y M17 carecen de potencial de interacción farmacológica de trascendencia clínica con el conjunto de enzimas del citocromo P450 y transportadores investigados, y no requieren ensayos clínicos.

Siponimod como objeto de 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 a siponimod.

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

La administración conjunta de fluconazol (inhibidor dual moderado 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 aumentó al doble el ABC de siponimod. La vida media terminal promedio del siponimod aumentó en un 50%.

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los resultados de un análisis farmacocinético poblacional indican que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. No obstante, la experiencia clínica adquirida en pacientes mayores de 65 años hasta el día de hoy es escasa.

Sexo biológico

El sexo biológico no afecta la farmacocinética de siponimod.

Raza o etnia

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

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de siponimod en los pacientes con disfunción renal leve, moderada o severa. La vida media promedio y la $C_{máx}$ media de siponimod (total y libre) eran semejantes en los sujetos con disfunción renal severa y los sujetos sanos. Las ABC de siponimod (total y libre) solo aumentaron levemente (en un 23%-33%) en comparación con los sujetos sanos. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal terminal ni de la hemodiálisis en la farmacocinética de siponimod. Dado el elevado porcentaje de unión de siponimod a las proteínas plasmáticas (>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.

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, el ABC de siponimod libre en los sujetos con disfunción hepática moderada o severa resultó ser un 15% o 50% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. La vida media promedio de siponimod permaneció inalterada en los pacientes con disfunción hepática.

Farmacogenómica

El genotipo de *CYP2C9* afecta de forma significativa el metabolismo de siponimod. La administración de Mayzent® a pacientes homocigóticos para el alelo *CYP2C9*3* está contraindicada (el genotipo *CYP2C9*3*3* está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas) (véase el apartado Contraindicaciones). El uso de Mayzent® en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores. La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent® en los pacientes con genotipo *CYP2C9*2*3* o *CYP2C9*1*3* es de 1 mg al día para evitar la exposición elevada a siponimod.

Existen otros polimorfismos menos frecuentes de *CYP2C9*. No se ha evaluado la farmacocinética de siponimod en estos sujetos. Algunos polimorfismos, como *CYP2C9*5*, *CYP2C9*6*, *CYP2C9*8* y *CYP2C9*11*, se asocian a una disminución o pérdida de la actividad enzimática. Se estima que los alelos *CYP2C9*5*, *CYP2C9*6*, *CYP2C9*8* y *CYP2C9*11* tienen

una frecuencia combinada de alrededor del 10% en poblaciones de ascendencia africana, 2% en latinos o hispanos, o menor que el 0,4% en personas de raza blanca y asiática.

Tras administrar una dosis única de 0,25 mg de siponimod, las $AbC_{0-\infty}$ y ABC_{0-ilt} 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 era prolongada en los portadores de los genotipos $CYP2C9^*2^*3$ y $CYP2C9^*3^*3$ (de 51 y 126 h, respectivamente).

Se estimó que la depuración sistémica aparente (CL/F) era de alrededor de 3,11 l/h en los pacientes con EMSP metabolizadores rápidos de $CYP2C9$ ($CYP2C9^*1^*1$ 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. Dado que la depuración aparente estimada en los sujetos con genotipo $CYP2C9^*1^*2$ era similar a la de los sujetos con genotipo $CYP2C9^*1^*1$, se prevé una exposición a siponimod semejante para ambos genotipos. El aumento consiguiente en el ABC de siponimod era del 25%, 61%, 91% y 285% en los sujetos con genotipo $CYP2C9^*2^*2$, $CYP2C9^*1^*3$, $CYP2C9^*2^*3$ o $CYP2C9^*3^*3$, respectivamente, en comparación con los del genotipo $CYP2C9^*1^*1$.

ESTUDIOS CLÍNICOS

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

Estudio A2304 (EXPAND) sobre EMSP

El estudio A2304 fue un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, de duración variable en función de los eventos y de la duración del seguimiento en pacientes con EMSP con indicios comprobados de progresión en los 2 últimos años (en ausencia de recidivas o con independencia de las mismas), sin indicios de recidiva en los 3 meses previos a su inscripción en el estudio y con puntuación de entre 3,0 y 6,5 en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) a su ingreso en el estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir 2 mg de Mayzent® una vez al día o placebo. Se realizaron evaluaciones el día de la selección, cada 3 meses y en el momento en que se producían recidivas. 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 a los 3 meses (PDC-3) determinada como un incremento de al menos 1 punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de medio punto [0,5] en los pacientes con EDSS inicial de 5,5 o mayor) que se mantenía durante 3 meses. Los criterios de valoración secundarios claves fueron el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de al menos el 20% con respecto al inicio en la prueba de la caminata cronometrada de 25 pies (T25FW, *timed 25-foot walk test*) confirmado durante 3 meses y el cambio con respecto al inicio en el número de lesiones en T2. Otros criterios secundarios fueron el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses (PDC-6), la variación porcentual del volumen

encefálico y las medidas de actividad inflamatoria de la esclerosis múltiple (tasa anualizada de recidivas, lesiones en la RM). El cambio en la velocidad de procesamiento cognitivo según la puntuación verbal en la prueba de símbolos y dígitos (SDMT, *Symbol Digit Modality Test*) fue un criterio exploratorio.

El estudio tuvo una duración variable según eventos alcanzados por los pacientes en cuestión (su duración mediana fue de 21 meses, rango: 1 día-37 meses).

Participaron en el estudio 1651 pacientes asignados aleatoriamente al grupo de 2 mg de Mayzent® (N = 1105) o del placebo (N = 546) y lo completaron el 82% de los pacientes tratados con Mayzent® y el 78% de los que recibieron el placebo. La edad mediana era de 49,0 años, la duración mediana de la enfermedad era de 16,0 años y la puntuación mediana en la EDSS era de 6,0 al inicio del estudio; el 63,9% de los pacientes no tuvieron recidivas en los 2 años previos a su ingreso en el estudio y el 78% no presentaban lesiones realizadas con gadolinio (Gd) en la RM al inicio; el 78,3% de los pacientes habían recibido un tratamiento previo contra la esclerosis múltiple.

El tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses (criterio principal) se alargó considerablemente con Mayzent®, con una reducción del riesgo del 21,2% en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos (HR): 0,79; $p < 0,0134$) y una reducción del riesgo de PDC-6 del 26% en comparación con el placebo (HR:0,74; $p = 0,0058$).

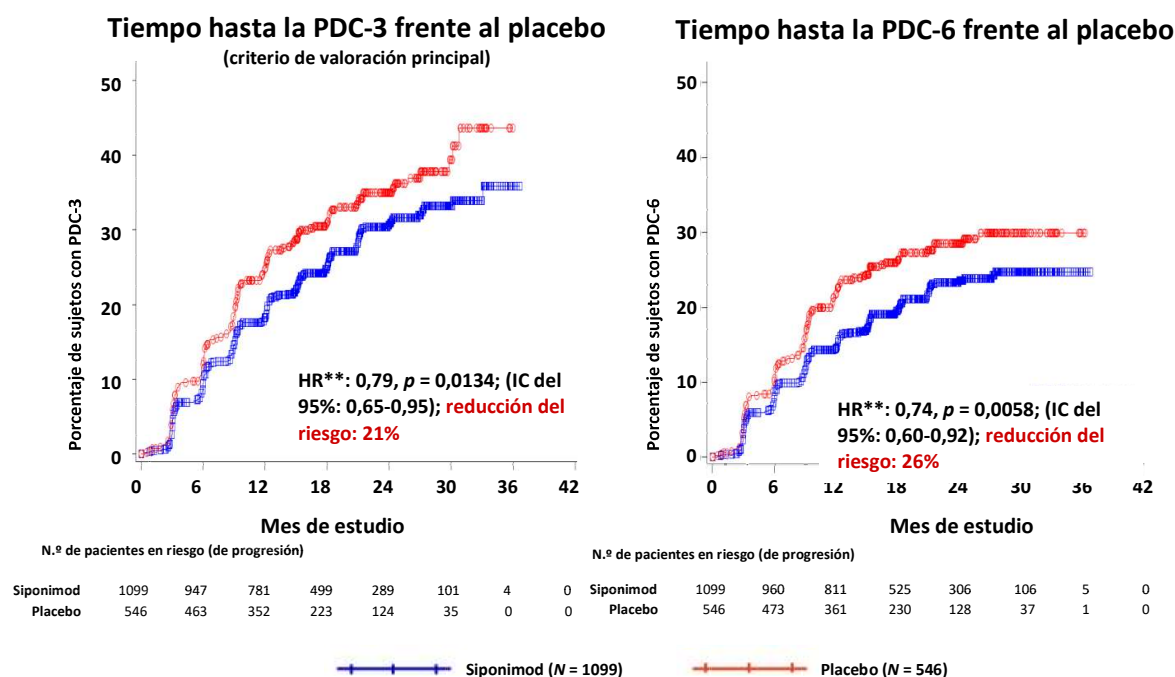
Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 3 y la Figura 1.

Tabla 3 Resumen de los resultados según los criterios de eficacia

Criterios de valoración	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n = 1099)	Placebo (n = 546)
Criterios de valoración clínicos		
Criterio principal de eficacia: Proporción de pacientes con PDC-3 (criterio principal)	26,3%	31,7%
Reducción del riesgo ¹	21% ($p = 0,0134$)	
Proporción de pacientes con un aumento del 20%, confirmado a los 3 meses, en la prueba de la caminata cronometrada de 25 pies.	39,7%	41,4%
Reducción del riesgo ¹	6% ($p = 0,4398$)	
Proporción de pacientes con PDC-6	19,9%	25,5%
Reducción del riesgo ¹	26% ($[p = 0,0058]$) ⁵	
Tasa anualizada de recidivas (TAR)	0,071	0,152
Reducción en la tasa ²	55% ($[p < 0,0001]$) ⁵	
Criterios de RM		
Cambio del volumen lesional en T2 (mm ³) con respecto al inicio ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Diferencia en el cambio del volumen lesional en T2	-695 mm ³ ($p < 0,0001$) ⁶	
Variación porcentual del volumen encefálico con respecto al inicio (IC del 95%) ³	-0,497%	-0,649%
Diferencia en la variación porcentual del volumen encefálico	0,152% ($[p = 0,0002]$) ⁵	

Media acumulada en el número de lesiones ponderadas en T1 realizadas con Gd (IC del 95%) ⁴	0,081	0,596
Reducción en la tasa	86% ($[p < 0,0001]$) ⁵	
Proporción de pacientes con empeoramiento ≥ 4 puntos confirmado a los 6 meses en la prueba de símbolos y dígitos con respecto al inicio.	16,0%	20,9%
Reducción del riesgo ¹	25% ($[p = 0,0163]$) ⁵	
¹ A partir del modelo de Cox para el tiempo hasta la progresión. ² A partir de un modelo para eventos recurrentes. ³ Promedio a lo largo del mes 12 y el mes 24. ⁴ Hasta el mes 24. ⁵ [Valor de p nominal para los criterios de valoración no incluidos en los análisis jerárquicos y no ajustados por multiplicidad]. ⁶ Valor de p no confirmatorio; el procedimiento de análisis jerárquico terminó antes de alcanzar el criterio de valoración.		

Figura 1 Pacientes con PDC-3 o PDC-6 según la EDSS - curvas de Kaplan-Meier (PCA) (población completa de análisis, estudio A2304)



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

En el subgrupo de pacientes ($n = 779$) con enfermedad activa (definidos como pacientes con recidiva en los 2 años anteriores al estudio o presencia de lesiones en T1 realizadas con Gd al inicio), las características iniciales eran similares a las de la población general.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

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

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

Los estudios de seguridad farmacológica en el SNC y el aparato respiratorio de las ratas revelaron únicamente efectos leves en la función respiratoria y no se detectaron efectos neurofarmacológicos adversos. El estudio de seguridad farmacológica en el sistema cardiovascular de las ratas, los cobayos y los macacos reveló una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca.

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

La NOAEL (Dosis Máxima Sin Efecto Adverso Observado) en las ratas fue de 50 mg/kg/d en los machos y de 15 mg/kg/d en las hembras; en los macacos, de 10 mg/kg/d en ambos sexos. Se calcularon múltiplos de exposición (basada en la $C_{máx}$ y el ABC) con efectos sistémicos, con respecto a la dosis de mantenimiento de 2 mg/d, de 190 a 342 en las ratas y de 171 a 222 en los macacos.

Siponimod carece de poder fototóxico y de potencial de adicción o dependencia.

Carcinogénesis y genotoxicidad

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

Siponimod indujo una mayor incidencia de linfomas malignos en los ratones, compatible con un efecto inmunomodulador; se desconoce su importancia para el ser humano.

En un estudio de carcinogénesis en ratones se observó una mayor incidencia de hemangiosarcomas y hemangiomas con todas las dosis en ambos sexos. Los estudios farmacodinámicos mostraron una activación de las células endoteliales vasculares que indujo anomalías en la angiogénesis y finalmente hemangiosarcomas. No se detectó una activación sostenida de células endoteliales vasculares ni un aumento de la incidencia de hemangiosarcomas en las ratas. Los cultivos de células endoteliales procedentes de ratones, ratas y seres humanos respondían de forma diferente al tratamiento con siponimod. Las células de los seres humanos y de las ratas no presentaban respuestas proliferativas, en cambio las de los ratones sí. Por consiguiente, los hemangiosarcomas inducidos por siponimod en los ratones se consideran específicos de esa especie y no existen indicios que dejen entrever un riesgo asociado para el ser humano.

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

Toxicidad para la función reproductora

Para más detalles, ver “Embarazo”, “Lactancia”, “Mujeres y varones con capacidad de procrear”.

Fertilidad

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

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

No se observaron cambios importantes en los órganos genitales de las ratas o de los macacos después de la administración crónica.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los sujetos sanos recibieron siponimod en dosis únicas (de 0,1 a 75 mg) o múltiples (de 0,25 a 20 mg). Se determinó que la máxima dosis única tolerada era de 25 mg dado que tras administrar dosis únicas de 75 mg se registró la aparición de bradicardia sintomática. La mayor dosis múltiple investigada de 20 mg durante 28 días fue bien tolerada (9 sujetos recibieron 100 mg el último día de la administración y 5 recibieron hasta 200 mg diarios a lo largo de 3 o 4 días). Algunos de los 9 sujetos presentaron elevaciones transitorias asintomáticas leves o moderadas en las PFH.

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

Si la sobredosis constituye la primera exposición a Mayzent® o sucede durante la fase de ajuste de la dosis de Mayzent®, es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, lo cual puede incluir el monitoreo continuo de la actividad cardíaca hasta el día siguiente. Hay que determinar periódicamente la frecuencia del pulso y la tensión arterial y realizar ECG.

No se dispone de un antídoto específico contra siponimod. Ni la diálisis ni la plasmaféresis lograrán eliminar significativamente siponimod del organismo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Antes de la dispensación: Conservar en heladera a una temperatura entre 2°C y 8°C". Después de la dispensación conservar a una temperatura por debajo de 25°C durante un máximo de 3 (tres) meses.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

PRESENTACIONES

Mayzent® 0,25 mg: estuches conteniendo 12 y 120 comprimidos recubiertos

Mayzent® 2 mg: estuches conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 59.270
® Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Suiza.

Acondicionado en: Siegfried Barberá S.L. Ronda Santa Maria 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, España o alternativamente en Farmanet S.A. (por cuenta y orden de Novartis Argentina S.A.) - Colectora Este, Ruta Panamericana N° 36671, Ruta 9, km 37,5 - Buenos Aires - República Argentina.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 – C.P. C1429DUC, Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este medicamento es libre de Gluten



CDS: 14 Jul 2022 + 1 Dic 2022

Tracking number: 2022-PSB/GLC-1289-s + 2022-PSB/GLC-1335-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-95257028 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.24 08:15:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.24 08:15:36 -03:00