Synthon – Bagó

PROSPECTO

SIPOREM
Siponimod 0,25 mg
Siponimod 2 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

SIPOREM 0,25 mg
Cada comprimido recubierto de **SIPOREM 0,25 mg** contiene:
Principio activo: Siponimod 0,25 mg (equivalente a 0,285 mg de Siponimod ácido adípico).
Excipientes: Carboximetilcelulosa Cálcica 5,100 mg, Estearato de Magnesio 0,850 mg, Isomaltosa 85,000 mg, Alcohol Polivinilico Parcialmente Hidrolizado 1,840 mg, Dióxido de Titanio 1,121 mg, Macrogol 0,929 mg, Talco 0,681 mg, Óxido Férrico Rojo 0,018 mg, Óxido Férrico Amarillo 0,010 mg.
SIPOREM 2 mg
Cada comprimido recubierto de **SIPOREM 2 mg** contiene:
Principio activo: Siponimod 2 mg (equivalente a 2,283 mg de Siponimod ácido adípico).
Excipientes: Carboximetilcelulosa Cálcica 5,10 mg, Estearato de Magnesio 0,85 mg, Isomaltosa 85,0 mg, Alcohol Polivinilico Parcialmente Hidrolizado 1,84 mg, Dióxido de Titanio 1,100 mg, Macrogol 0,929 mg, Talco 0,681 mg, Óxido Férrico Amarillo 0,050 mg.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo. Código ATC: L04AE03

INDICACIONES

Siporem (Siponimod 0,25 mg y 2 mg) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM) incluyendo síndrome clínico aislado, esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) y esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) activa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
El siponimod es un modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). El siponimod se une selectivamente a dos de los cinco receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) de la S1P, concretamente a S1P1 y S1P5. Al actuar como un antagonista funcional en los receptores de la S1P1 de los linfocitos, el

siponimod previene la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos. Esto reduce la recirculación de los linfocitos T en el sistema nervioso central (SNC) 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 encefalomielitis 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.

Efectos farmacodinámicos
Sistema inmunitario
El siponimod induce una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos en sangre periférica en las 6 horas siguientes a la administración de la primera dosis, debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.
Con la administración diaria continuada el recuento de linfocitos sigue disminuyendo llegando a un recuento de linfocitos mediano mínimo (IC 90%) mínimo de aproximadamente 0,560 (0,271-1,08) células/nL en un paciente con Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva EMSP de raza distinta de la japonesa y genotipo CYP2C9*1*1 o *1*2, que corresponde al 20-30% del valor inicial. Los recuentos bajos de linfocitos se mantienen con la administración diaria.
En la gran mayoría (90%) de pacientes con EMSP, los recuentos de linfocitos vuelven a los valores normales en los 10 días siguientes a la interrupción del tratamiento. Tras la interrupción del tratamiento con siponimod pueden persistir efectos de disminución residuales en el recuento de linfocitos periférico hasta 3-4 semanas después de la última dosis.
Frecuencia cardíaca y ritmo cardíaco
El siponimod produce una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca y de la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento, lo cual por su mecanismo de acción está relacionado con la activación de los canales de potasio de rectificación interna acoplados a proteínas G (GIRK) mediante la estimulación del receptor S1P1 y dando lugar a una hiperpolarización celular y una reducción de la excitabilidad. Debido a su antagonismo funcional en los receptores S1P1, el ajuste de dosis inicial de siponimod desensibiliza los canales GIRK sucesivamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.
Potencial para prolongar el intervalo QT
Los efectos de la dosis terapéutica (2 mg) y supraterapéutica (10 mg) de siponimod en la repolarización cardíaca se investigaron en un estudio exhaustivo del intervalo QT. Los resultados no sugieren ningún potencial arritmogénico relacionado con la prolongación del intervalo QT con siponimod. Siponimod aumentó el cambio medio en el intervalo QTcF con respecto al inicio corregido por el placebo (ΔΔQTcF) en más de 5 ms, con un efecto medio máximo de 7,8 ms (2 mg) y 7,2 ms (10 mg) respectivamente, a las 3 horas tras la administración. El límite superior del IC unilateral del 95% para el ΔΔQTcF permaneció por debajo de 10 ms en todos los tiempos analizados. Un análisis categórico no reveló ningún valor de QTc surgido durante el tratamiento superior a 480 ms, ningún aumento del QTc de más de 60 ms con respecto al inicio y ningún valor de QT/QTc corregido o no corregido superó los 500 ms.

Función pulmonar
El tratamiento con siponimod en dosis únicas o múltiples durante 28 días no se asocia a aumentos clínicamente relevantes de la resistencia de las vías respiratorias, medida a través del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) y del flujo espiratorio forzado (FEF) durante la espiración del 25 al 75% de la capacidad vital forzada (FEF25-75%). A dosis unitarias no terapéuticas (>10 mg) se observó una ligera tendencia de disminución del VEF1. La administración de dosis múltiples de siponimod se asoció a cambios de intensidad leve a moderada en el VEF1 y el FEF25-75%, que no eran dependientes de la dosis ni del momento del día y que no estaban relacionados con ningún signo clínico de aumento de la resistencia de las vías respiratorias.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción
El tiempo transcurrido (Tmax) hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (Cmax) tras la administración oral múltiple de siponimod es de unas 4 horas (rango: de 2 a 12 horas). La absorción del siponimod es elevada (≥70%, según la cantidad de radioactividad excretada en la orina y la cantidad de metabolitos en las heces extrapoladas al infinito). La biodisponibilidad oral absoluta del siponimod es del 84% aproximadamente. Con la administración de 2 mg de siponimod una vez al día durante 10 días se observó una Cmax media de 30,4 ng/ml y un AUCtau medio de 558 h*ng/ml el día 10. El estado estacionario se alcanzó al cabo de 6 días aproximadamente de administración múltiple de siponimod una vez al día.
A pesar del incremento en el Tmax a 8 horas después de una dosis única, la ingestión de alimentos no tuvo ningún efecto sobre la exposición sistémica del siponimod (Cmax y ABC), por tanto siponimod se puede tomar con independencia de las comidas.
Distribución
El siponimod se distribuye a los tejidos corporales con un volumen de distribución medio moderado de 124 litros. La fracción de siponimod detectada en plasma es del 68% en humanos. El siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La unión del siponimod a proteínas es >99,9% en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática o renal.
Biotransformación
El siponimod se metaboliza ampliamente, principalmente por la forma polimórfica CYP2C9 (79,5% para el metabolizador extensivo CYP2C9*1*1) y su contribución global a la eliminación del siponimod depende del genotipo y de la actividad enzimática. La eliminación residual del siponimod se atribuye a otros varios citocromos, incluido el CYP3A4 (6,4%), que se consideran menores en todos los genotipos de CYP2C9.
No se espera que la actividad farmacológica de los metabolitos principales M3 y M17 contribuya al efecto clínico ni a la seguridad del siponimod en humanos.
Las investigaciones in vitro indicaron que a la dosis terapéutica de 2 mg una vez al día, el siponimod y sus metabolitos sistémicos principales M3 y M17 no muestran ningún potencial de interacción farmacológica clínicamente relevante para todos los enzimas CYP y transportadores investigados, y no requiere investigación clínica.
Eliminación
En los pacientes con EM se estimó un aclaramiento sistémico aparente (CL/F) de 3,11 l/h. La semivida de eliminación aparente de siponimod es de 30 horas aproximadamente.
El siponimod se elimina de la circulación sistémica principalmente por el metabolismo y la excreción biliar/fecal posterior. No se detectó siponimod inalterado en la orina.

Linealidad

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

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

Características en grupos específicos o poblaciones especiales

Genotipo CYP2C9

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

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

Tabla 1 Efecto del genotipo CYP2C9 sobre el CL/F y la exposición sistémica

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

Pacientes de edad avanzada
Los resultados de la farmacocinética poblacional sugieren que no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años). En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes mayores de 61 años. Siponimod se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada.
Sexo
Los resultados de farmacocinética poblacional sugieren que no es necesario ningún ajuste de la dosis basado en el sexo.
Raza/Etnia
No hubo diferencias en los parámetros farmacocinéticos con dosis únicas entre los sujetos sanos Japoneses y los Caucásicos, lo que indica que la farmacocinética de siponimod no presenta sensibilidad étnica.
Insuficiencia renal
No son necesarios ajustes de la dosis de siponimod en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La semivida y la Cmax de siponimod medias (total y libre) eran comparables entre los sujetos con insuficiencia renal grave y los sujetos sanos. Únicamente las ABCs total y libre estaban ligeramente aumentadas (en un 23 a 33%) en comparación con los sujetos sanos. No se han estudiado los efectos de la enfermedad renal terminal ni de la hemodiálisis sobre la farmacocinética del siponimod. Debido al elevado grado de unión de siponimod a proteínas plasmáticas (>99,9%), no se espera que la hemodiálisis altere la concentración de siponimod total y libre y en base a estas consideraciones, no se prevén ajustes de la dosis.
Insuficiencia hepática
Siponimod no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave. No son necesarios ajustes de la dosis de siponimod en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.
Para la dosis única de 0,25 mg estudiada, el ABC farmacocinético del siponimod libre es un 15% y un 50% superior en sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. En los pacientes con insuficiencia hepática, la semivida media del siponimod no cambió.

Datos preclínicos sobre seguridad
En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratones, ratas y monos, siponimod afectó notablemente al sistema linfoide (linfopenia, atrofia linfoide y respuesta de anticuerpos reducida), lo que es consistente con su actividad farmacológica primaria en los receptores S1P1.
Las toxicidades limitantes de la dosis en las especies animales fueron nefrotoxicidad en los ratones, desarrollo del peso corporal en las ratas y efectos adversos gastrointestinales y en el SNC en los monos. Los principales órganos diana de toxicidad en roedores incluyeron el pulmón, hígado, tiroides, riñón y útero/vagina. En los monos se observaron además efectos en el músculo y en la piel. Estas toxicidades se desarrollaron a niveles sistémicos de siponimod más de 30 veces superiores a la exposición en humanos basada en la AUC a la dosis de mantenimiento de 2 mg/día.
El siponimod no ejerció ningún potencial fototóxico ni de dependencia y no fue genotóxico in vitro e in vivo.
Carcinogenicidad
En estudios de carcinogenicidad, el siponimod indujo linfoma, hemangioma y hemangiosarcoma en ratones, mientras que el adenoma folicular y el carcinoma de la glándula tiroides se identificaron en ratas macho. Estos hallazgos tumorales se consideraron específicos de ratones o atribuibles a adaptaciones metabólicas del hígado en especies de ratas particularmente sensibles y son de relevancia cuestionable en humanos.

Fertilidad y toxicidad para la reproducción
El siponimod no afectó la fertilidad en ratas machos y hembras hasta la dosis probada más alta, lo que representa aproximadamente 19 veces el margen de seguridad en base a la exposición sistémica (AUC) en humanos a una dosis diaria de 2 mg.
Se sabe que el receptor afectado por siponimod (receptor de la esfingosina-1-fosfato) está involucrado en la formación vascular durante la embriogénesis.
En estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejos, el siponimod indujo efectos embriotóxicos en ausencia de toxicidad materna. En ambas especies, la mortalidad prenatal aumentó. Mientras que en las ratas se observó un mayor número de fetos con malformaciones externas, esqueléticas y viscerales (p. ej. paladar hendido y clavículas deformadas, cardiomegalia y edema), en los fetos de conejo se observaron predominantemente variaciones esqueléticas y viscerales.
En el estudio de desarrollo prenatal y postnatal realizado en ratas, hubo un aumento en el número de crías muertas (nacidos muertos o muertos antes del día 4 postnatal) o con malformaciones (crías machos con malformaciones urogenitales y/o distancia anogenital disminuida; crías de ambos sexos con edema, cráneo blando hinchado o extremidades posteriores flexionadas).
Los niveles de exposición (ABC) en los NOAEL respectivos para el desarrollo embriofetal (ratas y conejos) y pre/postnatal (ratas) estaban por debajo de la exposición sistémica en humanos (ABC) a una dosis diaria de 2 mg y, en consecuencia, no existe un margen de seguridad.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de la esclerosis múltiple (EM).

Posología
Antes de iniciar el tratamiento, se debe determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente. Siponimod está contraindicado en pacientes con un genotipo CYP2C9*3*3.

Inicio del tratamiento
El tratamiento debe iniciarse con un envase inicio que dura 5 días. El tratamiento se inicia con 0,25 mg una vez al día los días 1 y 2, seguido de dosis de 0,5 mg el día 3 (dos comprimidos de 0,25 mg), 0,75 mg el día 4 (tres comprimidos de 0,25 mg), y 1,25 mg el día 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg) administrados una vez al día, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de siponimod 2 mg por día que comienza el día 6 (ver Tabla 3).
Durante los primeros 6 días de inicio del tratamiento, la dosis diaria recomendada se debe tomar una vez al día por la mañana, con o sin alimentos.

Tabla 3: Pauta de ajuste de la dosis para llegar a la dosis de mantenimiento

	Ajuste de dosis	Pauta posológica	Envase
Día 1	0,25 mg	1 comprimido x 0,25 mg	
Día 2	0,25 mg	1 comprimido x 0,25 mg	
Día 3	0,5 mg	2 comprimidos x 0,25 mg	INICIO
Día 4	0,75 mg	3 comprimidos x 0,25 mg	
Día 5	1,25 mg	5 comprimidos x 0,25 mg	
Día 6	2 mg[1]	1 comprimido x 2 mg[1]	MANTENIMIENTO

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

Mantenimiento del tratamiento

En los pacientes con genotipos CYP2C9*2*3 o *1*3, la dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg. En los pacientes con el resto de genotipos CYP2C9, la dosis de mantenimiento recomendada de siponimod es de 2 mg.

Siponimod se toma una vez al día.

Dosis omitida(s) durante el inicio del tratamiento

Si durante los primeros 6 días de tratamiento se omite una dosis de inicio un día, se debe reiniciar el tratamiento con un nuevo envase de inicio.

Dosis omitida después del día 6

Si se omite una dosis, se debe tomar la siguiente dosis recetada según la pauta prevista; la siguiente dosis no debe duplicarse.

Reinicio de la terapia de mantenimiento tras la interrupción del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento de mantenimiento con la omisión de 4 o más dosis diarias consecutivas, se debe reiniciar el tratamiento con siponimod con un nuevo envase de inicio.

Las interrupciones de tratamiento que conlleven la omisión de hasta 3 dosis diarias consecutivas no requieren ajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Farmacogenómica

Siponimod está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3*3.

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Modo de administración

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

Los comprimidos recubiertos se deben tragar enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Infecciones

Riesgo de infecciones

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

Los efectos de siponimod sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones.

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

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

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

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) con siponimod. Los pacientes que presenten signos y síntomas indicativos de una MC se deben someter a una evaluación diagnóstica rápidamente. Se

debe suspender el tratamiento con siponimod hasta que se haya descartado una MC. Si se diagnostica una MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.
Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con moduladores del receptor de la S1P, incluyendo siponimod y otros tratamientos para la esclerosis múltiple. Los médicos deben vigilar los síntomas clínicos o los hallazgos en resonancia magnética (RM) que puedan ser indicativos de LMP. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe suspender el tratamiento con siponimod hasta que se haya descartado una LMP. Si se confirma una LMP, se debe interrumpir el tratamiento con siponimod.
Infección por el virus del herpes
Se han observado casos de infección por el virus del herpes (incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis causados por el virus de la varicela-zóster [VZV]) con siponimod en cualquier momento del tratamiento. Si aparece meningitis o meningoencefalitis por herpes, se debe interrumpir el tratamiento con siponimod y administrar el tratamiento adecuado para la correspondiente infección. Antes de comenzar el tratamiento con siponimod, los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un médico o sin la documentación de haber completado un ciclo completo de vacunación contra el VZV, se deben someter a una prueba de anticuerpos frente al VZV.
Vacunación
Antes de iniciar el tratamiento con siponimod, se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en aquellos pacientes que no presenten anticuerpos. A partir de ese momento, el inicio del tratamiento con siponimod se debe posponer 1 mes para permitir que la vacunación ejerza todo su efecto.
Durante el tratamiento con siponimod y durante 4 semanas tras la interrupción del tratamiento, los pacientes deben evitar el uso de vacunas de microorganismos vivos atenuados.
Otros tipos de vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con siponimod. Se recomienda interrumpir el tratamiento desde 1 semana antes de la fecha prevista de la vacunación hasta 4 semanas después. Si se interrumpe el tratamiento con siponimod debido a la vacunación, se debe considerar la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad.
Edema macular
En el ensayo clínico de fase III el edema macular con o sin síntomas visuales se notificó con mayor frecuencia en siponimod (1,8%) que en placebo (0,2%). La mayoría de los casos ocurrieron en los 3-4 primeros meses de tratamiento. Por ello se recomienda una evaluación oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Dado que los casos de edema macular también se han observado en tratamientos de mayor duración, los pacientes deben notificar las alteraciones visuales en cualquier momento del tratamiento con siponimod y se recomienda realizar una exploración del fondo del ojo, incluyendo la mácula.
El tratamiento con siponimod no se debe iniciar en pacientes con edema macular hasta que se haya resuelto. Siponimod se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o patología retiniana coexistente/subyacente debido a un posible aumento del riesgo de desarrollar edema macular. Se recomienda realizar a estos pacientes una evaluación oftalmológica antes de iniciar el tratamiento con siponimod y durante el tratamiento de forma regular, dirigida a detectar un edema macular.
No se ha evaluado la continuación del tratamiento con siponimod en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda interrumpir el tratamiento con siponimod. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con siponimod tras la resolución, debe tener en consideración los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

Bradiarritmia

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

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

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

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

Recomendación al inicio del tratamiento en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes

Como medida de precaución, los pacientes con las siguientes afecciones cardíacas deben permanecer en observación durante un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de siponimod por si aparecen signos y síntomas de bradicardia:

- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 lpm),
- antecedentes de bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I],
- antecedentes de infarto de miocardio,
- antecedentes de insuficiencia cardíaca (pacientes con clase I y II según la NYHA).

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

Debido al riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco graves o de bradicardia significativa, siponimod no se debe utilizar en pacientes con:

- antecedentes de bradicardia sintomática o síncope recurrente,
- hipertensión no controlada, o

- apnea del sueño no tratada grave.

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

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

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

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

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

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

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 4 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 de tratamiento.

Función hepática

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

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

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

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

Neoplasmas cutáneos

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

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

Síntomas/signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

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

Tratamiento previo con tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie a los pacientes de otras terapias modificadoras de la enfermedad a siponimod, se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto inmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento

con siponimod, se recomienda disponer de un recuento de linfocitos periféricos (CSC) para garantizar que hayan desaparecido los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej. citopenia).
Debido a las características y duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab descritos en su información de producto, no se recomienda iniciar el tratamiento con siponimod después de alemtuzumab.
En general, se puede iniciar el tratamiento con siponimod inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con interferón beta o con acetato de glatiramer.

Efectos sobre la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicamentos fueron excluidos para la participación en los ensayos clínicos y se debe tener precaución especial si se trata con siponimod a pacientes con hipertensión no controlada.
En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, los casos de hipertensión se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%). El tratamiento con siponimod produjo un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica que se manifestó poco tiempo después del inicio del tratamiento, alcanzó su efecto máximo tras aproximadamente 6 meses de tratamiento (sistólica 3 mmHg, diastólica 1,2 mmHg) y luego permaneció estable. El efecto persistió con el tratamiento continuado.
Durante el tratamiento con siponimod se debe controlar la presión arterial de forma regular.

Genotipo CYP2C9

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

Mujeres en edad fértil

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

Interrupción del tratamiento con siponimod

Raramente tras la interrupción del tratamiento con otro modulador del receptor S1P, se ha notificado exacerbación grave de la enfermedad, incluyendo un efecto rebote de la enfermedad. Se debe considerar la posibilidad de exacerbación grave de la enfermedad tras suspender el tratamiento con siponimod. En cuanto se interrumpe el tratamiento con siponimod se debe hacer un seguimiento de los pacientes para detectar signos relevantes de una posible exacerbación grave o recurrencia de la actividad de la enfermedad elevada y se debe iniciar el tratamiento adecuado según se requiera.
Tras la interrupción del tratamiento con siponimod, éste permanece en la sangre hasta 10 días. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo causará una exposición concomitante a la de siponimod.
En la gran mayoría (90%) de pacientes con EMSP, el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en los 10 días siguientes a la interrupción del tratamiento. Sin embargo, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del recuento de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3-4 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores durante este periodo puede producir un efecto

aditivo en el sistema inmune y por ello se debe tener precaución durante las 3 a 4 semanas después de la última dosis.

Interferencia con los análisis hematológicos

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

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

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

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

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

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

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

Betabloqueantes

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

El efecto cronotrópico negativo de la administración simultánea de siponimod y propranolol se evaluó en un estudio específico farmacodinámico y de seguridad. La adición de propranolol en el estado estacionario farmacocinético/farmacodinámico de siponimod produjo efectos cronotrópicos negativos menos

pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) en comparación con la adición de siponimod en el estado estacionario farmacocinético/farmacodinámico de propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

Vacunación

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

Durante el tratamiento con siponimod y hasta 4 semanas después de haberlo interrumpido las vacunaciones pueden ser menos efectivas. Se considera que la eficacia de la vacunación no se ve afectada si el tratamiento con siponimod se suspende desde 1 semana antes de la vacunación hasta 4 semanas después de la misma. En un estudio específico de fase I con voluntarios sanos, el tratamiento concomitante de siponimod con vacunas contra la gripe o una interrupción del tratamiento más corta (desde 10 días antes de la vacunación hasta 14 días después de la misma) mostró tasas de respuesta inferiores (aproximadamente de un 15% a un 30% más bajas) comparado con el placebo, mientras que la eficacia de una vacunación VP23 no se vio afectada por el tratamiento concomitante con siponimod

Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de siponimod

El citocromo P450 (CYP2C9) es la principal enzima metabolizadora del siponimod y responsable del 79,5% del metabolismo en metabolizadores extensivos con el genotipo CYP2C9*1*1. La eliminación residual del siponimod se atribuye a otros varios citocromos, cada uno de los cuales es responsable de una pequeña fracción de eliminación

Inhibidores del CYP2C9 y del CYP3A4

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

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

Inductores del CYP2C9 y del CYP3A4

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

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

En estas condiciones se espera una reducción significativa en la exposición al siponimod (de hasta un 76% y 51% respectivamente) de acuerdo con la evaluación del potencial de interacción farmacológica usando el modelo farmacocinético fisiologicamente basado (PBPK por sus siglas en inglés). La administración

conjunta de siponimod 2 mg al día en presencia de dosis diarias de 600 mg de rifampicina (inductor potente del CYP3A4 y moderado del CYP2C9) redujo el ABCtau,ss y la Cmax,ss del siponimod en un 57% y 45% respectivamente, en los sujetos con genotipo CY2C9*1*1.

Anticonceptivos orales

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

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

En el caso que se interrumpa el tratamiento con siponimod debido a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 4 Tabla de reacciones adversas

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

Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Aumento de los valores en la prueba de la función hepática
Frecuentes	Disminución de los valores en la prueba de la función pulmonar

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

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

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

Edema macular

El edema macular se notificó con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron siponimod (1,8%) que en los tratados con placebo (0,2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 a 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se notificaron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6 meses. Algunos pacientes presentaron visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros fueron asintomáticos y diagnosticados durante una exploración oftalmológica de rutina. En general el edema macular mejoró o desapareció de manera espontánea tras la interrupción del tratamiento. No se ha evaluado el riesgo de recurrencia tras una nueva exposición.

Bradiarritmia

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

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

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

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

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

Pruebas de la función hepática

En pacientes con EM tratados con siponimod se ha notificado un aumento de las enzimas hepáticas (sobre todo elevación de ALT). En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, los aumentos de los valores en la prueba de la función hepática se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron placebo (3,1%), principalmente a causa de las elevaciones

de las transaminasas hepáticas (ALT/AST) y de la GGT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los niveles de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras la interrupción del tratamiento con siponimod.

Presión arterial

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

Convulsiones

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

Efectos respiratorios

En el tratamiento con siponimod se observaron disminuciones leves en los valores del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) y de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés). En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 del tratamiento, los cambios medios en el VEF1 respecto al inicio en el grupo con siponimod fueron de -0,1 L en cada tiempo analizado, sin ningún cambio en el grupo placebo. Estas observaciones fueron ligeramente más elevadas (aproximadamente un cambio medio de 0,15 L respecto al inicio en el VEF1) en pacientes con trastornos respiratorios tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma, tratados con siponimod. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en acontecimientos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIONES
Envase de inicio de tratamiento:
SIPOREM 0,25 mg: Cada envase contiene 12 ó 120 comprimidos recubiertos.
Envase de mantenimiento de tratamiento:
SIPOREM 2 mg: Cada envase contiene 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor a 25°C. Mantener en su envase original.

Mantener en su envase original
AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **SIPOREM** (SIPONIMOD 0,25 MG Y 2 MG) DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Synthon Bagó – Orientación a Pacientes: 0800-999-8432 - programa@synthonbago.com.ar

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 60.558.
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 1610/26.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Synthon - Bagó

MS Synthon Bagó S.A.
Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.
Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.
Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.