

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mayzent 0,25 mg comprimidos revestidos por película  
Mayzent 1 mg comprimidos revestidos por película  
Mayzent 2 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Mayzent 0,25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém ácido fumárico de siponimod equivalente a 0,25 mg de siponimod.

#### *Excipientes com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 59,1 mg de lactose (sob a forma monoidratada) e 0,092 mg de lecitina de soja.

### Mayzent 1 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém ácido fumárico de siponimod equivalente a 1 mg de siponimod.

#### *Excipientes com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 58,3 mg de lactose (sob a forma monoidratada) e 0,092 mg de lecitina de soja.

### Mayzent 2 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém ácido fumárico de siponimod equivalente a 2 mg de siponimod.

#### *Excipientes com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 57,3 mg de lactose (sob a forma monoidratada) e 0,092 mg de lecitina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

### Mayzent 0,25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película vermelho-pálido, redondo, biconvexo, biselado de aproximadamente 6,1 mm de diâmetro com o logotipo da empresa num dos lados e “T” no outro lado.

### Mayzent 1 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película branco-violeta, redondo, biconvexo, biselado de aproximadamente 6,1 mm de diâmetro com o logotipo da empresa num dos lados e “L” no outro lado.

### Mayzent 2 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película amarelo-pálido, redondo, biconvexo, biselado de aproximadamente 6,1 mm de diâmetro com o logotipo da empresa num dos lados e “II” no outro lado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Mayzent é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP) com doença ativa, evidenciada por surtos ou características imagiológicas de atividade inflamatória (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com siponimod deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na gestão da esclerose múltipla.

Antes do início do tratamento, os doentes têm de ser genotipados para o CYP2C9 para determinar o seu fenótipo de metabolização CYP2C9 (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

Siponimod não deve ser utilizado em doentes com o genótipo CYP2C9\*3\*3 (ver secção 4.3, 4.4 e 5.2).

#### Posologia

##### Início do tratamento

O tratamento tem de ser iniciado com uma embalagem de titulação com duração para 5 dias. O tratamento inicia com 0,25 mg uma vez por dia nos dias 1 e 2, seguido de 0,5 mg uma vez por dia no dia 3, 0,75 mg no dia 4, e 1,25 mg no dia 5, para alcançar a dose de manutenção de siponimod prescrita ao doente a partir do dia 6 (ver Tabela 1).

Durante os primeiros 6 dias de início de tratamento a dose diária recomendada deve ser tomada uma vez por dia de manhã com ou sem comida.

**Tabela 1 Regime de titulação de dose para alcançar a dose de manutenção**

<b>Titulação</b>	<b>Dose de titulação</b>	<b>Regime de titulação</b>	<b>Dose</b>
Dia 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	<b>TITULAÇÃO</b>
Dia 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Dia 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Dia 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Dia 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Dia 6	2 mg <sup>1</sup>	1 x 2 mg <sup>1</sup>	<b>MANUTENÇÃO</b>

<sup>1</sup> Em doentes com o genótipo CYP2C9\*2\*3 ou \*1\*3, a dose de manutenção recomendada é 1 mg tomado uma vez por dia (4 x 0,25 mg) (ver acima e secções 4.4 e 5.2). Exposição adicional de 0,25 mg no dia 5 não compromete a segurança dos doentes.

##### Manutenção do tratamento

Em doentes com o genótipo CYP2C9\*2\*3 ou \*1\*3, a dose de manutenção recomendada é 1 mg (ver secções 4.4 e 5.2).

A dose de manutenção recomendada de siponimod em todos os outros doentes com o genótipo CYP2C9 é de 2 mg.

Mayzent é tomado uma vez por dia.

##### Dose(s) esquecida(s) durante o início do tratamento

Durante os primeiros 6 dias de tratamento, se uma dose de titulação é esquecida num dia o tratamento tem de ser reiniciado com uma nova embalagem de titulação.

### Dose esquecida após o dia 6

Se uma dose for esquecida, a dose prescrita deve ser tomada no próximo horário previsto; a dose seguinte não deve ser duplicada.

### Reinício da terapêutica de manutenção após interrupção do tratamento

Se o tratamento de manutenção for interrompido por 4 ou mais doses diárias consecutivas, o siponimod deve ser reiniciado com uma nova embalagem de titulação.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Siponimod não foi estudado em doentes com 65 anos de idade e mais velhos. Os estudos clínicos incluíram doentes com idades até 61 anos. Siponimod deve ser utilizado com precaução em idosos devido a insuficiência de dados de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Com base em estudos de farmacologia clínica, não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Siponimod não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.3). Apesar de não ser necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado, o início do tratamento nestes doentes deverá ser efetuado com precaução (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de siponimod em crianças e adolescentes com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Via oral. Siponimod é tomado com ou sem comida.

Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos inteiros com água.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa, ou ao amendoim, à soja ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Síndrome de imunodeficiência.
- História de leucoencefalopatia multifocal progressiva ou meningite criptocócica.
- Neoplasias ativas.
- Compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).
- Doentes que nos últimos 6 meses sofreram enfarte agudo do miocárdio (EAM), angina de peito instável, acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório (AIT), insuficiência cardíaca descompensada (que requerem tratamento em internamento), ou insuficiência cardíaca classe III/IV da *New York Heart Association* (NYHA) (ver secção 4.4).
- Doentes com história de bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo grau Mobitz tipo II, bloqueio AV de terceiro grau, bloqueio cardíaco sino auricular ou síndrome do nódulo sinusal, se estes não utilizam um pacemaker (ver secção 4.4).
- Doentes homozigóticos para o genótipo CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3) (metabolizadores lentos).
- Durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes (ver secções 4.4 e 4.6).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Infeções

###### Risco de infeções

Um efeito farmacodinâmico principal de siponimod é uma redução dose dependente da contagem de linfócitos periféricos para 20-30% dos valores iniciais. Isto deve-se ao sequestro reversível dos linfócitos nos tecidos linfoides (ver secção 5.1).

Os efeitos de siponimod no sistema imunitário podem aumentar o risco de infeções (ver secção 4.8).

Antes de iniciar o tratamento, deve estar disponível um hemograma completo (CBC) recente (isto é, com menos de 6 meses ou após interrupção de terapêutica prévia). Também são recomendadas avaliações do hemograma 3 a 4 meses após o início do tratamento e pelo menos anualmente daí em diante, e em caso de sinais de infecção. Contagens absolutas de linfócitos  $<0,2 \times 10^9/l$ , se confirmadas, deverão levar à redução da dose para 1 mg, uma vez que nos ensaios clínicos a dose de siponimod foi reduzida em doentes com contagens absolutas de linfócitos  $<0,2 \times 10^9/l$ . A confirmação de contagens absolutas de linfócitos  $<0,2 \times 10^9/l$  num doente que já recebe siponimod 1 mg deverá levar à interrupção da terapêutica com siponimod até que o nível atinja  $0,6 \times 10^9/l$  momento em que pode ser considerado o reinício de siponimod.

O início do tratamento deve ser adiado em doentes com uma infecção grave ativa até à resolução desta. Porque efeitos farmacodinâmicos residuais, tais como efeitos de diminuição da contagem de linfócitos periféricos, podem persistir durante até 3 a 4 semanas após a interrupção, deve ser mantida vigilância para infecções durante este período (ver secção abaixo “Paragem da terapêutica com siponimod”).

Os doentes devem ser instruídos a notificar imediatamente sintomas de infecção ao seu médico. Devem ser empregues estratégias efetivas de diagnóstico e terapêutica em doentes com sintomas de infecção durante a terapêutica. Deve ser considerada a suspensão do tratamento com siponimod se um doente desenvolver uma infecção grave.

Foram notificados casos de meningite criptocócica (MC) com siponimod. Doentes com sintomas e sinais consistentes com meningite criptocócica devem ser submetidos a avaliação imediata de diagnóstico. O tratamento com siponimod deve ser suspenso até exclusão da meningite criptocócica. Se for diagnosticada meningite criptocócica, deve ser iniciado tratamento adequado.

###### Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) com siponimod (ver secção 4.8). Os médicos devem estar alerta para sintomas clínicos ou indícios na ressonância magnética imanológica (RM) que possam ser sugestivos de LMP. Em caso de suspeição de LMP, o tratamento com siponimod deve ser suspenso até exclusão da LMP. Em caso de confirmação de LMP, o tratamento com siponimod deve ser descontinuado.

Foi notificada síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI) em doentes tratados com moduladores do recetor da esfingosina 1-fosfato (S1P), incluindo siponimod, que desenvolveram LMP e subsequentemente descontinuaram o tratamento. A SIRI apresenta-se como um declínio clínico na condição do doente que pode ser rápido, pode levar a complicações neurológicas graves ou morte, e é frequentemente associada a alterações características na ressonância magnética. O tempo até apresentação de SIRI em doentes com LMP foi geralmente de semanas a meses após a descontinuação do modulador do recetor S1P. Deve ser realizada monitorização para o desenvolvimento de SIRI e tratamento apropriado da inflamação associada.

### Infeção herpética viral

Ocorreram casos de infecções víricas do tipo herpético (incluindo casos de meningite ou meningoencefalite causados por vírus varicela zoster [VVZ]) com siponimod em qualquer altura durante o tratamento. Se ocorrer meningite herpética ou meningoencefalite, o siponimod deve ser interrompido e deve ser administrado tratamento adequado para a respetiva infecção. Doentes que não tenham uma história de varicela confirmada por um médico ou sem documentação de um ciclo completo de vacinação contra o VVZ devem ser testados para anticorpos VVZ antes de iniciar siponimod (ver secção abaixo “Vacinação”).

### Vacinação

É recomendado um ciclo completo de vacinação com a vacina da varicela para doentes com resultados negativos de anticorpos antes de iniciar o tratamento com siponimod, após o qual o início do tratamento deve ser adiado por 1 mês para permitir que ocorra o efeito completo da vacinação (ver secção 4.8).

O uso de vacinas vivas atenuadas deve ser evitado enquanto os doentes tomam siponimod e durante 4 semanas após parar o tratamento (ver secção 4.5).

Outros tipos de vacinas podem ser menos efetivas se administradas durante o tratamento com siponimod (ver secção 4.5). É recomendada a interrupção do tratamento 1 semana antes e até 4 semanas após a vacinação planeada. Se se interromper o tratamento com siponimod para a vacinação, deve ser considerada a possível reativação da doença (ver secção “Paragem da terapêutica com siponimod” abaixo).

### Tratamento concomitante com terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras

Terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras (incluindo corticosteroides) devem ser coadministradas com precaução devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário durante tal terapêutica (ver secção 4.5).

### Edema macular

O edema macular com ou sem sintomas visuais foi mais frequentemente notificado com siponimod (1,8%) do que com placebo (0,2%) no estudo clínico de fase III (ver secção 4.8). A maioria dos casos ocorreram dentro dos primeiros 3-4 meses de terapêutica. É assim recomendada uma avaliação oftalmológica 3-4 meses após o início do tratamento. Uma vez que também ocorreram casos de edema macular em tratamentos a longo prazo, os doentes devem notificar quaisquer distúrbios visuais durante a terapêutica com siponimod e é recomendada uma avaliação dos fundos oculares, incluindo a mácula.

A terapêutica com siponimod não deve ser iniciada em doentes com edema macular até à sua resolução.

Siponimod deve ser utilizado com precaução em doentes com história de diabetes mellitus, uveíte ou doença da retina pré-existente/coexistente devido ao risco de edema macular (ver secção 4.8). É recomendado que estes doentes devam ser submetidos a uma avaliação oftalmológica antes de iniciar a terapêutica e regularmente enquanto recebem a terapêutica com siponimod para deteção de edema macular.

Não foi avaliada a manutenção da terapêutica em doentes com edema macular. É recomendado que siponimod seja interrompido se um doente desenvolver edema macular. Uma decisão sobre se siponimod deve ser reiniciado ou não após a resolução deve ter em conta o potencial benefício e os riscos para cada doente.

## Bradiarritmia

O início do tratamento com sionimod origina uma diminuição transitória da frequência cardíaca e pode também estar associado a atrasos na condução auriculoventricular (ver secções 4.8 e 5.1). Um esquema de titulação para alcançar a dose de manutenção no dia 6 é assim aplicado no início do tratamento (ver secção 4.2).

Após a primeira titulação de dose, a diminuição da frequência cardíaca inicia-se na primeira hora, e ao dia 1 o declínio é máximo a aproximadamente 3 a 4 horas. Com o aumento continuado da titulação, verificam-se diminuições adicionais da frequência cardíaca nos dias subsequentes, com diminuição máxima desde o dia 1 (valores iniciais) atingida nos dias 5 a 6. A mais alta diminuição diária pós-dose em frequência cardíaca média absoluta é observada no dia 1, com um declínio médio da pulsação de 5 a 6 batimentos por minuto (bpm). Os declínios pós-dose nos dias seguintes são menos pronunciados. Com titulação continuada a frequência cardíaca começa a aumentar após o dia 6 e atinge os níveis do placebo dentro de 10 dias após o início do tratamento.

Raramente observaram-se frequências cardíacas abaixo de 40 bpm. Os atrasos na condução auriculoventricular manifestaram-se na maioria dos casos como bloqueios auriculoventriculares (AV) de primeiro grau (intervalo PR prolongado no eletrocardiograma). Nos estudos clínicos foram observados bloqueios AV de segundo grau, normalmente Mobitz tipo I (Wenckebach), em menos de 1,7% dos doentes no início do tratamento.

A maioria dos acontecimentos bradiarrítmicos ou atrasos na condução auriculoventricular foram assintomáticos, transitórios e resolvidos em 24 horas e não necessitaram de interrupção do tratamento. Caso ocorram sintomas após o doseamento (tonturas, dor não cardíaca no peito e cefaleias), deve ser iniciada gestão clínica apropriada e a monitorização mantida até os sintomas estarem resolvidos. Se necessário, a diminuição da frequência cardíaca induzida pelo sionimod pode ser revetida com doses parenterais de atropina e isoprenalina.

### Recomendação para o início do tratamento em doentes com certas condições cardíacas pré-existentes

Como medida de precaução, os doentes com as seguintes condições cardíacas devem ser observados por um período de 6 horas após a primeira dose de sionimod para sinais e sintomas de bradicardia (ver também secção 4.3):

- bradicardia sinusal (frequência cardíaca <55 bpm),
- história de bloqueio AV de primeiro ou segundo grau [Mobitz tipo I],
- história de enfarte agudo do miocárdio,
- história de insuficiência cardíaca (doentes com classe I e II da NYHA).

Nestes doentes, é recomendada a obtenção de um eletrocardiograma (ECG) antes do doseamento e no final do período de observação. Caso ocorra bradiarritmia pós-dose ou sintomas relacionados com a condução ou se o ECG 6 horas pós-dose revelar um novo surgimento de bloqueio AV de segundo grau ou superior ou QTc  $\geq 500$  msec, deve ser iniciada gestão adequada e mantida observação até os sintomas/indícios se resolverem. Caso seja necessário tratamento farmacológico, deve-se continuar a monitorização durante a noite e a monitorização de 6 horas deve ser repetida após a segunda dose.

Devido ao risco de distúrbios graves do ritmo cardíaco ou bradicardia significativa, sionimod **não deve ser utilizado** em doentes com:

- história de bradicardia sintomática ou síncope recorrente,
- hipertensão não controlada, ou
- apneia de sono grave não tratada.

Nestes doentes, o tratamento com sionimod deve ser considerado apenas se os benefícios antecipados superarem os potenciais riscos, e deve procurar-se o aconselhamento de um cardiologista antes de iniciar o tratamento, para determinar a estratégia de monitorização mais adequada.

Um estudo QT completo não revelou qualquer efeito direto significativo no prolongamento QT e siponimod não está associado com um potencial arritmogénico relacionado com o prolongamento QT. O início do tratamento pode originar diminuição da frequência cardíaca e prolongamento indireto do intervalo QT durante a fase de titulação. Siponimod não foi estudado em doentes com prolongamento QT significativo ( $QTc > 500$  msec) ou que foram tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT. Se for considerado tratamento com siponimod em doentes com prolongamento QT significativo pré-existente ou que já estão a ser tratados com medicamentos com propriedades arritmogénicas que prolongam o intervalo QT, deve procurar-se o aconselhamento de um cardiologista antes de iniciar o tratamento, para determinar a estratégia de monitorização mais adequada durante o início do tratamento.

Siponimod não foi estudado em doentes com arritmias que requerem tratamento com medicamentos antiarrítmicos de classe Ia (por exemplo quinidina, procainamida) ou classe III (por exemplo amiodarona, sotalol). Os medicamentos antiarrítmicos de classe Ia e classe III foram associados com casos de *torsades de pointes* em doentes com bradicardia. Uma vez que o início do tratamento origina diminuição da frequência cardíaca, siponimod não deve ser utilizado concomitantemente com estes medicamentos durante o início do tratamento.

A experiência em doentes que recebem terapêutica concomitante com bloqueadores do canal de cálcio que diminuem a frequência cardíaca (tais como verapamilo ou diltiazem) ou outras substâncias que podem diminuir a frequência cardíaca (por exemplo ivabradina ou digoxina) é limitada uma vez que estes medicamentos não foram estudados em doentes a receber siponimod nos ensaios clínicos. O uso concomitante destas substâncias durante o início do tratamento pode estar associado com bradicardia grave e bloqueio cardíaco. Devido ao potencial efeito aditivo na frequência cardíaca, o tratamento com siponimod não deve, em geral, ser iniciado em doentes que são concomitantemente tratados com estas substâncias (ver secção 4.5). Nestes doentes, o tratamento com siponimod deve ser considerado apenas se os benefícios antecipados superarem os potenciais riscos.

Se for considerado tratamento concomitante com uma das substâncias acima durante o início do tratamento com siponimod, deve ser procurado aconselhamento de um cardiologista relativamente à troca para um medicamento que não diminua a frequência cardíaca ou monitorização adequada para o início do tratamento.

Os efeitos bradiarrítmicos são mais pronunciados quando siponimod é adicionado a terapêutica com bloqueadores beta. Nos doentes que recebem uma dose estável de bloqueador beta deve ser tida em conta a frequência cardíaca em repouso antes de introduzir o tratamento. Se a frequência cardíaca em repouso é  $> 50$  bpm sob um tratamento crónico com bloqueador beta, siponimod pode ser introduzido. Se a frequência cardíaca em repouso é  $\leq 50$  bpm, então o tratamento com bloqueador beta deve ser interrompido até o valor inicial de frequência cardíaca ser  $> 50$  bpm. O tratamento com siponimod pode então ser iniciado e o tratamento com bloqueador beta pode ser reiniciado após a dose de siponimod ter sido aumentada por titulação para a dose de manutenção alvo (ver secção 4.5).

#### Função hepática

Níveis recentes (i.e. nos últimos 6 meses) de transaminases e bilirrubina devem estar disponíveis antes do início do tratamento com siponimod.

No estudo clínico de fase III, foram observados níveis três vezes o limite superior normal (ULN) de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) em 5,6% dos doentes tratados com siponimod 2 mg em comparação com 1,5% dos doentes que receberam placebo (ver secção 4.8). Nos estudos clínicos o tratamento foi interrompido se a elevação excedesse um aumento de 3 vezes e o doente revelasse sintomas relacionados com a função hepática ou se a elevação excedesse um aumento de 5 vezes. No estudo clínico de fase III, 1% de todas as interrupções verificaram um destes critérios.

Devem ser verificadas as enzimas hepáticas nos doentes que desenvolvam sintomas sugestivos de disfunção hepática e siponimod deve ser interrompido se for confirmada lesão hepática significativa. O recomeço da terapêutica irá depender de ser ou não determinada outra causa de lesão hepática e dos benefícios para o doente de retomar a terapêutica versus os riscos de recorrência de disfunção hepática.

Ainda que não existam dados para estabelecer que doentes com doença do fígado pré-existente estão em maior risco de desenvolver valores elevados no teste da função hepática enquanto tomam siponimod, deve ter-se precaução em doentes com história de doença do fígado significativa.

#### Neoplasias cutâneas

Foram notificados carcinoma basocelular (CBC) e outras neoplasias cutâneas, incluindo carcinoma das células escamosas (CCE) e melanoma maligno, em doentes tratados com siponimod, especialmente em doentes com maior duração de tratamento (ver secção 4.8).

É recomendado exame da pele em todos os doentes no início do tratamento, e depois a cada 6 a 12 meses tendo em consideração a avaliação clínica. Devem ser mantidos os exames minuciosos da pele em tratamentos de longa duração. Os doentes devem ser aconselhados a notificar rapidamente qualquer suspeita de lesão da pele ao seu médico. Os doentes tratados com siponimod devem ser aconselhados contra a exposição solar sem proteção. Estes doentes não devem receber concomitantemente fototerapia com radiação UV-B ou fotoquimioterapia PUVA.

#### Sintomas/sinais neurológicos ou psiquiátricos inesperados

Foram notificados com outro modulador do receptor da esfingosina-1-fosfato (S1P) casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES). Tais eventos não foram notificados com siponimod durante o programa de desenvolvimento. No entanto, caso um doente em tratamento com siponimod desenvolva quaisquer sintomas/sinais neurológicos ou psiquiátricos inesperados (por exemplo défices cognitivos, alterações comportamentais, distúrbios visuais corticais ou quaisquer outros sintomas/sinais neurológicos corticais ou qualquer sintoma/sinal sugestivo de um aumento na pressão intracraniana) ou deterioração neurológica acelerada, deve ser marcada imediatamente uma completa avaliação física e neurológica e deve ser considerada uma ressonância magnética.

#### Tratamento prévio com terapêuticas imunossupressoras ou imunomoduladoras

Ao transferir doentes de outras terapêuticas modificadoras da doença, a semivida e modo de ação das outras terapêuticas devem ser tidas em conta para evitar um efeito imunitário aditivo enquanto ao mesmo tempo se minimiza o risco de reativação da doença. É recomendada uma contagem de linfócitos periféricos antes de iniciar siponimod para assegurar que os efeitos imunitários das terapêuticas prévias (i.e. citopenia) já foram resolvidos.

Devido às características e duração dos efeitos imunossupressores de alemtuzumab descritos na informação do medicamento, não é recomendado iniciar tratamento com siponimod após alemtuzumab.

Siponimod pode geralmente ser iniciado imediatamente após interrupção de interferão beta ou acetato de glatirâmero.

#### Efeitos na pressão arterial

Os doentes com hipertensão não controlada por medicamentos foram excluídos de participar nos estudos clínicos pelo que é indicado um cuidado especial caso doentes com hipertensão não controlada sejam tratados com siponimod.

A hipertensão foi mais frequentemente notificada em doentes em siponimod (12,6%) do que naqueles que receberam placebo (9,0%) no estudo clínico de fase III, em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva. O tratamento com siponimod resultou num aumento da pressão arterial sistólica e diastólica que se inicia pouco após o início do tratamento, alcançando o efeito máximo após aproximadamente 6 meses de tratamento (sistólica 3 mmHg, diastólica 1,2 mmHg) e permanece estável daí em diante. O efeito persistiu com tratamento continuado.

A pressão arterial deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento com siponimod.

#### Genótipo CYP2C9

Antes de iniciar o tratamento com siponimod, os doentes devem ser genotipados para o CYP2C9 para determinar o seu fenótipo de metabolização CYP2C9 (ver secção 4.2). Os doentes homozigóticos para o genótipo CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3: aproximadamente 0,3 a 0,4% da população) não devem ser tratados com siponimod. A utilização de siponimod nestes doentes resultou em níveis substancialmente elevados de siponimod no plasma. A dose de manutenção recomendada é 1 mg uma vez por dia em doentes com um genótipo CYP2C9\*2\*3 (1,4-1,7% da população) e em doentes com um genótipo \*1\*3 (9-12% da população) para evitar exposição aumentada a siponimod (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Mulheres com potencial para engravidar

Devido ao risco para o feto, siponimod é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes. Antes do início do tratamento, mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas deste risco para o feto, devem ter um teste de gravidez com resultado negativo e devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por pelo menos 10 dias após a interrupção do tratamento (ver secções 4.3 e 4.6).

#### Paragem da terapêutica com siponimod

Foi raramente notificada exacerbação grave da doença, incluindo *rebound* da doença, após interrupção de outro modulador do recetor S1P. A possibilidade de exacerbação grave da doença após parar o tratamento com siponimod deve ser tida em conta. Os doentes devem ser observados para sinais relevantes de possível exacerbação grave ou regresso de elevada atividade da doença após interrupção de siponimod e deve ser instituído tratamento adequado, conforme necessário.

Após a paragem da terapêutica com siponimod, o siponimod permanece no sangue durante até 10 dias. Iniciar outras terapêuticas durante este intervalo irá resultar em exposição concomitante a siponimod.

Após interrupção da terapêutica com siponimod no contexto de LMP, é recomendado monitorizar o doente para o desenvolvimento da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (LMP-SIRI) (ver secção acima “Leucoencefalopatia multifocal progressiva”).

Na grande maioria (90%) dos doentes com esclerose múltipla secundária progressiva, as contagens de linfócitos regressam ao intervalo normal dentro de 10 dias após parar a terapêutica. No entanto, os efeitos farmacodinâmicos residuais, tais como efeitos de diminuição da contagem de linfócitos periféricos, pode persistir durante até 3-4 semanas após a última dose. A utilização de imunossupressores dentro deste período pode levar a um efeito aditivo no sistema imunitário e assim deve ter-se precaução durante 3 a 4 semanas após a última dose.

## Interferência com testes hematológicos

Uma vez que siponimod reduz as contagens de linfócitos sanguíneos pela redistribuição em órgãos linfoides secundários, as contagens de linfócitos periféricos sanguíneos não podem ser utilizadas para avaliar o estado do subconjunto de linfócitos de um doente tratado com siponimod. Os testes de laboratório que envolvem a utilização de células mononucleares circulantes requerem volumes sanguíneos maiores devido à redução no número de linfócitos circulantes.

## Excipientes

Os comprimidos contêm lecitina de soja. Doentes que sejam hipersensíveis ao amendoim ou soja não devem tomar siponimod (ver secção 4.3).

Os comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras

Siponimod não foi estudado em combinação com terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras. Deve ter-se precaução na administração concomitante devido ao risco de efeitos aditivos imunitários durante tal terapêutica e nas semanas seguintes à paragem da administração de quaisquer destes medicamentos (ver secção 4.4).

Devido às características e duração dos efeitos imunossupressores de alemtuzumab descritos na informação do medicamento, não é recomendado iniciar tratamento com siponimod após alemtuzumab a não ser que os benefícios do tratamento claramente superem os riscos para o doente individual (ver secção 4.4).

### Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongam o intervalo QT, medicamentos que podem diminuir a frequência cardíaca

Durante o início do tratamento siponimod não deve ser utilizado concomitantemente em doentes a receber medicamentos antiarrítmicos de classe Ia (por exemplo quinidina, procainamida) ou classe III (por exemplo amiodarona, sotalol), medicamentos que prolongam o intervalo QT com conhecidas propriedades arritmogénicas, bloqueadores do canal de cálcio que diminuem a frequência cardíaca (tais como verapamilo ou diltiazem) ou outras substâncias que podem diminuir a frequência cardíaca (por exemplo ivabradina ou digoxina) por causa dos potenciais efeitos aditivos na frequência cardíaca (ver secção 4.4). Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante destas substâncias com siponimod. A utilização concomitante destas substâncias durante o início do tratamento pode estar associada a bradicardia grave e bloqueio cardíaco. Devido ao potencial efeito aditivo na frequência cardíaca, regra geral o tratamento com siponimod não deve ser iniciado em doentes que são concorrentemente tratados com estas substâncias (ver secção 4.4). Se for considerado o tratamento com siponimod, deve procurar-se o aconselhamento de um cardiologista relativamente à mudança para medicamentos que não diminuem a frequência cardíaca ou monitorização adequada durante o início do tratamento.

### Bloqueadores beta

Deve ter-se precaução quando siponimod é iniciado em doentes a receber bloqueadores beta devido ao efeito aditivo na diminuição da frequência cardíaca (ver secção 4.4). O tratamento com bloqueadores beta pode ser iniciado em doentes a receber doses estáveis de siponimod.

O efeito cronotrópico negativo da coadministração de siponimod e propranolol foi avaliado num estudo específico de farmacodinâmica/segurança. A adição de propranolol a siponimod no estado estacionário farmacocinético/farmacodinâmico teve efeitos cronotrópicos negativos menos pronunciados (menos do que o seu somatório) em comparação à adição de siponimod a propranolol no estado estacionário farmacocinético/farmacodinâmico (efeito aditivo na frequência cardíaca).

### Vacinação

A utilização de vacinas vivas atenuadas pode implicar risco de infecção e deve assim ser evitada durante o tratamento com siponimod e durante 4 semanas após o tratamento (ver secção 4.4).

Durante e até 4 semanas após o tratamento com siponimod a vacinação pode ser menos eficaz. Não se considera que a eficácia da vacinação esteja comprometida se o tratamento com siponimod for suspenso 1 semana antes da vacinação e até 4 semanas após a vacinação. Num estudo dedicado de Fase 1 em voluntários saudáveis, o tratamento concomitante com siponimod e vacinação para a gripe ou uma pausa mais curta no tratamento (de 10 dias antes até 14 dias após a vacinação) mostraram taxas de resposta inferiores (aproximadamente 15 a 30% inferiores) em comparação com placebo, enquanto a eficácia de uma vacinação PPV 23 não foi comprometida pelo tratamento concomitante com siponimod (ver secção 4.4).

### Potencial de outros medicamentos afetarem a farmacocinética de siponimod

O citocromo P450 (CYP2C9) é a enzima metabolizante principal para o siponimod, representando 79,5% do metabolismo em metabolizadores extensos com o genótipo CYP2C9\*1\*1. A eliminação residual de siponimod é atribuída a vários outros citocromos, cada um dos quais é responsável por uma fração menor de eliminação.

#### Inibidores da CYP2C9

O uso concomitante de siponimod e medicamentos que causam inibição moderada ou forte da CYP2C9 não é recomendado porque é previsto um aumento clinicamente relevante de exposição ao siponimod em 2 ou 4 vezes, respetivamente.

A coadministração diária de 200 mg de fluconazol (inibidor duplo moderado das CYP2C9/ CYP3A4) no estado estacionário e uma dose única de siponimod 4 mg em voluntários saudáveis com genótipo CYP2C9\*1\*1 conduziu ao aumento de 2 vezes na área sob a curva (AUC) de siponimod. De acordo com a avaliação do potencial de interação medicamentosa utilizando modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK), é previsto um aumento máximo de 2,2 vezes na AUC com qualquer tipo de inibidores moderados da CYP2C9, dependendo do genótipo da CYP2C9.

#### Indutores da CYP2C9 e CYP3A4

Siponimod pode ser combinado com a maioria dos tipos de indutores da CYP2C9 e CYP3A4. No entanto, devido a uma esperada redução na exposição de siponimod, a adequação e possível benefício do tratamento devem ser considerados quando siponimod é combinado:

- com duplos indutores fortes da CYP3A4/moderados da CYP2C9 (por exemplo rifampicina, carbamazepina) em todos os doentes, independentemente do genótipo. A coadministração de 2 mg de siponimod e 600 mg de rifampicina diminuiu a  $AUC_{tau,ss}$  e a  $C_{max,ss}$  de siponimod em 57% e 45%, respetivamente, em indivíduos CYP2C9\*1\*1.
- com indutores moderados da CYP3A4 (por exemplo efavirenz, modafinil) para doentes com um genótipo CYP2C9\*1\*3 ou \*2\*3. A redução mais pronunciada da exposição ao siponimod em 35% ( $AUC_{tau,ss}$ ) e 39% ( $C_{max,ss}$ ) é prevista após a coadministração de 1 mg de siponimod diária e 600 mg de efavirenz diária em doentes com genótipo CYP2C9\*1\*3, em comparação com os doentes com genótipo CYP2C9\*1\*1 recebendo a dose recomendada de 2 mg de siponimod sem medicação concomitante. Não estão disponíveis dados clínicos para siponimod combinado com indutores moderados da CYP3A4.

## Contraceptivos orais

A coadministração com siponimod não revelou efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética e farmacodinâmica do contraceptivo oral combinado de etinilestradiol e levonorgestrel. Assim a eficácia do contraceptivo oral investigado foi mantida sob o tratamento com siponimod.

Não foram realizados estudos de interação com contraceptivos orais contendo outros progestagénios, no entanto não é esperado um efeito de siponimod na eficácia de contraceptivos orais.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres

Siponimod é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes (ver secção 4.3). Por este motivo, antes do início do tratamento em mulheres com potencial para engravidar deve estar disponível um teste de gravidez com resultado negativo e deve ser dado aconselhamento relativo ao risco grave para o feto. Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos dez dias após a última dose de siponimod (ver secção 4.4).

Estão também incluídas medidas específicas no material educacional para o médico. Estas medidas devem ser implementadas antes de siponimod ser prescrito a doentes do sexo feminino e durante o tratamento.

Ao parar a terapêutica com siponimod para uma gravidez planeada, deve considerar-se o possível regresso da atividade da doença (ver secção 4.4).

### Gravidez

Os dados disponíveis sobre a utilização de siponimod em mulheres grávidas são inexistentes ou limitados. Estudos em animais demonstraram embriotoxicidade e fetotoxicidade induzida por siponimod em ratos e coelhos e teratogenicidade em ratos, incluindo mortes embriofetais e malformações esqueléticas ou viscerais a níveis de exposição comparáveis à exposição em humanos na dose diária de 2 mg (ver secção 5.3). Adicionalmente, a experiência clínica com outro modulador do recetor da esfingosina 1-fosfato indicou um risco de malformações congénitas graves 2 vezes superior quando administrado durante a gravidez em comparação com a taxa observada na população geral.

Consequentemente, siponimod é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Siponimod deve ser suspenso pelo menos 10 dias antes do dia planeado para a gravidez (ver secção 4.4). Se uma mulher engravidar durante o tratamento, o siponimod tem que ser interrompido. Deve ser dado aconselhamento médico relativamente ao risco de efeitos prejudiciais para o feto associados com o tratamento e devem ser realizados exames ecográficos.

### Amamentação

Desconhece-se se siponimod ou os seus principais metabolitos são excretados no leite humano. Siponimod e os seus metabolitos são excretados no leite de ratos. Siponimod não deve ser utilizado durante a amamentação.

### Fertilidade

O efeito de siponimod na fertilidade humana não foi avaliado. Siponimod não teve qualquer efeito nos órgãos reprodutivos masculinos em ratos e macacos nem nos parâmetros de fertilidade em ratos.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de siponimod sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, podem ocorrer ocasionalmente tonturas ao iniciar a terapêutica com siponimod. Assim, os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas durante o primeiro dia do início do tratamento com siponimod (ver secção 4.4).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Sumário do perfil de segurança

O perfil de segurança de siponimod foi baseado em dados do estudo clínico principal. As reações adversas mais comuns identificadas na fase principal do estudo A2304 foram cefaleia (15%) e hipertensão (12,6%). A informação relacionada com segurança da fase de extensão do estudo de longo prazo A2304 foi consistente com a observada na fase principal.

##### Lista tabelada de reações adversas

Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as mais frequentes primeiro. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\,000, < 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\,000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2    Lista tabular de reações adversas**

<b>Infeções e infestações</b>	
Frequentes	Herpes zoster
Raros	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Desconhecido	Meningite criptocócica
<b>Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)</b>	
Frequentes	Nevo melanocítico Carcinoma basocelular
Pouco frequentes	Carcinoma das células escamosas Melanoma maligno
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Frequentes	Linfopenia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Raros	Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI)
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequentes	Cefaleia
Frequentes	Tonturas Convulsão Tremor
<b>Afeções oculares</b>	
Frequentes	Edema macular
<b>Cardiopatias</b>	
Frequentes	Bradicardia Bloqueio auriculoventricular (primeiro e segundo grau)
<b>Vasculopatias</b>	
Muito frequentes	Hipertensão
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Náuseas Diarreia

<b>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Dor nas extremidades
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Edema periférico Astenia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes	Prova da função hepática aumentada
Frequentes	Prova funcional do aparelho respiratório diminuída

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### Infecções

No estudo clínico de fase III em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva, a taxa global de infecções foi comparável entre os doentes a receber siponimod e aqueles a quem foi dado placebo (49,0% versus 49,1%, respetivamente). No entanto, um aumento na taxa de infecções por herpes zoster foi notificado nos que receberam siponimod (2,5%) comparado com os que receberam placebo (0,7%).

Ocorreram casos de meningite ou meningoencefalite causados por vírus varicela zoster com siponimod em qualquer altura durante o tratamento. Também foram notificados casos de meningite criptocócica (MC) com siponimod (ver secção 4.4).

##### Edema macular

O edema macular foi mais frequentemente notificado em doentes a receber siponimod (1,8%) do que naqueles que a quem foi dado placebo (0,2%). Apesar da maioria dos casos ter ocorrido entre 3 a 4 meses após iniciar siponimod, foram também notificados casos em doentes tratados com siponimod durante mais de 6 meses (ver secção 4.4). Alguns doentes apresentaram visão turva ou acuidade visual diminuída, mas outros foram assintomáticos e diagnosticados em exames oftalmológicos de rotina. O edema macular melhorou geralmente ou resolveu-se espontaneamente após interrupção do tratamento. O risco de recorrência após reexposição não foi avaliado.

##### Bradíarritmia

O início do tratamento com siponimod origina diminuição transitória da frequência cardíaca e pode também ser associado com atrasos na condução auriculoventricular (ver secção 4.4). A bradicardia foi notificada em 6,2% dos doentes tratados com siponimod comparado com 3,1% em placebo e o bloqueio AV em 1,7% dos doentes tratados com siponimod comparado com 0,7% em placebo (ver secção 4.4).

A diminuição máxima na frequência cardíaca é verificada nas primeiras 6 horas pós-dose.

Uma diminuição transitória, dose dependente, na frequência cardíaca foi observada durante a fase de doseamento inicial e estabilizou em doses  $\geq 5$  mg. Foram detetados acontecimentos bradiarrítmicos (bloqueios AV e pausas sinusais) com uma incidência superior no tratamento com siponimod comparado com placebo.

A maioria dos bloqueios AV e pausas sinusais ocorreram acima da dose terapêutica de 2 mg, com incidência notavelmente superior em condições de não titulação comparado com condições de titulação de dose.

A diminuição na frequência cardíaca induzida por siponimod pode ser revertida por atropina ou isoprenalina.

### Testes da função hepática

Foi notificado o aumento das enzimas hepáticas (principalmente aumento da ALT) em doentes com esclerose múltipla tratados com siponimod. No estudo fase III em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva, foram observados mais frequentemente aumentos dos valores do teste da função hepática em doentes com siponimod (11,3%) do que naqueles em placebo (3,1%), principalmente devido a aumentos das transaminases hepáticas (ALT/AST) e GGT. A maioria dos aumentos ocorreu nos 6 meses após iniciar ao tratamento. Os níveis de ALT retomaram ao normal em aproximadamente 1 mês após interrupção de siponimod (ver secção 4.4).

### Pressão arterial

No estudo clínico de fase III em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva, a hipertensão foi mais frequentemente notificada em doentes com siponimod (12,6%) do que naqueles a quem foi dado placebo (9,0%). O tratamento com siponimod resultou num aumento da pressão arterial sistólica e diastólica que se inicia pouco após o início do tratamento, alcançando um efeito máximo após aproximadamente 6 meses de tratamento (sistólica 3 mmHg, diastólica 1,2 mmHg) e permanecendo estável daí em diante. O efeito persistiu com tratamento continuado.

### Convulsões

Foram notificadas convulsões em 1,7% dos doentes tratados com siponimod comparado com 0,4% em placebo no estudo clínico de fase III em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva.

### Efeitos respiratórios

Foram observadas pequenas reduções nos valores de volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) e na capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DCO) com tratamento com siponimod. Nos meses 3 e 6 de tratamento no estudo clínico de fase III em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva, as alterações médias no FEV<sub>1</sub> desde os valores iniciais no grupo de siponimod foram -0,1 L a cada momento temporal, sem qualquer alteração no grupo placebo. Estas observações foram ligeiramente maiores (aproximadamente 0,15 L de alteração média no FEV<sub>1</sub> desde os valores iniciais) em doentes tratados com siponimod com afecções respiratórias tais como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou asma. No tratamento crónico, esta redução não se traduziu em eventos adversos clinicamente relevantes e não foi associada a um aumento na notificação de tosse ou dispneia (ver secção 5.1).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Em voluntários saudáveis, a dose única máxima tolerada foi determinada em 25 mg com base na ocorrência de bradicardia sintomática após doses únicas de 75 mg. Alguns indivíduos receberam doses não intencionais diárias de até 200 mg durante 3 a 4 dias e apresentaram elevações assintomáticas transitórias ligeiras a moderadas nas provas da função hepática.

Um doente (com uma história de depressão) que tomou 84 mg de siponimod apresentou um ligeiro aumento nas transaminases hepáticas.

Se a sobredosagem constitui a primeira exposição a siponimod ou ocorre durante a fase de titulação de siponimod é importante observar para sinais e sintomas de bradicardia, o que pode incluir monitorização durante a noite. Medições regulares da pulsação e pressão arterial são necessárias e devem ser realizados eletrocardiogramas (ver secção 4.2 e 4.4).

Não está disponível um antídoto específico para o siponimod. Nem a diálise nem a plasmaferese resultariam numa remoção significativa de siponimod do organismo.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, modulador do recetor da esfingosina-1-fosfato (S1P), código ATC: L04AE03

#### Mecanismo de ação

Siponimod é um modulador do recetor da esfingosina-1-fosfato (S1P). Siponimod liga-se seletivamente a dois de cinco receptores acoplados à proteína G (GPCRs) para a S1P, nomeadamente o S1P1 e S1P5. Por atuar como um antagonista funcional no receptor S1P1 em linfócitos, siponimod previne a sua saída dos nódulos linfáticos. Isto reduz a recirculação de células T para o sistema nervoso central (SNC) para limitar inflamação central.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Redução dos linfócitos sanguíneos periféricos*

Siponimod induz uma redução dose dependente na contagem de linfócitos sanguíneos periféricos dentro de 6 horas da primeira dose, devido ao sequestro reversível dos linfócitos nos tecidos linfoides.

Com o doseamento diário continuado, a contagem de linfócitos continua a diminuir, alcançando uma contagem de linfócitos mediana inferior (90% IC) de aproximadamente 0,560 (0,271-1,08) células/nl num doente com esclerose múltipla secundária progressiva CYP2C9\*1\*1 ou \*1\*2 típico, não Japonês, correspondendo a 20-30% dos valores iniciais. As baixas contagens de linfócitos são mantidas com o doseamento diário.

Na vasta maioria (90%) dos doentes com esclerose múltipla secundária progressiva, as contagens de linfócitos regressam ao intervalo normal dentro de 10 dias após parar a terapêutica. Após parar o tratamento com siponimod os efeitos de diminuição residual na contagem de linfócitos periféricos podem persistir durante até 3-4 semanas após a última dose.

##### *Frequência e ritmo cardíaco*

No início do tratamento siponimod causa redução transitória na frequência cardíaca e condução auriculoventricular (ver secções 4.4 e 4.8), o que está mecanisticamente relacionado com a ativação dos canais de potássio retificadores em direção ao interior acoplados à proteína G (GIRK) através de estimulação do receptor S1P1 que conduz a hiperpolarização celular e reduzida excitabilidade. Devido ao seu antagonismo funcional nos receptores S1P1, a titulação inicial de siponimod dessensibiliza sucessivamente os canais GIRK até ser atingida a dose de manutenção.

##### *Potencial para prolongar o intervalo QT*

Os efeitos de doses terapêuticas (2 mg) e supraterapêuticas (10 mg) de siponimod na repolarização cardíaca foram investigados num estudo QT completo. Os resultados não sugeriram um potencial arritmogénico relacionado com prolongamento QT com siponimod. Siponimod aumentou o QTcF médio ajustado aos valores iniciais e corrigido por placebo ( $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ) em mais de 5 ms, com um efeito médio máximo de 7,8 ms (2 mg) e 7,2 ms (10 mg), respetivamente, a 3 h pós-dose. O limite superior do lado único com 95% IC para o  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  em todos os pontos permaneceu abaixo de 10 ms. A análise categórica não revelou quaisquer valores QTc emergentes do tratamento acima de 480 ms, quaisquer aumentos QTc desde os valores iniciais de mais de 60 ms e nenhum valor corrigido ou não corrigido QT/QTc excedeu 500 ms.

### Função pulmonar

O tratamento com doses únicas ou múltiplas de siponimod durante 28 dias não está associado com aumentos clinicamente relevantes na resistência das vias aéreas conforme medido por volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) e fluxo expiratório forçado (FEF) durante expiração de 25 a 75% da capacidade vital forçada (FEF<sub>25-75%</sub>). Uma ligeira tendência de FEV<sub>1</sub> reduzido foi detetado em doses únicas não terapêuticas (>10 mg). Doses múltiplas de siponimod foram associadas a alterações ligeiras a moderadas na FEV<sub>1</sub> e FEF<sub>25-75%</sub> que não foram dependentes da dose e hora do dia e não foram associadas com quaisquer sinais clínicos de resistência das vias aéreas.

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de siponimod foi investigada num estudo de fase III que avaliou doses diárias únicas de 2 mg em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva.

#### Estudo A2304 (EXPAND) em esclerose múltipla secundária progressiva

A fase principal do estudo A2304 foi um estudo fase III aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, conduzido por evento e seguimento, em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva que tinham evidência de progressão documentada nos 2 anos prévios na ausência ou independentemente de surtos, sem evidência de surto nos 3 meses prévios à inclusão no estudo e com um valor de Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) de 3,0 to 6,5 na inclusão no estudo. O valor mediano de EDSS inicial foi de 6,0. Não foram incluídos doentes com mais de 61 anos de idade. No que respeita à atividade da doença, as manifestações características de atividade inflamatória na esclerose múltipla secundária progressiva podem ser surtos ou imagiológicas (i.e. lesões T1 realçadas por Gd ou lesões T2 ativas [novas ou aumentadas]).

Os doentes foram aleatorizados 2:1 para receber ou siponimod 2 mg uma vez por dia ou placebo. Foram realizadas avaliações clínicas no rastreio inicial (*screening*) e a cada 3 meses e na ocorrência de surto. Foram realizadas avaliações por ressonância magnética no rastreio inicial (*screening*) e a cada 12 meses.

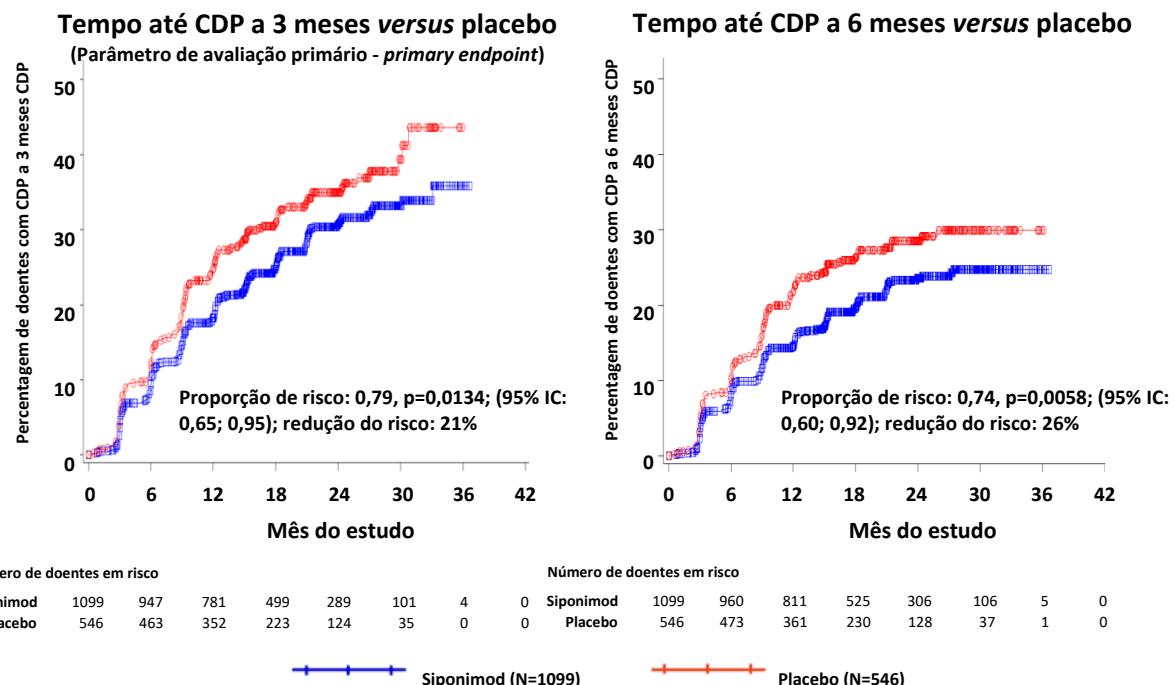
O parâmetro de avaliação primário (*primary endpoint*) do estudo foi o tempo até 3 meses de progressão confirmada da incapacidade (CDP) determinado como o aumento em pelo menos 1 ponto desde os valores iniciais na EDSS (aumento em 0,5 pontos para doentes com valores iniciais de EDSS de 5,5 ou mais) sustentado durante 3 meses. Os parâmetros de avaliação secundários chave (*key secondary endpoints*) foram o tempo até 3 meses de agravamento confirmado de pelo menos 20% desde os valores iniciais no teste cronometrado da marcha de 25 pés (T25W) e a alteração, desde os valores iniciais, no volume das lesões T2. Os parâmetros de avaliação secundários adicionais incluíram o tempo até 6 meses de progressão confirmada da incapacidade, alteração percentual do volume cerebral e medições de atividade inflamatória da doença (taxa anualizada de surtos, lesões na ressonância magnética). A alteração na velocidade do processo cognitivo no resultado do Teste de Modalidade de Digitação de Símbolos (*Symbol Digit Modality Test*) foi um parâmetro de avaliação exploratório.

A duração do estudo foi variável para doentes individuais (a duração mediana do estudo foi de 21 meses, intervalo: 1 dia até 37 meses).

O estudo envolveu a aleatorização de 1651 doentes ou em siponimod 2 mg (N=1105) ou placebo (N=546); 82% dos doentes tratados com siponimod e 78% dos doentes tratados com placebo completaram o estudo. A idade mediana foi de 49 anos, a duração mediana da doença foi 16 anos e o valor mediano de EDSS foi 6,0 nos valores iniciais. 64% dos doentes não tiveram surtos nos 2 anos antes da entrada no estudo e 76% não tiveram lesões realçadas por gadolínio (Gd) na sua ressonância magnética inicial. 78% dos doentes tinham previamente utilizado uma terapêutica para a sua esclerose múltipla.

O tempo até apresentação de CDP a 3 meses e a 6 meses foi significativamente atrasado para siponimod, com redução do risco de progressão confirmada da incapacidade a 3 meses em 21% comparado com placebo (proporção de risco - *hazard ratio* [HR] 0,79, p=0,0134) e redução no risco de progressão confirmada da incapacidade a 6 meses em 26% comparado com placebo (HR 0,74, p=0,0058).

**Figura 1** Doentes com CDP a 3 e 6 meses com base em curvas EDSS-Kaplan-Meier (análise do conjunto total, estudo A2304)]



**Tabela 3 Resultados clínicos e da ressonância magnética do estudo A2304**

Parâmetros de avaliação	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1099)	Placebo (n=546)
<b>Parâmetros de avaliação clínicos</b>		
<b>Parâmetro de avaliação primário de eficácia:</b> Proporção de doentes com progressão confirmada da incapacidade a 3 meses ( <i>primary endpoint</i> )	26,3%	31,7%
Redução do risco <sup>1</sup>	21% [(p=0,0134)] <sup>6</sup>	
Proporção de doentes com aumento confirmado a 3 meses de 20% no teste cronometrado da marcha de 25 pés	39,7%	41,4%
Redução do risco <sup>1</sup>	6% [(p=0,4398)] <sup>6</sup>	
Proporção de doentes com progressão confirmada da incapacidade a 6 meses	19,9%	25,5%
Redução do risco <sup>1</sup>	26% [(p=0,0058)] <sup>6</sup>	
Taxa anualizada de surtos (TAS)	0,071	0,152
Redução da taxa <sup>2</sup>	55% [(p<0,0001)] <sup>6</sup>	
<b>Parâmetros de avaliação da ressonância magnética</b>		
Alteração desde os valores iniciais no volume de lesões T2 (mm <sup>3</sup> ) <sup>3</sup>	+184 mm <sup>3</sup>	+879 mm <sup>3</sup>
Diferença na alteração do volume de lesões T2	-695 mm <sup>3</sup> (p<0,0001) <sup>7</sup>	
Percentagem de alteração no volume cerebral em relação aos valores iniciais (95% IC) <sup>3</sup>	-0,497%	-0,649%
Diferença na alteração do volume cerebral em percentagem	0,152% [(p=0,0002)] <sup>6</sup>	
Número médio cumulativo de lesões T1 realçadas por Gd consideradas (95% IC) <sup>4</sup>	0,081	0,596
Taxa de redução	86% [(p<0,0001)] <sup>6</sup>	
Proporção de doentes com agravamento de 4 pontos no Teste de Modalidade de Digitação de Símbolos ( <i>Symbol Digit Modality Test</i> ) <sup>5</sup>	16,0%	20,9%
Redução do risco <sup>1</sup>	25% [(p=0,0163)] <sup>6</sup>	

<sup>1</sup> Do modelo de Cox para o tempo até progressão

<sup>2</sup> De um modelo de eventos recorrentes

<sup>3</sup> Média ao mês 12 e mês 24

<sup>4</sup> Até ao mês 24

<sup>5</sup> Confirmado aos 6 meses

<sup>6</sup> [Valor p nominal para parâmetros de avaliação não incluídos na análise hierárquica e não ajustado para multiplicidade]

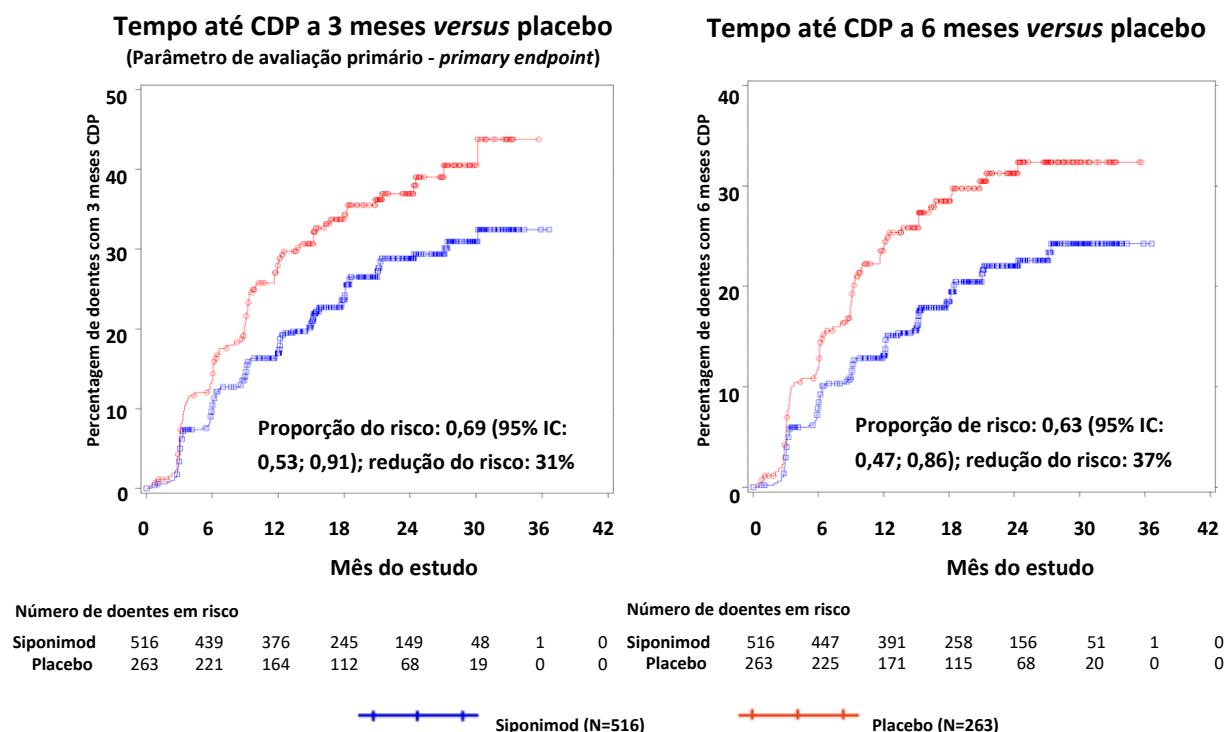
<sup>7</sup> Valor p não confirmatório; procedimento de análise hierárquica terminado antes de ser atingido o parâmetro de avaliação

Os resultados do estudo mostraram uma redução do risco no tempo até progressão confirmada da incapacidade variável, mas consistente até ao mês 3 e 6 com siponimod comparado com placebo em subgrupos definidos com base no sexo, idade, atividade de surtos pré-estudo, atividade da doença nos valores iniciais da ressonância magnética, duração da doença e níveis de incapacidade nos valores iniciais.

No subgrupo de doentes (n=779) com doença ativa (definida como doentes com surtos nos 2 anos anteriores ao estudo e/ou presença de lesões T1 realçadas por Gd na *baseline*) as características basais foram semelhantes às da população global. A mediana da idade foram 47 anos, a duração mediana da doença foi de 15 anos e o valor mediano de EDSS inicial foi 6,0.

O tempo até apresentação de CDP a 3 meses e 6 meses foi significativamente atrasado nos doentes com doença ativa tratados com siponimod, em 31% em comparação com placebo (proporção de risco - hazard ratio [HR] 0,69; 95% IC: 0,53; 0,91) e em 37% em comparação com placebo (HR 0,63; 95% IC: 0,47; 0,86), respetivamente. A TAS (surtos confirmados) foi reduzida em 46% (rácio de TAS 0,54; 95% IC: 0,39; 0,77) em comparação com placebo. A taxa de redução relativa do número cumulativo de lesões T1 realçadas por Gd avaliadas durante 24 meses foi de 85% (taxa de rácio 0,155; 95% IC: 0,104; 0,231) em comparação com placebo. As diferenças na alteração do volume das lesões T2 e na percentagem de alteração do volume cerebral (média ao longo dos meses 12 e 24) em comparação com placebo foram -1163 mm<sup>3</sup> (95% IC: -1484, -843 mm<sup>3</sup>) e 0,141% (95% IC: 0,020; 0,261%), respetivamente.

**Figura 2 Doentes com CDP a 3 e 6 meses com base em curvas EDSS-Kaplan-Meier – Subgrupo com EMSP ativa (análise do conjunto total, estudo A2304)**



No subgrupo de doentes (n=827) sem sinais e sintomas de atividade da doença (definida como doentes sem surtos nos 2 anos anteriores ao estudo e sem presença de lesões T1 realçadas por Gd na *baseline*), os efeitos na CDP a 3 meses e 6 meses foram pequenos (as reduções de risco foram 7% e 13%, respetivamente).

Uma análise *post-hoc* do estudo A2304 (EXPAND) mostrou que siponimod atrasou a progressão até ao EDSS  $\geq 7,0$  (sustentada até ao final do estudo, i.e. tempo até à cadeira de rodas), resultando numa redução do risco de 38% (proporção de risco - hazard ratio [HR] de modelo Cox 0,62; 95% IC: 0,41; 0,92). A estimativa Kaplan-Meier da percentagem de doentes que progrediram para o EDSS  $\geq 7,0$  ao mês 24 foi 6,97% no grupo de siponimod e 8,72% no grupo placebo. No subgrupo de doentes com esclerose múltipla secundária progressiva, a redução do risco foi 51% (proporção de risco - hazard ratio [HR] 0,49; 95% IC: 0,27; 0,90) e as estimativas Kaplan-Meier ao mês 24 foram 6,51% no grupo siponimod e 8,69% no grupo placebo. Uma vez que estes resultados foram de natureza exploratória, devem ser interpretados com precaução.

A fase principal (FP) do estudo A2304 foi seguida de uma fase de extensão (FE) aberta de braço de tratamento único. O objetivo da FE foi de natureza exploratória e iniciado para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo de siponimod durante até 7 anos de tratamento adicional. Do número total de doentes aleatorizados, 68% (n=1120) iniciaram e 29% (n=485) completaram a FE do estudo A2304. A estimativa Kaplan-Meier da percentagem de doentes com CDP a 6 meses ao mês 108 foi 64,7% no grupo de siponimod contínuo e 68,4% no grupo de doentes que mudaram de placebo para siponimod após a FP. Em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva ativa, a estimativa Kaplan-Meier da percentagem de doentes com CDP a 6 meses ao mês 108 foi 62,9% no grupo de siponimod contínuo e 68,1% no grupo de doentes que mudaram de placebo para siponimod após a FP.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com siponimod em um ou mais subgrupos da população pediátrica em tratamento de esclerose múltipla (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

O tempo ( $T_{max}$ ) para alcançar concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) após administrações orais múltiplas é de cerca de 4 horas (intervalo: 2 a 12 horas). A absorção de siponimod é extensa ( $\geq 70\%$ , com base na quantidade de radioatividade excretada na urina e na quantidade de metabolitos nas fezes extrapoladas até ao infinito). A biodisponibilidade oral absoluta de siponimod é aproximadamente 84%. Para siponimod 2 mg dado uma vez por dia durante 10 dias, foi observada uma  $C_{max}$  média de 30,4 ng/ml e  $AUC_{tau}$  média de 558 h\*ng/ml no dia 10. O estado estacionário foi alcançado após aproximadamente 6 dias de múltiplas administrações diárias de siponimod.

Apesar de um atraso no  $T_{max}$  até 8 horas após a primeira dose, a ingestão de alimentos não teve qualquer efeito na exposição sistémica de siponimod ( $C_{max}$  e  $AUC$ ), assim siponimod pode ser tomado sem ter em conta as refeições (ver secção 4.2).

#### Distribuição

Siponimod é distribuído aos tecidos do organismo com um volume médio de distribuição moderado de 124 litros. Em humanos a fração de siponimod encontrada no plasma é de 68%. Siponimod atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. A ligação às proteínas por siponimod é >99,9% em indivíduos saudáveis e em doentes com compromisso renal e hepático.

#### Biotransformação

Siponimod é extensamente metabolizado, principalmente pela CYP2C9 polimórfica (79,5% para o metabolizador extenso CYP2C9\*1\*1) e a sua contribuição geral para a eliminação de siponimod depende do seu genótipo e atividade enzimática. A eliminação residual de siponimod é atribuída a vários outros citocromos, incluindo a CYP3A4 (6,4%), que são considerados de menor relevância em todos os genótipos da CYP2C9.

Não é esperado que a atividade farmacológica dos principais metabolitos M3 e M17 contribua para o efeito clínico e a segurança de siponimod em humanos.

Investigações *in vitro* indicaram que siponimod e os seus principais metabolitos sistémicos M3 e M17 não mostram nenhum potencial interação fármaco-fármaco clinicamente relevante em doses terapêuticas de 2 mg uma vez por dia para todas as enzimas CYP e transportadores investigados, e não necessitam de investigação clínica.

## Eliminação

Uma aparente depuração sistémica (CL/F) de 3,11 l/h foi estimada em doentes com esclerose múltipla. A semivida de eliminação aparente de siponimod é aproximadamente 30 horas.

Siponimod é eliminado da circulação sistémica principalmente devido ao metabolismo e subsequente excreção biliar/fecal. Não foi detetado siponimod não alterado na urina.

## Interação medicamento-medicamento (DDI)

O impacto de inibidores moderados da CYP2C9 na exposição ao siponimod foi observada e prevista de ser até 2 vezes para a AUC e de 1,6 vezes para a  $C_{max}$  em todos os genótipos da CYP2C9 na dose de manutenção. As previsões de interações medicamento-medicamento (DDI) para inibidores fortes da CYP2C9 resultaram num aumento da exposição aproximadamente de 4 vezes em comparação com o genótipo CYP2C9\*1\*1. O uso concomitante de inibidores moderados ou fortes da CYP2C9 não é recomendado (ver secção 4.5).

A coadministração de claritromicina (inibidor forte da CYP3A4) 500 mg por dia em estado de equilíbrio e de uma dose única de siponimod 0,25 mg em voluntários saudáveis com o genótipo CYP2C9\*1\*3 resultou num aumento de 1,09 vezes da AUC de siponimod que não foi clinicamente relevante.

## Linearidade

A concentração de siponimod aumenta de uma forma dose proporcional aparente após doses múltiplas diárias de siponimod 0,3 mg a 20 mg.

As concentrações plasmáticas no estado estacionário são alcançadas após aproximadamente 6 dias de doseamento diário e os níveis no estado estacionário são aproximadamente 2 a 3 vezes superiores do que após a dose inicial. Um regime de aumento da titulação é utilizado para alcançar a dose clinicamente terapêutica de 2 mg de siponimod após 6 dias e 4 dias adicionais de doseamento são necessários para alcançar concentrações plasmáticas no estado estacionário.

## Características em grupos específicos ou populações especiais

### Genótipo CYP2C9

O genótipo CYP2C9 influencia a depuração sistémica de siponimod. A análise farmacocinética de duas populações indicou que indivíduos CYP2C9\*1\*1 e \*1\*2 se comportam como metabolizadores extensos, indivíduos \*2\*2 e \*1\*3 como metabolizadores intermédios e indivíduos \*2\*3 e \*3\*3 como metabolizadores lentos. Em comparação com indivíduos CYP2C9\*1\*1, os indivíduos com os genótipos CYP2C9\*2\*2, \*1\*3, \*2\*3 e \*3\*3 têm 20%, 35-38%, 45-48% e 74% menores valores de depuração sistémica, respetivamente. A exposição a siponimod é assim aproximadamente 25%, 61%, 91% e 284% superior em indivíduos CYP2C9\*2\*2, \*1\*3, \*2\*3 e \*3\*3, respetivamente, em comparação com indivíduos \*1\*1 (ver Tabela 4) (ver secções 4.2 e 4.4).

Existem outros polimorfismos, menos frequentes, que ocorrem para a CYP2C9. A farmacocinética de siponimod não foi avaliada em tais indivíduos. Alguns polimorfismos tais como \*5, \*6, \*8 e \*11 estão associados com a diminuição ou perda da função enzimática. Estima-se que os alelos CYP2C9 \*5, \*6, \*8 e \*11 tenham uma frequência combinada de aproximadamente 10% em populações de descendência Africana, 2% em Latinos/Hispânicos e <0,4% em Caucasianos e Asiáticos.

**Tabela 4 Efeito do genótipo CYP2C9 na depuração sistémica (CL/F) e exposição sistémica de siponimod**

Genótipo CYP2C9	Frequência em Caucasianos	CL/F estimada (L/h)	% de CL/F CYP2C9*1*1	% de aumento de exposição versus CYP2C9*1*1
Metabolizadores extensos				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Metabolizadores intermédios				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Metabolizadores lentos				
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

#### Idosos

Os resultados da farmacocinética de populações sugere que um ajuste de dose não é necessário em doentes idosos (65 anos de idade e mais). Não foram incluídos doentes com mais de 61 anos de idade nos estudos clínicos. Siponimod deve ser utilizado com precaução nos idosos (ver secção 4.2).

#### Sexo

Os resultados da população farmacocinética sugerem que não é necessário ajuste de dose baseado no sexo.

#### Raça/Etnia

Os parâmetros de farmacocinética de dose única não foram diferentes entre indivíduos saudáveis Japoneses e Caucasianos, o que indica a ausência de sensibilidade étnica na farmacocinética de siponimod.

#### Compromisso renal

Não são necessários ajustes na dose de siponimod em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. A semivida média e  $C_{max}$  (total e livre) foram comparáveis entre indivíduos com compromisso renal grave e indivíduos saudáveis. As AUC total e livre foram apenas ligeiramente aumentadas (por 23 a 33%) em comparação com indivíduos saudáveis. Os efeitos da doença renal terminal ou da hemodiálise na farmacocinética de siponimod não foram estudados. Devido à elevada ligação de siponimod às proteínas plasmáticas (>99,9%), não é esperado que a hemodiálise altere a concentração total e livre de siponimod e não é antecipada a necessidade de ajustes de dose com base nestas considerações.

#### Compromisso hepático

Siponomod não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Não são necessários ajustes de dose para siponimod em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A AUC farmacocinética livre de siponimod é 15% e 50% superior em indivíduos com compromisso hepático moderado e grave, respetivamente, em comparação com indivíduos saudáveis para a dose única estudada de 0,25 mg. A semivida média de siponimod não foi alterada em doentes com compromisso hepático.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos, ratos e macacos, siponimod afetou marcadamente o sistema linfático (linfopenia, atrofia linfoide e resposta dos anticorpos reduzida), o que é consistente com a sua atividade farmacológica primária nos receptores S1P1 (ver secção 5.1).

As toxicidades dose-limitantes em espécies animais foram nefrotoxicidade em ratinhos, desenvolvimento do peso corporal em ratos e efeitos adversos do SNC e gastrointestinais em macacos. Os principais órgãos alvo de toxicidade em roedores incluíram o pulmão, fígado, tiroide, rins e útero/vagina. Em macacos, foram adicionalmente observados efeitos no músculo e pele. Tais toxicidades desenvolveram-se a níveis de exposição sistémica mais de 30 vezes superior do que a exposição humana baseada na AUC na dose de manutenção de 2 mg/dia.

Siponimod não exerceu nenhum potencial fototóxico ou de dependência e não foi genotóxico *in vitro* e *in vivo*.

#### Carcinogenicidade

Em investigações à carcinogenicidade, siponimod induziu linfoma, hemangioma, hemangiossarcoma em ratinhos, enquanto que foram identificados adenoma e carcinoma folicular da glândula tiroide em ratos machos. Estes indícios tumorais foram ou considerados como específicos do rato ou atribuíveis a adaptações metabólicas do fígado na espécie particularmente sensível de rato e têm relevância questionável nos humanos.

#### Fertilidade e toxicidade reprodutiva

Siponimod não afetou a fertilidade masculina e feminina em ratos até à mais alta dose testada, representando uma margem de segurança de aproximadamente 19 vezes com base na exposição sistémica em humanos (AUC) em doses diárias de 2 mg.

O recetor afetado pelo siponimod (recetor da esfingosina-1-fosfato) é conhecido por estar envolvido na formação vascular durante a embriogênese.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal conduzidos em ratos e coelhos, siponimod induziu efeitos embriotóxicos na ausência de toxicidade materna. Em ambas as espécies, a mortalidade pré-natal foi aumentada. Enquanto em ratos foi notado um número superior de fetos com malformações externas, esqueléticas e viscerais (por exemplo, fenda palatina e clavículas deformadas, cardiomegália e edema), em fetos de coelhos foram observadas predominantemente alterações esqueléticas e viscerais.

No estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal realizado em ratos, existiu um número aumentado crias mortas (nados-mortos ou que foram encontrados mortos antes do dia 4 pós-natal) e com malformações (crias macho com malformações urogenitais e/ou distância anogenital diminuída; crias de ambos os sexos com edema, crânio inchado e mole, ou membros posteriores flexionados).

Os níveis de exposição (AUC) nas respetivas NOAELs para desenvolvimento embriofetal (ratos e coelhos) e pré/pós-natal (ratos) foram abaixo da exposição sistémica (AUC) numa dose diária de 2 mg e consequentemente não existe margem de segurança.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Mayzent 0,25 mg comprimidos revestidos por película

##### Núcleo do comprimido

Lactose monoidratada  
Celulose microcristalina  
Crosovidona  
Dibehenato de glicerol  
Sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Talco  
Lecitina de soja  
Goma xantana

Mayzent 1 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Lactose monoidratada  
Celulose microcristalina  
Crosovidona  
Dibehenato de glicerol  
Sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Talco  
Lecitina de soja  
Goma xantana

Mayzent 2 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Lactose monoidratada  
Celulose microcristalina  
Crosovidona  
Dibehenato de glicerol  
Sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Talco  
Lecitina de soja  
Goma xantana

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

2 anos

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

##### Mayzent 0,25 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem de titulação de 12 comprimidos revestidos por película em blisters de PA/alu/PVC/alu em carteira.

Embalagens de 84 ou 120 comprimidos revestidos por película em blisters de PA/alu/PVC/alu.

##### Mayzent 1 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 28 ou 98 comprimidos revestidos por película em blisters de PA/alu/PVC/alu.

##### Mayzent 2 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens de 14, 28 ou 98 comprimidos revestidos por película em blisters PA/alu/PVC/alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

##### Mayzent 0,25 mg comprimidos revestidos por película

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

##### Mayzent 1 mg comprimidos revestidos por película

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

##### Mayzent 2 mg comprimidos revestidos por película

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 13 de janeiro de 2020  
Data da última renovação: 19 de setembro de 2024

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberga  
Alemanha

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberga  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Mayzent em cada Estado-Membro o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve acordar acerca do conteúdo e formato do programa educacional, incluindo vias de comunicação e modalidades de distribuição, e quaisquer outros aspectos do programa, com a Autoridade Nacional Competente (ANC).

O TAIM deverá assegurar que em cada Estado-Membro (EM) onde Mayzent está comercializado, todos os médicos que pretendem prescrever Mayzent recebem um Conjunto Educacional Médico atualizado contendo:

- Resumo das Características do Medicamento;
- Lista de Verificação do Médico para ter em consideração antes de prescrever Mayzent;
- Guia do Doente/Cuidador para ser facultado a todos os doentes;
- Cartão de Alerta da Gravidez para mulheres com potencial para engravidar.

### **Lista de Verificação do Médico**

A Lista de Verificação do Médico deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Potenciais implicações de segurança a longo prazo em metabolizadores lentos CYP2C9:
  - Realizar genotipagem para CYP2C9 antes do início do tratamento para determinar a dose de manutenção de sionimod. O teste requer uma amostra de ADN obtida através do sangue ou saliva (zaragatoa bucal). O teste identifica dois alelos variantes para CYP2C9: CYP2C9\*2 (rs1799853, c.430C>T) e CYP2C9\*3 (rs1057910, c.1075A>C). Ambos são polimorfismos de um único nucleótido. Esta genotipagem pode ser feita utilizando método de sequenciamento de Sanger ou métodos de ensaio baseados em PCR. Para mais clarificações, por favor contactar o seu laboratório local.
  - Não prescrever sionimod em doentes homozigóticos para CYP2C9\*3\*3.
  - Ajustar a dose de manutenção para 1 mg em doentes com genótipos CYP2C9\*2\*3 ou \*1\*3.
- Bradíarritmia (incluindo defeitos na condução) durante o início do tratamento:
  - Iniciar o tratamento com uma embalagem de titulação com duração para 5 dias. Iniciar o tratamento com 0,25 mg no dia 1, é titulado para a dose de manutenção de 2 mg ou 1 mg no dia 6 com base no fenótipo de metabolização CYP2C9.
  - Se for esquecida uma dose de titulação num dia durante os primeiros 6 dias de tratamento, o tratamento tem de ser reiniciado com uma nova embalagem de titulação.
  - Se a dose de manutenção for interrompida por 4 ou mais doses diárias consecutivas, o tratamento deve ser reiniciado com uma nova embalagem de titulação.
  - Requisitos de monitorização no início do tratamento:
    - Antes do início do tratamento:
      - Realizar medição dos sinais vitais e eletrocardiograma inicial antes da primeira dose de sionimod em doentes com bradicardia sinusal (frequência cardíaca [FC] <55 bpm), história de bloqueio AV de primeiro ou segundo grau [Mobitz tipo I], ou uma história de enfarte agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca (doentes com classe I e II da NYHA).
    - Até 6 horas após a primeira dose:
      - Observar doentes com bradicardia sinusal (frequência cardíaca <55 bpm) ou história de bloqueio AV de primeiro ou segundo grau [Mobitz tipo I] ou uma história de enfarte agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca (doentes com classe I e II da NYHA) durante um período de 6 horas após a primeira dose de sionimod para sinais e sintomas de bradicardia e obter um ECG no final do período de monitorização de 6 horas.
      - Se necessário, a diminuição da frequência cardíaca induzida pelo sionimod pode ser revertida por doses parentéricas de atropina ou isoprenalina.

*Observação prolongada (>6 horas após a primeira dose):*

- Se, no momento temporal de 6 horas, a frequência cardíaca no estiver no seu ponto mais baixo após a primeira dose, prolongar a monitorização da primeira dose durante pelo menos 2 horas e até a frequência cardíaca voltar a aumentar.
- Prolongar a monitorização da frequência cardíaca pelo menos durante a noite num local com supervisão médica e até à resolução dos indícios em doentes que requerem intervenção farmacológica durante a monitorização no início/reinício do tratamento. Repetir a monitorização da primeira dose após a segunda dose de sionimod.
- Deve ser iniciada gestão adequada e observação continuada até os sintomas/indícios terem sido resolvidos, se os seguintes acontecimento forem observados:
  - a. Aparecimento, a qualquer momento, de bloqueio AV de terceiro grau
  - b. Quando, 6 horas após o início do ECG se observa: Aparecimento de bloqueio AV de segundo grau ou superior, ou intervalo QTc  $\geq 500$  msec

Se for necessário tratamento farmacológico, a monitorização deve continuar durante a noite e a monitorização por 6 horas deve ser repetida após a segunda dose.
- Mayzent é contraindicado em:
  - Doentes que, nos 6 meses prévios, tiveram um enfarte agudo do miocárdio, angina de peito instável, acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório (AIT), insuficiência cardíaca descompensada (que requer tratamento do doente), ou insuficiência cardíaca classe III/IV da *New York Heart Association* (NYHA).
  - Doentes com história de bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo grau Mobitz tipo II, bloqueio AV de terceiro grau, bloqueio cardíaco sino-auricular ou síndrome do nódulo sinusal, se estes não utilizam um pacemaker.
- Mayzent não é recomendado em:
  - Doentes com as condições abaixo. O tratamento com sionimod nestes doentes apenas deve ser considerado se os benefícios antecipados superarem os potenciais riscos e deve ser consultado um cardiologista para determinar a monitorização adequada. Recomenda-se prolongar a monitorização pelo menos durante a noite.
    - Prolongamento QTc  $>500$  msec
    - Apneia de sono grave não tratada
    - História de bradicardia sintomática
    - História de síncope recorrente
    - Hipertensão não controlada
    - Tratamento concomitante com medicamentos antiarrítmicos de classe Ia (por ex. quinidina, procainamida) ou classe III, bloqueadores dos canais de cálcio (tais como verapamilo, diltiazem) e outros medicamentos (por ex. ivabradina ou digoxina) conhecidos por diminuir a frequência cardíaca
- Infeções, incluindo reativação de varicela zoster, reativação de outras infeções virais, LMP e outras infeções oportunistas raras:
  - Existe um risco aumentado de infeções incluindo infeções graves, em doentes tratados com sionimod.
  - Antes de iniciar o tratamento, deve estar disponível um hemograma completo recente (isto é, com menos de 6 meses ou após interrupção de terapêutica prévia). Também são recomendadas avaliações do hemograma 3 a 4 meses após o início do tratamento e pelo menos anualmente daí em diante, e em caso de sinais de infecção. Contagens absolutas de linfócitos  $<0,2 \times 10^9/l$ , se confirmadas, deverão levar à redução da dose para 1 mg, uma vez que nos ensaios clínicos a dose de sionimod foi reduzida em doentes com contagens absolutas de linfócitos  $<0,2 \times 10^9/l$ . A confirmação de contagens absolutas de linfócitos  $<0,2 \times 10^9/l$  num doente que já recebe sionimod 1 mg deverá levar à interrupção da terapêutica com sionimod até que o nível atinja  $0,6 \times 10^9/l$ , momento em que pode ser considerado o reinício de sionimod.

- Antes de se iniciar siponimod, testar para anticorpos para o vírus varicela zoster (VVZ) em doentes que não tenham uma história de varicela confirmada por um médico ou sem documentação de um ciclo completo de vacinação contra o VVZ. Se o teste for negativo, recomenda-se vacinação e o tratamento com siponimod deve ser adiado por 1 mês para permitir que ocorra o efeito completo da vacinação.
- Siponimod é contraindicado em doentes com síndrome de imunodeficiência.
- Siponimod é contraindicado em doentes com história de leucoencefalopatia multifocal progressiva ou meningite criptocócica.
- Não iniciar o tratamento com siponimod em doentes com infecção grave ativa até a infecção estar resolvida.
- Ter precaução quando se administra tratamento concomitante com terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras (incluindo corticosteroides) devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário.
- Os doentes devem ser instruídos para notificar imediatamente sinais e sintomas de infecções ao seu médico durante o tratamento e até um mês após o tratamento com siponimod.
- Monitorizar os doentes cuidadosamente para sinais e sintomas de infecções durante e após o tratamento com siponimod:
  - Deve ser realizada uma avaliação diagnóstica imediata em doentes com sintomas e sinais consistentes com encefalite, meningite ou meningoencefalite; o tratamento com siponimod deve ser suspenso até à sua exclusão; se for diagnosticada uma infecção deve ser iniciado tratamento apropriado.
  - Ocorreram casos de infecção herpética viral (incluindo casos de meningite ou meningoencefalite causados por vírus varicela zoster) com siponimod em qualquer altura durante o tratamento.
  - Foram notificados casos de meningite criptocócica (MC) com siponimod.
  - Foram notificados casos de encefalopatia multifocal progressiva (LMP) com moduladores do recetor da esfingosina-1-fosfato (S1P) incluindo siponimod, e outras terapêuticas para a esclerose múltipla. Os médicos devem estar alerta para sintomas clínicos ou indícios na ressonância magnética (RM) que possam ser sugestivos de LMP. Em caso de suspeição de LMP, o tratamento deve ser suspenso até exclusão da LMP. Em caso de confirmação de LMP, o tratamento com siponimod deve ser descontinuado.
  - Foi notificada síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI) em doentes tratados com moduladores do recetor da esfingosina 1-fosfato, incluindo siponimod, que desenvolveram LMP e subsequentemente descontinuaram o tratamento. O tempo até apresentação de SIRI em doentes com LMP foi geralmente de semanas a meses após a descontinuação do modulador do recetor S1P. Deve ser realizada monitorização para o desenvolvimento de SIRI e tratamento apropriado da inflamação associada.
- Edema macular:
  - Planear uma avaliação oftalmológica antes de iniciar a terapêutica e avaliações de acompanhamento ao longo do tratamento em doentes com uma história de diabetes mellitus, uveíte ou doença retinal subjacente/coexistente.
  - Recomenda-se uma avaliação oftalmológica 3-4 meses após início do tratamento com siponimod.
  - Instruir o doente a notificar distúrbios visuais a qualquer momento durante o tratamento com siponimod.
  - Não iniciar o tratamento com siponimod em doentes com edema macular até à sua resolução.
- Toxicidade reprodutiva:
  - Siponimod é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes. Advertir as mulheres do

- potencial risco grave para o feto se siponimod for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar enquanto o toma.
- É requerido um teste de gravidez com resultado negativo antes do início do tratamento em mulheres com potencial para engravidar, o qual deve ser repetido a intervalos adequados.
- As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre os riscos graves de siponimod para o feto, antes do início do tratamento e regularmente depois, através do cartão de alerta para o doente específico para a gravidez.
- Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 10 dias após interrupção do tratamento com siponimod.
- Siponimod deve ser suspenso pelo menos 10 dias antes do dia planeado para a gravidez. Ao interromper siponimod para uma gravidez planeada, deve ser tido em conta o possível regresso da atividade da doença.
- Aconselhar a doente em caso de uma gravidez inadvertida.
- Se uma mulher engravidar durante o tratamento com siponimod, o tratamento deve ser interrompido. Mulheres grávidas devem ser aconselhadas acerca dos potenciais riscos graves para o feto, e devem ser realizados exames ecográficos.
- Caso ocorra uma gravidez durante o tratamento ou até 10 dias após interrupção do tratamento com siponimod, por favor notifique a Novartis ligando para [indicar número local] ou através de [indicar URL], independentemente de serem verificados resultados adversos.
- A Novartis pôs em prática um programa de monitorização intensiva de resultados de gravidez (PRIM - *Pregnancy outcomes Intensive Monitoring*), que é um registo baseado em mecanismos melhorados de seguimento para recolher informação acerca da gravidez em doentes expostas a siponimod imediatamente antes ou durante a gravidez e dos resultados em crianças até 12 meses após o parto.
- **Outras informações:**
  - Efetuar testes de função hepática antes de iniciar o tratamento com siponimod. Se os doentes desenvolverem sintomas sugestivos de disfunção hepática durante o tratamento com siponimod, pedir uma avaliação das enzimas hepáticas. Interromper o tratamento se for confirmada lesão hepática grave. Siponimod é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).
  - Estar vigilante para neoplasias cutâneas durante o tratamento com siponimod. Realizar exame da pele antes do início do tratamento e depois a cada 6 a 12 meses tendo em consideração a avaliação clínica. Deve ser mantido o exame minucioso da pele em tratamentos de longa duração. Os doentes devem ser referenciados para um dermatologista se forem detetadas lesões suspeitas. Alertar os doentes contra a exposição solar sem proteção. Estes doentes não devem receber fototerapia concomitante com radiação UV-B ou PUVA fotoquimioterapia. Siponimod é contraindicado em doentes com neoplasias ativas.
  - Caso um doente desenvolva quaisquer sintomas/sinais neurológicos ou psiquiátricos inesperados ou deterioração neurológica acelerada, deve ser prontamente agendado um exame físico e neurológico completo e deve ser considerada uma RM.
  - Deve ter-se precaução em doentes idosos com múltiplas co-morbilidades ou doença/incapacidade avançada (devido aos possíveis riscos aumentados de, por exemplo, infecções, acontecimentos bradiarrítmicos durante o início de tratamento).
  - Se siponimod for interrompido, a possibilidade de recorrência de elevada atividade de doença deve ser considerada.
  - Facultar aos doentes o Guia do Doente/Cuidador e o Cartão de Alerta da Gravidez para mulheres com potencial para engravidar.
  - Estar familiarizado com a informação do medicamento de Mayzent.

## **Guia do Doente/Cuidador:**

O Guia do Doente/Cuidador deve conter as seguintes mensagens-chave:

- O que é Mayzent e como atua.
- O que é a Esclerose Múltipla.
- Os doentes devem ler o folheto informativo cuidadosamente antes de iniciarem o tratamento e devem guardar o folheto informativo, caso tenham necessidade de o consultar novamente durante o tratamento.
- A importância de notificar reações adversas.
- Antes do início do tratamento será colhida uma amostra de ADN através do sangue ou saliva (zaragatoa bucal) para determinar o genótipo CYP2C9 para ajudar a determinar o doseamento adequado de siponimod. Em certos casos o doente poderá não receber tratamento com siponimod devido a um estado específico de genótipo CYP2C9.
- Os doentes necessitam de ser vacinados para a varicela 1 mês antes de iniciarem o tratamento com siponimod, se o doente não está protegido contra o vírus.
- Siponimod não é recomendado em doentes com doença cardíaca ou a tomar medicamentos concomitantes conhecidos por diminuir a frequência cardíaca. Os doentes devem informar qualquer médico que visitem que estão a ser tratados com siponimod.
- Para doentes com alguns tipos de problemas cardíacos, será necessário efetuar um ECG antes de se iniciar o tratamento com siponimod. A necessidade de observação (incluindo monitorização por ECG) durante 6 horas numa clínica após a primeira dose de siponimod no dia 1, se o doente tem problemas de coração. Informação de que a monitorização pode ter de ser prolongada durante a noite, se o doente tiver sintomas durante as primeiras 6 horas.
- Os doentes devem notificar imediatamente sintomas indicando baixa frequência cardíaca (tais como tonturas, vertigens, náuseas ou palpitações) após a primeira dose de siponimod ou durante o período de titulação.
- Antes do início do tratamento os doentes deverão facultar um hemograma completo recente. Também são recomendadas avaliações do hemograma 3 a 4 meses após o início do tratamento e pelo menos anualmente daí em diante, e em caso de sinais de infecção.
- Os sinais e sintomas de infecção durante e até um mês após o tratamento com siponimod devem ser notificados imediatamente ao médico prescritor, incluindo os seguintes:
  - Cefaleia acompanhada de rigidez no pescoço, sensibilidade à luz, febre, sintomas tipo gripe, náuseas, erupção cutânea, zona e/ou confusão ou convulsões (crises) (podem ser sintomas de meningite e/ou encefalite causados por uma infecção fúngica ou viral).
  - Se acredita que a sua esclerose múltipla está a piorar ou se notar quaisquer sintomas novos durante e após o tratamento com Mayzent, por exemplo alterações no humor ou comportamento, fraqueza nova ou agravada num dos lados do corpo, alterações da visão, confusão, lapsos de memória ou dificuldades no discurso e na comunicação. Estes podem ser sintomas de LMP ou de uma reação inflamatória (conhecida como síndrome inflamatória de reconstituição imunológica ou SIRI) que pode ocorrer em doentes com LMP à medida que Mayzent é removido do seu corpo após deixar de tomar.
- Os doentes devem notificar quaisquer sintomas de compromisso visual imediatamente ao prescritor durante e até um mês após o final do tratamento com siponimod.
- Os doentes devem contactar o médico se uma dose for esquecida durante os primeiros 6 dias de tratamento ou durante 4 ou mais dias consecutivos após iniciar o tratamento com siponimod. O tratamento deve ser reiniciado com uma nova embalagem de titulação.
- Devem ser efetuados testes de função hepática antes do início do tratamento e repetidos se existirem sintomas sugestivos de compromisso hepático.
- Os doentes devem informar o seu médico sobre quaisquer sintomas/sinais neurológicos ou psiquiátricos inesperados (tais como início súbito de dor de cabeça forte, confusão, tonturas e alterações visuais) ou deterioração neurológica acelerada.
- Devido ao potencial teratogénico de siponimod, as mulheres com potencial para engravidar devem:
  - Ser informadas pelo seu médico sobre os riscos graves de siponimod para o feto, antes do início do tratamento e regularmente depois, e sobre a contraindicação em mulheres

grávidas e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção efetiva, através do cartão de alerta para o doente específico para a gravidez.

- Ter um teste de gravidez negativo antes de iniciar o tratamento com siponimod, o qual deve ser repetido a intervalos adequados.
- Estar a utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 10 dias após parar o tratamento para evitar uma gravidez devido ao potencial risco de prejudicar o bebé que irá nascer.
- Notificar imediatamente ao médico prescritor qualquer gravidez (intencional ou não intencional), durante o tratamento e até 10 dias após a descontinuação do tratamento com siponimod.
- Os doentes devem ser informados sobre o risco de neoplasias cutâneas e a necessidade de exames da pele no início do tratamento e subsequentemente durante o tratamento com siponimod. Os doentes devem ser advertidos contra a exposição à luz solar sem proteção. Adicionalmente, os doentes não devem receber fototerapia concomitante com radiação UV-B ou PUVA fotoquimioterapia. Os doentes devem informar o seu médico imediatamente se notarem quaisquer nódulos na pele (por ex. nódulos brilhantes como pérolas), manchas ou feridas abertas que não saram em semanas. Os sintomas de cancro da pele podem incluir o crescimento anormal ou alterações do tecido da pele (por exemplo sinais incomuns) com uma alteração da cor, forma ou tamanho ao longo do tempo.
- Após interromper o tratamento com Mayzent, os doentes devem informar o seu médico imediatamente se os seus sintomas da doença se agravarem (por ex. fraqueza ou alterações visuais) ou se notarem quaisquer novos sintomas.
- Detalhes de contacto do prescritor de siponimod.

#### **Cartão de Alerta da Gravidez para mulheres com potencial para engravidar:**

O cartão de alerta dos doentes específico para a gravidez deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Siponimod é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos eficazes.
- Antes do início do tratamento e posteriormente de forma regular, os médicos facultarão informação sobre o potencial teratogénico de siponimod e as ações necessárias para minimizar este risco.
- As doentes devem ser informadas pelo seu médico sobre a necessidade de utilizarem contraceção efetiva durante o tratamento e durante 10 dias após a descontinuação.
- Deve ser efetuado um teste de gravidez com resultado negativo verificado pelo médico antes do início do tratamento. O teste deve ser repetido a intervalos adequados.
- As doentes devem utilizar contraceção efetiva durante o tratamento com siponimod.
- As mulheres não devem engravidar durante o tratamento. Se uma mulher engravidar ou quiser engravidar, siponimod deve ser descontinuado. Deve ser mantida contraceção efetiva durante pelo menos 10 dias após a descontinuação do tratamento com siponimod.
- As doentes devem informar o seu médico imediatamente se acharem que podem estar grávidas. Os médicos facultarão aconselhamento em caso de gravidez e avaliação dos resultados de qualquer gravidez.
- As doentes devem informar o seu médico imediatamente se existir um agravamento da esclerose múltipla após interrupção do tratamento com siponimod.
- As mulheres expostas a siponimod durante a gravidez são encorajadas a aderir ao programa de exposição durante a gravidez (*Pregnancy outcomes Intensive Monitoring*, PRIM) que monitoriza os resultados da gravidez.
- Caso ocorra uma gravidez durante o tratamento ou dentro de 10 dias após interrupção do tratamento com siponimod, esta deve ser imediatamente notificada ao médico ou à Novartis ligando para [indicar número local] ou através de [indicar URL], independentemente de serem verificados resultados adversos.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mayzent 0,25 mg comprimidos revestidos por película  
siponimod

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e lecitina de soja. Ver folheto para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem de titulação  
12 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película  
120 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1414/001	Embalagem de titulação de 12 comprimidos revestidos por película
EU/1/19/1414/002	120 comprimidos revestidos por película
EU/1/19/1414/004	84 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Mayzent 0,25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTEIRA CONTENDO BLISTER (embalagem de titulação de 12 comprimidos revestidos por película de 0,25 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mayzent 0,25 mg comprimidos revestidos por película  
siponimod

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e lecitina de soja. Ver folheto para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem de titulação  
12 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Tome o(s) comprimido(s) à mesma hora todos os dias.

Início

Dia 1

Dia 2

Dia 3

Dia 4

Dia 5

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europahrm Limited

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1414/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (embalagens de 84 e 120 comprimidos revestidos por película de 0,25 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mayzent 0,25 mg comprimidos revestidos por película  
siponimod

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mayzent 1 mg comprimidos revestidos por película  
siponimod

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e lecitina de soja. Ver folheto para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

28 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Mayzent 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mayzent 1 mg comprimidos revestidos por película  
siponimod

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Seg  
Ter  
Qua  
Qui  
Sex  
Sab  
Dom  
Seg  
Ter  
Qua  
Qui  
Sex  
Sab  
Dom

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mayzent 2 mg comprimidos revestidos por película  
siponimod

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e lecitina de soja. Ver folheto para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1414/003	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/19/1414/005	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/19/1414/006	98 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Mayzent 2 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mayzent 2 mg comprimidos revestidos por película  
siponimod

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Seg  
Ter  
Qua  
Qui  
Sex  
Sab  
Dom  
Seg  
Ter  
Qua  
Qui  
Sex  
Sab  
Dom

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Mayzent 0,25 mg comprimidos revestidos por película**  
**Mayzent 1 mg comprimidos revestidos por película**  
**Mayzent 2 mg comprimidos revestidos por película**  
siponimod

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### O que contém este folheto:

1. O que é Mayzent e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Mayzent
3. Como tomar Mayzent
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Mayzent
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### 1. O que é Mayzent e para que é utilizado

#### O que é Mayzent

Mayzent contém a substância ativa siponimod. Siponimod pertence a um grupo de medicamentos chamados moduladores do recetor da esfingosina-1-fosfato (S1P).

#### Para que é utilizado Mayzent

Mayzent é utilizado para tratar adultos com esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP) com doença ativa. Doença ativa na EMSP é quando ainda existem surtos ou quando os resultados de RM (ressonância magnética) mostram sinais de inflamação.

#### Como atua Mayzent

Mayzent ajuda na proteção contra os ataques do próprio sistema imunitário ao sistema nervoso central (SNC). A sua atuação ocorre por:

- tornar alguns glóbulos brancos (chamados linfócitos) menos capazes de se mover livremente no organismo, e
- impedir estas células de alcançar o cérebro e a medula espinal.

Isto diminui os danos causados nos nervos pela esclerose múltipla secundária progressiva e em resultado, Mayzent ajuda a retardar os efeitos da atividade da doença (tais como agravamento da incapacidade, lesões cerebrais e surtos).

### 2. O que precisa de saber antes de tomar Mayzent

#### Não tome Mayzent

- se tem alergia ao siponimod, amendoim, soja ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma síndrome de imunodeficiência.
- se alguma vez teve leucoencefalopatia multifocal progressiva ou meningite criptocócica.
- se tem um cancro ativo.
- se tem problemas de fígado graves.

- se, nos últimos 6 meses, teve um ataque do coração, angina instável, acidente vascular cerebral ou alguns tipos de insuficiência cardíaca.
- se tem alguns tipos de batimento cardíaco irregular ou anormal (arritmia) e não tem um pacemaker.
- se as análises ao sangue mostram que o seu organismo não consegue degradar este medicamento suficientemente bem, não o deve tomar (ver “Análises ao sangue antes e durante o tratamento” abaixo).
- Se está grávida ou pode engravidar e não utiliza contraceptivos eficazes.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico **antes** de tomar Mayzent:

- se tem uma infecção ou se o seu sistema imunitário não funciona corretamente (por exemplo devido a uma doença ou a um medicamento que suprime o sistema imunitário; ver também “Outros medicamentos e Mayzent”).
- se nunca teve varicela e nunca foi vacinado contra a varicela. Pode estar em maior risco de ter complicações se desenvolver varicela durante o tratamento com Mayzent. O seu médico pode querer vaciná-lo contra a varicela antes de iniciar o tratamento.
- se está a planear ser vacinado. O seu médico irá aconselhá-lo sobre isto (ver “Outros medicamentos e Mayzent”).
- se alguma vez teve, ou tem, dificuldades com a sua visão (em particular uma condição chamada edema macular) ou uma infecção ou inflamação do olho (uveíte). O seu médico pode querer que os seus olhos sejam examinados antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento. Mayzent pode causar inchaço na mácula (a área do olho que permite ver formas, cores e detalhes) conhecido como edema macular. A probabilidade de desenvolver edema macular é superior se já teve antes ou se alguma vez teve uveíte (uma inflamação do olho).
- se tem diabetes. A probabilidade de desenvolver edema macular (ver acima) é superior em doentes com diabetes.
- se alguma vez teve alguma das condições seguintes (mesmo se está a receber tratamento para elas): doença cardíaca grave, batimento cardíaco irregular ou anormal (arritmia), acidente vascular cerebral ou outra doença relacionada com os vasos sanguíneos no cérebro, uma frequência cardíaca lenta, desmaios, distúrbios do ritmo cardíaco (indicados por resultados anormais no ECG).
- se tem problemas de respiração graves quando dorme (apneia de sono).
- se tem pressão arterial elevada que não pode ser controlada por medicamentos. A sua pressão arterial terá de ser verificada regularmente.
- se alguma vez teve problemas de fígado. O seu médico pode querer que faça análises ao sangue para verificar a sua função hepática antes de prescrever Mayzent.
- se pode engravidar, porque saponimod pode prejudicar o bebé que irá nascer quando utilizado durante a gravidez. Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá explicar-lhe o risco e pedir-lhe que faça um teste de gravidez para assegurar que não está grávida. Deve utilizar contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 10 dias após parar o tratamento (ver “Gravidez, amamentação e fertilidade”).

Se qualquer das situações acima se aplica a si, informe o seu médico **antes** de tomar Mayzent.

### **Esteja atento às seguintes situações enquanto toma Mayzent**

Se tiver alguma das seguintes situações enquanto toma Mayzent, **informe o seu médico imediatamente** porque pode ser grave:

- se tem uma infecção. Mayzent diminui o número de glóbulos brancos no seu sangue. Os glóbulos brancos combatem a infecção, então pode ter infecções mais facilmente enquanto está a tomar Mayzent (e até 3 a 4 semanas após parar de tomar). Estas situações podem ser graves e possivelmente até um risco de vida.

- se pensa que a sua esclerose múltipla está a agravar ou se notar quaisquer sintomas novos ou invulgares. Uma infecção rara do cérebro chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) pode causar sintomas semelhantes à esclerose múltipla secundária progressiva. Pode ocorrer em doentes que tomam medicamentos como Mayzent e outros medicamentos utilizados para tratar a esclerose múltipla. Se for confirmada LMP, o seu médico irá parar o tratamento com Mayzent. Algumas pessoas podem ter reações à medida que Mayzent é removido do seu corpo. Esta reação (conhecida como síndrome inflamatória de reconstituição imunológica ou SIRI) pode levar ao agravamento da sua condição, incluindo agravamento da função cerebral.
- se tem febre, sente-se como se tivesse uma gripe ou tem uma dor de cabeça acompanhada de rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náuseas ou confusão. Estes podem ser sintomas de meningite e/ou encefalite causada por uma infecção viral ou fúngica (tal como meningite criptocócica).
- se tem alterações na sua visão, por exemplo se o centro da sua visão se tornar turva ou tem sombras, desenvolve-se um ponto cego no centro do seu campo visual, ou se tem problemas em ver cores ou pequenos detalhes. Estes podem ser sintomas de edema macular. Pode não notar quaisquer sintomas nas fases iniciais do edema macular, e este pode causar alguns dos mesmos sintomas visuais de um ataque esclerose múltipla (nevrite ótica). O seu médico pode querer que os seus olhos sejam examinados 3 ou 4 meses após iniciar o tratamento e possivelmente de novo mais tarde. Se o edema macular for confirmado, o seu médico poderá aconselhá-lo a parar o tratamento com Mayzent.
- se tem sintomas tais como início súbito de dor de cabeça forte, confusão, convulsões e alterações da visão. Estes podem ser sintomas de uma condição chamada síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES).
- se tem sintomas tais como náuseas inexplicadas, vômitos, dores abdominais, cansaço, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos ou urina anormalmente escura. Estes podem ser sintomas de problemas de fígado.
- se notar quaisquer nódulos da pele (por exemplo nódulos brilhantes como pérolas), manchas ou feridas abertas que não saram em semanas.

### **Frequência cardíaca lenta (bradicardia) e batimento cardíaco irregular**

Durante os primeiros dias de tratamento, Mayzent pode causar uma diminuição da frequência cardíaca (bradicardia). Pode não sentir nada ou sentir-se tonto ou cansado. Pode também levar a que o seu batimento cardíaco se torne irregular. Se alguma coisa indicar que pode estar em maior risco de sofrer destes efeitos, o seu médico poderá decidir acompanhá-lo mais de perto durante o início do tratamento, referi-lo primeiro a um especialista do coração (cardiólogista), ou decidir não lhe dar Mayzent.

### **Análises antes e durante o tratamento**

A rapidez a que este medicamento é degradado (metabolizado) no organismo varia de doente para doente e assim diferentes pessoas requerem diferentes doses. O seu médico irá realizar uma análise ao sangue ou saliva antes de iniciar o tratamento para determinar que dose é melhor para si. Em casos raros, o resultado das análises poderá indicar que não deve tomar Mayzent.

#### **• Hemograma**

O efeito desejado do tratamento com Mayzent é reduzir a quantidade de glóbulos brancos no seu sangue. A mesma voltará ao normal geralmente dentro de 3-4 semanas após interromper o tratamento. Caso precise de realizar análises ao sangue, informe o médico de que está a tomar Mayzent. Caso contrário, poderá não ser possível ao médico entender os resultados das análises, e para alguns tipos de análises ao sangue o seu médico poderá ter de tirar mais sangue do que o normal.

Antes de iniciar Mayzent, o seu médico irá confirmar se tem glóbulos brancos suficientes no seu sangue e poderá querer repetir a verificação regularmente. Caso não tenha glóbulos brancos suficientes o seu médico poderá ter de parar ou reduzir a sua dose de Mayzent.

Antes do início do tratamento o seu sangue também será analisado para verificar o funcionamento do seu fígado.

## **Cancro da pele**

Foram notificados cancros da pele em doentes com esclerose múltipla tratados com Mayzent. Fale com o seu médico imediatamente se notar quaisquer nódulos (por ex. nódulos brilhantes como pérolas), manchas ou feridas abertas que não saram em semanas. Os sintomas de cancro da pele podem incluir crescimento anormal ou alterações do tecido da pele (por exemplo sinais incomuns) com uma alteração da cor, forma ou tamanho ao longo do tempo. Antes de iniciar Mayzent, é necessário um exame da pele para verificar se tem quaisquer nódulos na pele. O seu médico também realizará exames regulares da pele durante o seu tratamento com Mayzent. Se desenvolver problemas na sua pele, o seu médico poderá encaminhá-lo a um dermatologista que, após consulta, poderá decidir que é importante que seja visto regularmente.

## **Exposição ao sol e proteção contra o sol**

Mayzent enfraquece o seu sistema imunitário. Isto poderá aumentar o seu risco de desenvolver cancro de pele. Deve limitar a sua exposição ao sol e raios UV ao:

- utilizar roupa protetora apropriada.
- aplicar regularmente protetor solar com um elevado grau de proteção UV.

## **Agravamento da esclerose múltipla após interromper o tratamento com Mayzent**

Não pare de tomar Mayzent ou altere a sua dose sem falar com o seu médico primeiro.

Informe o seu médico de imediato se pensa que a sua esclerose múltipla agravou após ter parado o tratamento com Mayzent (ver “Se parar de tomar Mayzent” na secção 3)

## **Doentes idosos (65 anos de idade ou mais)**

Não existe experiência com Mayzent em doentes idosos. Fale com o seu médico se tem quaisquer preocupações.

## **Crianças e adolescentes**

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque não foi estudado nesta faixa etária.

## **Outros medicamentos e Mayzent**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Certifique-se de que informa o seu médico caso esteja a receber qualquer dos seguintes medicamentos ou terapêuticas:

- medicamentos para o batimento cardíaco irregular, tais como amiodarona, procainamida, quinidina ou sotalol. O seu médico poderá decidir não prescrever Mayzent porque poderá intensificar o efeito no batimento cardíaco irregular.
- medicamentos que diminuem o batimento cardíaco, tais como diltiazem ou verapamilo (que pertencem a um grupo de medicamentos chamado bloqueadores dos canais de cálcio), digoxina ou ivabradina. O seu médico poderá referi-lo a um especialista do coração, pois o seu medicamento poderá ter de ser alterado porque Mayzent pode também diminuir o seu batimento cardíaco nos primeiros dias de tratamento. Se está a tomar um bloqueador beta, tal como atenolol ou propranolol, o seu médico poderá pedir-lhe que pare o seu bloqueador beta temporariamente até que tenha alcançado a sua dose diária completa de Mayzent.
- medicamentos que afetam o sistema imunitário, tais como quimioterapia, imunossupressores ou outros medicamentos para tratar a esclerose múltipla. O seu médico poderá pedir-lhe que os pare de tomar para evitar um efeito aumentado no sistema imunitário.
- vacinas. Se precisa de ser vacinado, fale com o seu médico primeiro. Durante 4 semanas após parar o tratamento com Mayzent, não deve receber determinados tipos de vacinas (chamadas vacinas vivas atenuadas) uma vez que podem desencadear a infecção que era suposto prevenirem (ver secção 2).
- inibidores fortes da CYP2C9 são expectáveis de aumentar os níveis de Mayzent no sangue e não são recomendados para serem tomados conjuntamente com Mayzent. O seu médico irá aconselhá-lo sobre isto.
- carbamazepina e outros medicamentos que podem diminuir os níveis de Mayzent no seu sangue e assim impedir que este funcione corretamente. O seu médico irá aconselhá-lo sobre isto.

- modafinil e outros medicamentos podem diminuir os níveis de Mayzent no sangue de alguns doentes e podem assim impedir que este funcione corretamente. O seu médico irá aconselhá-lo sobre isto se for relevante para si.
- fototerapia com radiação UV ou PUVA fotoquimioterapia. A terapêutica UV durante o tratamento com Mayzent poderá aumentar o seu risco de desenvolver cancro da pele.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não utilize Mayzent durante a gravidez, se está a tentar engravidar ou se é uma mulher que pode engravidar e não utiliza contracetivos eficazes. Se Mayzent for utilizado durante a gravidez, existe um risco de prejudicar o bebé ainda por nascer. Se é uma mulher que pode engravidar, o seu médico irá informá-la sobre este risco antes de iniciar tratamento com Mayzent e irá pedir-lhe que faça um teste de gravidez para assegurar que não está grávida. Tem de utilizar contracetivos eficazes enquanto toma Mayzent e por pelo menos 10 dias após parar de tomar para evitar engravidar. Pergunte ao seu médico acerca de métodos contraceptivos fiáveis.

Caso engravide enquanto toma Mayzent, informe o seu médico imediatamente. O seu médico decidirá interromper o tratamento (ver “Se parar de tomar Mayzent” na secção 3). Será realizado um acompanhamento pérnatal especializado.

Não deve amamentar durante o tratamento com Mayzent. Mayzent pode passar para o leite materno e existe um risco de efeitos indesejáveis graves para o bebé.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

O seu médico irá informá-lo se a sua doença permite que conduza veículos e utilize máquinas em segurança. Não é esperado que Mayzent afete a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas quando está na dose normal de tratamento. No início do tratamento, poderá ocasionalmente sentir-se tonto. Assim, no seu primeiro dia de tratamento com Mayzent não deverá conduzir ou utilizar máquinas.

### **Mayzent contém lactose e lecitina de soja**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Se é alérgico ao amendoim ou à soja, não utilize este medicamento.

## **3. Como tomar Mayzent**

O tratamento com Mayzent será supervisionado por um médico com experiência no tratamento da esclerose múltipla.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

### **Quanto Mayzent deve tomar**

#### **Início do tratamento**

Irá receber uma embalagem de titulação, com a qual a sua dose será gradualmente aumentada ao longo de 5 dias. Siga as instruções na embalagem (ver também a tabela “Embalagem de titulação”).

O propósito da embalagem de titulação é reduzir o risco de efeitos indesejáveis no seu coração no início do tratamento. O seu médico poderá acompanhá-lo mais de perto durante o início do tratamento se está em risco do seu batimento cardíaco se tornar mais lento ou irregular.

## **Embalagem de titulação**

<b>Dia</b>	<b>Dose</b>	<b>Número de comprimidos de Mayzent 0,25 mg a tomar</b>
Dia 1	0,25 mg	1 comprimido
Dia 2	0,25 mg	1 comprimido
Dia 3	0,5 mg	2 comprimidos
Dia 4	0,75 mg	3 comprimidos
Dia 5	1,25 mg	5 comprimidos

No dia 6, irá mudar para a sua dose de tratamento normal.

Nos primeiros 6 dias de tratamento, é recomendado que tome os comprimidos de manhã com ou sem comida.

### **Dose de tratamento**

A dose recomendada é 2 mg uma vez por dia (um comprimido de 2 mg de Mayzent) com ou sem alimentos.

O seu médico poderá instruí-lo a tomar apenas 1 mg uma vez por dia (um comprimido de Mayzent 1 mg ou quatro comprimidos de Mayzent 0,25 mg) se a análise ao sangue realizada antes do início do tratamento mostrou que o seu organismo degrada Mayzent lentamente (ver “Análises antes e durante o tratamento”). Caso isto se aplique a si, note que ainda assim é seguro para si tomar cinco comprimidos de 0,25 mg no dia 5 do período de titulação como indicado em cima.

Mayzent é para administração por via oral. Tome o comprimido com água.

### **Se tomar mais Mayzent do que deveria**

Se tomou demasiados comprimidos Mayzent, ou se por engano tomar o seu primeiro comprimido da embalagem de tratamento em vez da embalagem de titulação, contacte o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir mantê-lo sob observação.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Mayzent**

Durante os primeiros 6 dias de tratamento, se se esqueceu de tomar a sua dose num dia, contacte o seu médico antes de tomar a dose seguinte. O seu médico irá precisar de prescrever uma nova embalagem de titulação. Terá de recomeçar no dia 1.

Caso se tenha esquecido de uma dose enquanto está na dose de tratamento regular (dia 7 do tratamento e em diante), tome-a assim que se lembre. Se é quase hora da dose seguinte, não tome a dose esquecida e continue como normal. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Caso se esqueça de tomar Mayzent durante 4 ou mais dias de seguida, contacte o seu médico antes de tomar a dose seguinte. O seu médico irá precisar de prescrever uma nova embalagem de titulação e terá de recomeçar o tratamento no dia 1.

### **Se parar de tomar Mayzent**

Não pare de tomar Mayzent nem altere a sua dose sem falar com o seu médico primeiro.

Mayzent ficará no seu organismo até 10 dias após parar de tomar. A sua contagem de glóbulos brancos (linfócitos) pode permanecer baixa durante até 3 a 4 semanas após parar de tomar Mayzent. Os efeitos indesejáveis descritos neste folheto podem ainda ocorrer durante este período (ver “Efeitos indesejáveis possíveis” na secção 4).

Se reiniciar Mayzent mais do que 4 dias após ter parado de o tomar, o seu médico irá prescrever uma nova embalagem de titulação e terá de recomeçar o tratamento novamente no dia 1.

Informe o seu médico de imediato se pensa que a sua esclerose múltipla se está a agravar após ter parado o tratamento com Mayzent.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos indesejáveis sérios**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Erupção cutânea com pequenas bolhas cheias de líquido que aparece em pele avermelhada (sintomas de uma infecção viral chamada herpes zoster que pode ser grave)
- Um tipo de cancro na pele chamado carcinoma basocelular (CBC) que frequentemente aparece como um nódulo com aspeto pérola, embora possa também assumir outras formas.
- Febre, dor de garganta e/ou úlceras na boca devido a infecção (linfopenia)
- Convulsões, ataques
- Distúrbios visuais tais como sombra ou um ponto cego no centro do campo visual, visão turva, problemas em ver cores ou detalhes (sintomas de edema macular, que é um inchaço na área macular da retina no fundo do olho)
- Batimento cardíaco irregular (bloqueio auriculoventricular)
- Batimento cardíaco lento (bradicardia)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Um tipo de cancro da pele chamado carcinoma das células escamosas que pode apresentar-se como um nódulo vermelho firme, uma ferida com crosta, ou uma nova ferida numa cicatriz existente
- Um tipo de cancro da pele chamado melanoma maligno que normalmente se desenvolve de um sinal invulgar. Possíveis sinais de melanoma maligno incluem sinais que podem mudar de tamanho, forma, elevação ou cor ao longo do tempo, ou sinais novos. Os sinais podem provocar comichão, sangrar ou fazer ferida.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Uma infecção do cérebro chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Os sintomas de LMP podem ser similares à esclerose múltipla tais como fraqueza ou alterações visuais, perda de memória, dificuldade em pensar ou dificuldade em andar.
- Doença inflamatória após parar o tratamento com Mayzent (conhecida como síndrome inflamatória de reconstituição imunológica ou SIRI).

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Infecções criptocóicas (um tipo de infecção fúngica) ou infecções virais (causadas por herpes ou vírus varicela zoster), incluindo meningite e/ou encefalite com sintomas tais como dor de cabeça acompanhada de rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, sensação de enjoo (náuseas) ou confusão.

Se tiver algum destes, **informe o seu médico imediatamente**.

##### **Outros efeitos indesejáveis**

Outros efeitos indesejáveis incluem aqueles listados abaixo. Se algum destes efeitos indesejáveis se tornar grave, **informe o seu médico ou farmacêutico**.

**Muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- tensão arterial elevada (hipertensão), por vezes com sintomas tais como dor de cabeça e/ou tonturas

- níveis elevados das enzimas do fígado nos resultados das análises ao sangue

#### **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- novos sinais
- tonturas
- estremecimento involuntário do corpo (tremor)
- diarreia
- sentir-se enjoado (náuseas)
- dor nas mãos ou pés
- inchaço nas mãos, tornozelos, pernas ou pés (edema periférico)
- fraqueza (astenia)
- diminuição da função pulmonar nos resultados dos testes à função pulmonar

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Mayzent**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior/blister, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Mayzent**

- A substância ativa é siponimod.

#### Mayzent 0,25 mg comprimidos revestidos por película

- Cada comprimido contém 0,25 mg de siponimod (sob a forma de ácido fumárico de siponimod).
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: Lactose monoidratada (ver “Mayzent contém lactose e lecitina de soja” na secção 2), celulose microcristalina, crospovidona, dibehenato de glicerol, sílica coloidal anidra.  
Revestimento do comprimido: Álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172), talco, lecitina de soja (ver “Mayzent contém lactose e lecitina de soja” na secção 2), goma xantana.

#### Mayzent 1 mg comprimidos revestidos por película

- Cada comprimido contém 1 mg de siponimod (sob a forma de ácido fumárico de siponimod).
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: Lactose monoidratada (ver “Mayzent contém lactose e lecitina de soja” na secção 2), celulose microcristalina, crospovidona, dibehenato de glicerol, sílica coloidal anidra.  
Revestimento do comprimido: Álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172), talco, lecitina de soja (ver “Mayzent contém lactose e lecitina de soja” na secção 2), goma xantana.

#### Mayzent 2 mg comprimidos revestidos por película

- Cada comprimido contém 2 mg siponimod (sob a forma de ácido fumárico de siponimod).
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: Lactose monoidratada (ver “Mayzent contém lactose e lecitina de soja” na secção 2), celulose microcristalina, crospovidona, dibehenato de glicerol, sílica coloidal anidra.  
Revestimento do comprimido: Álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), talco, lecitina de soja (ver “Mayzent contém lactose e lecitina de soja” na secção 2), goma xantana.

#### **Qual o aspeto de Mayzent e conteúdo da embalagem**

Mayzent 0,25 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película vermelho-pálido, redondos com o logotipo da empresa num dos lados e “T” no outro lado.

Mayzent 1 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película branco-violeta, redondos com o logotipo da empresa num dos lados e “L” no outro lado.

Mayzent 2 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película amarelo-pálido, redondos com o logotipo da empresa num dos lados e “II” no outro lado.

Os comprimidos revestidos por película de Mayzent 0,25 mg estão disponíveis nos seguintes tamanhos de embalagem:

- Embalagem de titulação como carteira contendo 12 comprimidos, e
- Embalagens contendo 84 ou 120 comprimidos

Os comprimidos revestidos por película de Mayzent 1 mg estão disponíveis em embalagens contendo 28 ou 98 comprimidos.

Os comprimidos revestidos por película de Mayzent 2 mg estão disponíveis em embalagens contendo 14, 28 ou 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

#### **Fabricante**

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Espanha

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberga  
Alemania

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberga  
Alemania

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

**Deutschland**  
Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Österreich**  
Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

**Kύπρος**  
Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**  
SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.