

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Kiendra

Inmunosupresor selectivo.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Forma farmacéutica**

Comprimidos recubiertos.

Kiendra 0,25 mg: comprimidos recubiertos, redondos biconvexos con bordes biselados y color rojo claro, sin ranura, con el logotipo de Novartis de un lado y la inscripción «T» del otro.

Kiendra 2 mg: comprimidos recubiertos redondos, biconvexos, de bordes biselados y color amarillo claro, sin ranura, con el logotipo de Novartis de un lado y la inscripción «II» del otro.

Sustancia activa

Cada comprimido recubierto contiene 0,25 o 2 mg de siponimod (como fumarato de siponimod).

Excipientes

Núcleo del comprimido

(De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario)

Recubrimiento del comprimido

- Recubrimiento del comprimido 0,25 mg: **(De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario)**
- Recubrimiento del comprimido 2 mg: **(De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario)**

INDICACIONES

Kiendra está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de *CYP2C9* del paciente. Kiendra no debe usarse en pacientes con genotipo *CYP2C9**3*3 (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Farmacogenómica).

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Kiendra, véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores.

Inicio del tratamiento

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

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

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

Población destinataria general

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra es 2 mg una vez al día con o sin alimentos. En los pacientes con genotipo *CYP2C9**1*3 o *CYP2C9**2*3, véase a continuación (Poblaciones especiales – Farmacogenómica).

Reanudación de la terapia de mantenimiento tras interrumpir el tratamiento

Si se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento con Kiendra, reiniciar el tratamiento con un nuevo envase de inicio (véase el apartado previo Inicio del tratamiento). Las interrupciones del tratamiento que conlleven la omisión de hasta tres dosis diarias consecutivas no requieren reajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

Poblaciones especiales**Farmacogenómica**

Kiendra no debe usarse en pacientes con genotipo *CYP2C9*3*3* (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: FARMACOGENÓMICA y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo *CYP2C9*2*3* o *CYP2C9*1*3* es de 1 mg una vez al día (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Para instaurar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (véase Inicio del tratamiento).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Kiendra en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Poblaciones especiales).

Disfunción hepática

Kiendra no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Aunque no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis de Kiendra en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Poblaciones especiales).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis de Kiendra en pacientes mayores de 65 años. **Siponimod se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Poblaciones especiales).**

Modo de administración

Los comprimidos de Kiendra deben administrarse por vía oral y deglutirse enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

- **Hipersensibilidad al principio activo, o al cacahuete, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección**
- **Síndrome de inmunodeficiencia.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones

Un efecto farmacodinámico fundamental de Kiendra es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Los efectos de Kiendra sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Antes de instaurar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o tras la suspensión de la terapia previa). **Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones del hemograma de forma periódica. Si se confirman recuentos absolutos de linfocitos $<0.2 \times 10^9/L$, se debe reducir la dosis a 1 mg, ya que en los ensayos clínicos la dosis de Kiendra se redujo en los pacientes con recuentos absolutos de linfocitos $<0.2 \times 10^9/L$. Si se confirman recuentos absolutos de linfocitos $<0.2 \times 10^9/L$ en un paciente que va toma siponimod 1 mg, se debe interrumpir el tratamiento con siponimod hasta que se alcance un nivel de $0.6 \times 10^9/L$, en el cual se puede considerar reiniciar el tratamiento con Kiendra.**

En los pacientes con infección activa severa, posponer el inicio del tratamiento con Kiendra hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Kiendra, es necesario seguir vigilando la infección durante este período (véase a continuación: Retirada del tratamiento con Kiendra).

Solicite a los pacientes en tratamiento con Kiendra que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Kiendra si el paciente contrae una infección grave.

En la fase de prolongación del estudio 2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica (MC) con Kiendra. Se han descrito casos de MC con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de signos o síntomas de MC, y en aquellos pacientes que los presenten iniciar las evaluaciones diagnósticas sin demora. Suspenderse el tratamiento de Kiendra hasta descartar MC. En caso de confirmar el diagnóstico de MC, instaurar el tratamiento pertinente.

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con Kiendra durante el programa de desarrollo, sí se han descrito casos de LMP con otro modulador del receptor de la S1P. Los médicos deben estar alerta a la posible aparición de datos de RMN o síntomas que puedan indicar una LMP. Si se sospecha que el paciente padece LMP, debe suspenderse el tratamiento con Kiendra hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética (incluido un caso de reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster [VZV] que produjo meningitis) durante el programa de desarrollo de Kiendra. Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus (véase el subapartado Vacunas).

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

Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con Kiendra 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado (véase el apartado INTERACCIONES).

Las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Kiendra. Se recomienda suspender el tratamiento con Kiendra desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación planificada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

Edema macular

En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Kiendra y se recomienda realizar un examen de fondo del ojo, incluyendo mácula.

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

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Kiendra en pacientes con edema macular. ~~Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con Kiendra es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.~~ **Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda interrumpir el tratamiento con Kiendra. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con Kiendra tras la resolución, debe tener en consideración los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.**

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA) se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Kiendra el día 6 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

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

Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). **En caso necesario, la disminución de la frecuencia cardíaca provocada por Kiendra puede ser revertida mediante dosis parenterales de atropina o de isoprenalina.**

Conducción auriculoventricular

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

Recomendaciones para el inicio del tratamiento en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes

El inicio del tratamiento con Kiendra con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Como medida de precaución, los pacientes con bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 l.p.m.), con bloqueo AV de primer o de segundo grado [de tipo Mobitz I] o con antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca (**pacientes con clase I y II según la NYHA**) deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Kiendra por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. Se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc ≥ 500 ms deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan. **Si se requiere tratamiento farmacológico, se debe continuar la monitorización durante la noche y se debe repetir la monitorización durante 6 horas después de la segunda dosis.**

Debido al riesgo de arritmias graves, Kiendra **no debe utilizarse** en pacientes con bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz II o superior, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Kiendra **no debe utilizarse** en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

El uso de Kiendra en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

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

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

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

Si se piensa en la posibilidad de administrar Kiendra con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Kiendra, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Kiendra se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Kiendra. Si la frecuencia cardíaca en reposo es >50 l.p.m. con el tratamiento betabloqueante crónico, se puede instaurar el tratamiento con Kiendra. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es ≤50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea >50 l.p.m. Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Kiendra; el tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Kiendra de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

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

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento (véase el epígrafe «Recomendaciones para el inicio del tratamiento» y el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio clínico de fase III se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Kiendra y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Kiendra cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática **o si la elevación excedió un aumento 5 veces mayor. En el ensayo clínico de fase III, el 1% de todas las interrupciones cumplió uno de estos criterios.**

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Kiendra. **La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina o no otra causa de daño hepático y de los beneficios para el paciente con la reanudación del tratamiento frente a los riesgos de recurrencia de la disfunción hepática.**

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

Neoplasmas cutáneos

En el ensayo A2304 el carcinoma de células basales fue el neoplasma más común y se notificó con una incidencia similar en los grupos Kiendra 2 mg (1,01%, 12 pacientes) y placebo (1,23%, 7 pacientes). Sin embargo, también se han notificado otros procesos cancerígenos cutáneos incluyendo melanoma en pacientes tratados con Kiendra y en pacientes que han estado en tratamiento a largo plazo con otro modulador S1P. Se debe advertir a los pacientes tratados con Kiendra que no se expongan a la luz solar sin

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

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

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad. **Antes de iniciar el tratamiento con siponimod, se recomienda disponer de un recuento de linfocitos periféricos (CSC) para garantizar que hayan desaparecido los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej. citopenia).**

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

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

Efectos sobre la presión arterial

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de *CYP2C9* del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen *CYP2C9*. Los pacientes homocigóticos para el alelo *CYP2C9*3* (el genotipo *CYP2C9*3*3* está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas) no deben recibir Kiendra. El uso de Kiendra en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

La dosis de mantenimiento recomendada de Kiendra en los pacientes con genotipo *CYP2C9*2*3* o *CYP2C9*1*3* es de 1 mg al día para evitar la exposición elevada al siponimod (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Retirada del tratamiento

Raramente tras la interrupción del tratamiento con otro modulador del receptor S1P, se ha notificado exacerbación grave de la enfermedad, incluyendo un efecto rebote de la enfermedad. Se debe considerar la posibilidad de exacerbación grave de la enfermedad tras suspender el tratamiento con siponimod. En cuanto se interrumpe el tratamiento con siponimod se debe hacer un seguimiento de los pacientes para detectar signos relevantes de una posible exacerbación grave o recurrencia de la actividad de la enfermedad elevada y se debe iniciar el tratamiento adecuado según se requiera.

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

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

Excipientes

Los comprimidos contienen lecitina de soja. Los pacientes hipersensibles al cacahuete o a la soja no deben tomar siponimod.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg****REACCIONES ADVERSAS****Resumen del perfil toxicológico**

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

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

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en el estudio A2304[^]

Reacciones adversas	Kiendra 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	15,2	13,9	Muy frecuente
Mareo	6,8	4,8	Frecuente
Crisis convulsiva*	1,7	0,4	Frecuente
Temblor*	1,6	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	6,7	3,5	Frecuente
Diarrea	6,4	4,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en una extremidad*	6,3	4,0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico*	8,1	4,4	Frecuente
Astenia	2,5	1,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Prueba de función hepática aumentada*	11,3	3,1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1,5	0,5	Frecuente
^Población de la fase principal comparativa con placebo.			
*Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes.			

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg**

Descripción de reacciones adversas específicas**Infecciones**

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2,5%) que con el placebo (0,7%) (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En la fase de prolongación del estudio 2304 se notificó un caso de meningitis criptocócica con Kiendra (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Edema macular

El edema macular se comunicó con más frecuencia en los pacientes que recibieron siponimod (1,8%) que en los tratados con placebo (0,2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 o 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6-12 meses (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros pacientes se mantuvieron asintomáticos y su diagnóstico se realizó durante la exploración oftalmológica de rutina. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición al fármaco.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pruebas de la función hepática (PFH)

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

Tensión arterial

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP se comunicaron casos de hipertensión (arterial) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron el placebo (9,0%). El tratamiento con siponimod produjo un aumento de la tensión arterial sistólica y diastólica que se manifestó desde el inicio del tratamiento, alcanzó su efecto máximo al cabo de aproximadamente 6 meses de tratamiento (sistólica: 3 mmHg; diastólica: 1,2 mmHg) y luego permaneció estable. El efecto persistió con el tratamiento continuo.

Convulsiones

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

Efectos respiratorios

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

INTERACCIONES**Interacciones farmacodinámicas****Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores**

Kiendra no se ha estudiado en combinación con fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener cuidado durante la administración conjunta debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante tal terapia y en las semanas siguientes a la finalización de la administración de cualquiera de esos medicamentos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Kiendra después de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

alemtuzumab a menos que los beneficios de Kiendra justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

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

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

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

Betabloqueantes

Debido a los efectos aditivos en la disminución de la frecuencia cardíaca, se debe tener cuidado cuando se inicie un tratamiento con Kiendra en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Recomendaciones para el inicio del tratamiento). Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Kiendra.

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

Vacunas

El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos entraña un riesgo de infección y por eso debe evitarse durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Vacunas).

Durante el tratamiento con Kiendra y hasta un mes después de haberlo suspendido, las vacunas pueden ser menos eficaces. No se cree que la eficacia de la vacuna pueda verse menoscabada si el tratamiento con siponimod se suspende desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Vacunas).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

Interacciones farmacocinéticas

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

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

Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

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

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

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Kiendra puede combinarse con la mayoría de los tipos de inductores de la CYP3A4 y la CYP2C9.

No obstante, como se prevé una reducción en la exposición al siponimod, hay que tomar precauciones cuando este se combine con:

- Inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (p. ej.: carbamazepina) en todos los pacientes, con independencia del genotipo.
- Inductores moderados de la CYP3A4 (p. ej.: modafinilo) en pacientes con genotipo *CYP2C9*1*3* o *CYP2C9*2*3* (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Se espera que los inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) y los inductores moderados de la CYP3A4 (p. ej.: modafinilo) reduzcan significativamente la exposición al siponimod, en hasta el 76% y el 51%, respectivamente, a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

juzgar por los estudios clínicos de interacción farmacológica y la evaluación informática de la capacidad de interacción farmacológica.

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

Anticonceptivos orales

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

Pruebas de laboratorio

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

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

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos sobre el uso de Kiendra en mujeres embarazadas para fundamentar el riesgo asociado de efectos adversos sobre el desarrollo. Teniendo en cuenta datos en animales y de su modo de acción, Kiendra puede causar daños fetales si se administra a las mujeres gestantes. Los estudios del desarrollo y la función reproductora en ratas y conejas preñadas han revelado que siponimod es embriotóxico y fetotóxico en ambas especies y teratógeno en las ratas. Se ha observado una incidencia elevada de pérdidas posimplantacionales y anomalías fetales (externas, urogenitales y esqueléticas) en las ratas, así como muertes embriofetales, abortos y variaciones fetales (esqueléticas y viscerales) en las conejas después de una exposición prenatal al siponimod a partir de dosis que representaban el doble de la exposición humana que se alcanza con la dosis máxima recomendada (DMR) de 2 mg/d.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

En consecuencia, siponimod está contraindicado durante el embarazo. El tratamiento con siponimod se debe interrumpir al menos 10 días antes de planificar un embarazo. Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento con siponimod, se debe discontinuar el tratamiento. El médico debe advertir del riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías. El uso de Kiendra en mujeres que están o que pueden quedar embarazadas solo debe tenerse en cuenta si el posible beneficio justifica el riesgo para el feto.

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

Datos en animales

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

En las ratas se apreciaron casos de resorción fetal y teratogenia (malformaciones esqueléticas, como hendidura del paladar y clavículas deformadas, cardiomegalia y edema) con dosis ≥ 1 mg/kg/d. No se han establecido las dosis máximas sin efectos adversos observados (NOAEL) para la función reproductora materna o el feto. Con la dosis de 1 mg/kg/d (dosis mínima con efecto adverso observado) la exposición materna (área bajo la curva, AUC) fue unas 19 veces mayor que la exposición humana que se alcanza con la DMR (2 mg).

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

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

En las crías (generación F1) se observaron signos clínicos adversos y una disminución de los pesos corporales y de la supervivencia posnatal con dosis $\geq 0,15$ mg/kg/d. También se apreció un mayor número de anomalías (externas, urogenitales y esqueléticas) con dosis $\geq 0,15$ mg/kg/d. En los adultos de la generación F1 se observó un retraso en la maduración sexual, pero no se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

observaron efectos en la función reproductora ni en el desarrollo conductual con la dosis de 0,5 mg/kg/d. En las ratas, con la dosis de 0,05 mg/kg/d (NOAEL), la exposición materna (AUC) fue 0,9 veces la exposición humana que se alcanza con la DMR (2 mg).

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

Lactancia

Resumen de los riesgos

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

Como muchos fármacos se eliminan en la leche materna y dada la posibilidad de que Kiendra produzca reacciones adversas en lactantes alimentados con leche materna, es necesario informar a las madres lactantes de los posibles riesgos para el niño. Las mujeres que reciben Kiendra no deben amamantar.

Datos en animales

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

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

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

Infecundidad

No se dispone de datos sobre la fecundidad de los seres humanos cuando se administra Kiendra.

El siponimod no afectó los órganos genitales masculinos en las ratas o los macacos ni los parámetros de fecundidad en las ratas.

SOBREDOSIS

Los sujetos sanos recibieron siponimod en dosis únicas (de 0,1 a 75 mg) o múltiples (de 0,25 a 20 mg). Se determinó que la máxima dosis única tolerada era de 25 mg dado que tras administrar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

dosis únicas de 75 mg se registró la aparición de bradicardia sintomática. La mayor dosis múltiple investigada de 20 mg durante 28 días fue bien tolerada (9 sujetos recibieron 100 mg el último día de la administración y 5 recibieron hasta 200 mg diarios a lo largo de 3 o 4 días). Algunos de los 9 sujetos presentaron elevaciones transitorias asintomáticas leves o moderadas en las PFH.

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

Si la sobredosis constituye la primera exposición a Kiendra o sucede durante la fase de ajuste de la dosis de Kiendra, es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de bradicardia, lo cual puede incluir la monitorización continua de la actividad cardíaca hasta el día siguiente. Hay que determinar periódicamente la frecuencia del pulso y la tensión arterial y realizar ECG (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

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

Siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

Farmacodinámica

Sistema inmunitario

Kiendra induce una reducción dependiente de la dosis en la cifra de linfocitos de sangre periférica en las 6 horas siguientes a la administración de la primera dosis debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Con la administración diaria continua, dicha cifra sigue disminuyendo y alcanza un valor mediano mínimo (IC del 90%) de aproximadamente 0,560 linfocitos/nl (0,271-1,08) en un paciente con EMSP típico de raza distinta de la japonesa y genotipo *CYP2C9*1*1* o *CYP2C9*1*2*, que equivale al 20%-30% del valor inicial. La linfopenia persiste con la administración diaria crónica.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. Al finalizar el tratamiento con Kiendra es posible que persista un efecto residual de disminución de las cifras de linfocitos periféricos debido al tratamiento durante las 3 o 4 semanas posteriores a la administración de la última dosis.

Electrofisiología cardíaca

Frecuencia y ritmo cardíacos

Kiendra reduce transitoriamente la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El descenso máximo de la frecuencia cardíaca se observa en las primeras 6 horas tras la administración de la dosis. El tratamiento con siponimod no afecta las respuestas neurovegetativas del corazón, como la variación diurna de la frecuencia cardíaca y la respuesta al ejercicio físico.

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

No se han observado bloqueos AV de segundo grado de tipo Mobitz II o superior. La mayoría de los bloqueos AV y de las pausas sinusales ocurrieron con dosis superiores a la dosis terapéutica de 2 mg y con una incidencia considerablemente mayor en ausencia del ajuste inicial que con dicho ajuste.

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

Capacidad de prolongación del intervalo QT

Los efectos de las dosis terapéuticas (2 mg) o supraterapéuticas (10 mg) de siponimod en la repolarización cardíaca se investigaron en un estudio minucioso del intervalo QT. Los

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg**

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

Función pulmonar

El tratamiento con Kiendra en dosis únicas o múltiples durante 28 días no se asocia a un aumento clínicamente significativo de la resistencia de las vías respiratorias al paso del aire, medida a través del VEMS y del flujo espiratorio máximo entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada (FEM25-75). El VEMS mostraba una ligera tendencia a disminuir con dosis únicas supraterapéuticas (>10 mg). La administración de dosis múltiples de Kiendra se asoció a cambios leves o moderados en el VEMS y el FEM25-75 que no dependían de la dosis ni del momento del día, ni se asociaban tampoco a signos clínicos de aumento de la resistencia en las vías respiratorias.

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

Farmacocinética**Absorción**

El tiempo transcurrido ($T_{\text{máx}}$) hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) tras la administración oral múltiple de siponimod fue de unas 4 horas (rango: 2-12 horas). La absorción del siponimod es elevada ($\geq 70\%$, según la cantidad de radioactividad eliminada en la orina y la cantidad de metabolitos en las heces extrapoladas al infinito). Su biodisponibilidad oral absoluta es de 84% aproximadamente. Con la administración de 2 mg de siponimod una vez al día durante 10 días se observó una $C_{\text{máx}}$ media de 30,4 ng/ml y un AUC_t medio de 558 h*ng/ml el día 10. El estado de equilibrio se alcanzó después de unos 6 días de administración de siponimod una vez al día.

Efecto de los alimentos

La ingestión de alimentos no afectó la exposición sistémica al siponimod ($C_{\text{máx}}$ y AUC). Por consiguiente, Kiendra puede administrarse con independencia de las comidas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

Distribución

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

Biotransformación y metabolismo

Siponimod sufre un amplio metabolismo, principalmente a través de la CYP2C9 (79,3%) y en menor grado mediante la CYP3A4 (18,5%).

No se espera que la actividad farmacológica de los metabolitos principales M3 y M17 vaya a contribuir al efecto clínico ni a la toxicidad del siponimod en el ser humano.

Eliminación

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

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

Linealidad o no linealidad

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

Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan al cabo de unos 6 días de administración diaria única y son el doble o el triple de la concentración alcanzada tras la dosis inicial. Se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis para alcanzar gradualmente la dosis terapéutica clínica de 2 mg de siponimod al cabo de 6 días, y se necesitan otros 4 días más de administración para alcanzar las concentraciones plasmáticas en equilibrio.

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

Siponimod como objeto de interacción

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

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

La administración conjunta de fluconazol (inhibidor moderado de la CYP2C9 y la CYP3A4) en dosis diarias de 200 mg en el estado de equilibrio con una sola dosis de 4 mg de siponimod en voluntarios sanos con genotipo CYP2C9*1*1 aumentó al doble el AUC de siponimod. La vida media terminal promedio del siponimod aumentó en un 50%.

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los resultados de un análisis farmacocinético poblacional indican que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. **En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes mayores de 61 años. Siponimod se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada.** No obstante, la experiencia clínica adquirida en pacientes mayores de 65 años hasta el día de hoy es escasa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

Sexo biológico

El sexo biológico no afecta la farmacocinética del siponimod.

Raza o etnia

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

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de siponimod en los pacientes con disfunción renal leve, moderada o severa. La vida media promedio y la $C_{m\acute{a}x}$ media del siponimod (total y libre) eran semejantes en los sujetos con disfunción renal severa y los sujetos sanos. Las AUC del siponimod (total y libre) solo aumentaron levemente (en un 23%-33%) en comparación con los sujetos sanos. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal terminal ni de la hemodiálisis en la farmacocinética de siponimod. Dado el elevado porcentaje de unión de siponimod a las proteínas plasmáticas (>99,9%) no es de esperar que la hemodiálisis altere la concentración de siponimod total o libre, y por ese motivo no se prevén ajustes de la dosis.

Disfunción hepática

Siponimod no se debe usar en pacientes con disfunción hepática grave. No es necesario ajustar la dosis de siponimod en los pacientes con disfunción hepática **leve o moderada**. Cuando se estudió la dosis única de 0,25 mg, el AUC de siponimod libre en los sujetos con disfunción hepática moderada o severa resultó ser un 15% o 50% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. La vida media promedio de siponimod permaneció inalterada en los pacientes con disfunción hepática.

Farmacogenómica

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

Se estimó que la depuración sistémica aparente (CL/F) era de alrededor de 3,11 l/h en los pacientes con EMSP metabolizadores rápidos de *CYP2C9* (*CYP2C9*1*1* y *CYP2C9*1*2*) tras la administración de dosis múltiples de siponimod por vía oral. La CL/F es de 2,5, 1,9, 1,6 y 0,9 l/h en los sujetos con genotipo *CYP2C9*2*2*, *CYP2C9*1*3*, *CYP2C9*2*3* o *CYP2C9*3*3*, respectivamente. El aumento consiguiente en el AUC de siponimod era del 25%, 61%, 91% y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

285% en los sujetos con genotipo *CYP2C9*2*2*, *CYP2C9*1*3*, *CYP2C9*2*3* o *CYP2C9*3*3*, respectivamente, en comparación con los del genotipo *CYP2C9*1*1*. Dado que la depuración aparente estimada en los sujetos con genotipo *CYP2C9*1*2* era similar a la de los sujetos con genotipo *CYP2C9*1*1*, se prevé una exposición a siponimod semejante para ambos genotipos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de Kiendra se comprobó en un estudio de fase III en el que se analizaron dosis diarias de 2 mg de Kiendra en pacientes con EMSP. El estudio de fase II de búsqueda de dosis en pacientes con EMRR había mostrado una reducción dependiente de la dosis en las lesiones inflamatorias en la RM y revelado que la dosis de 2 mg de Kiendra proporcionaba un efecto prácticamente máximo.

Estudio A2304 (EXPAND) sobre EMSP

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

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir 2 mg de Kiendra una vez al día o el placebo. Se realizaron evaluaciones el día de la selección, cada 3 meses y en el momento en que se producían recidivas. Se efectuaron evaluaciones por RM el día de la selección y cada 12 meses.

El criterio de valoración principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses (PDC-3) determinada como un incremento de al menos 1 punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de medio punto [0,5] en los pacientes con EDSS inicial de 5,5 o mayor) que se mantenía durante 3 meses. Los criterios de valoración secundarios claves fueron el tiempo transcurrido hasta el deterioro de al menos el 20% con respecto al inicio en la prueba de la caminata cronometrada de 25 pies (T25FW, *timed 25-foot walk test*) confirmado durante 3 meses y el cambio con respecto al inicio en el número de lesiones en T2. Otros criterios secundarios fueron el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 6 meses (PDC-6), la variación porcentual del volumen encefálico y las medidas de actividad inflamatoria de la esclerosis múltiple (tasa anualizada de recidivas, lesiones en la RM). El cambio en la velocidad de procesamiento cognitivo según la puntuación verbal en la prueba de símbolos y dígitos (SDMT, *Symbol Digit Modality Test*) fue un criterio exploratorio.

El estudio tuvo una duración variable paciente dependiente (su duración mediana fue de 18 meses, rango: 11-37 meses).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

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

El tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses (criterio principal) se alargó considerablemente con Kiendra, con una reducción del riesgo del 21,2% en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos (HR): 0,79; $p < 0,0134$).

Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 2 y la Figura 1.

Tabla 2 Resumen de los resultados según los criterios de eficacia

Parámetro de eficacia	Estadígrafo	Valor estimado (IC del 95%)	Valor de p
Clínico			
Tiempo transcurrido hasta la PDC-3 (criterio de valoración principal)	HR (1)	0,79 (0,65; 0,95)	0,0134
Tiempo transcurrido hasta la PDC-6	HR (1)	0,74 (0,60; 0,92)	0,0058
Tasa anualizada de recidivas (TAR), recidivas confirmadas	Cociente de TAR (3)	0,45 (0,34; 0,59)	<0,0001
Cambio en la SDMT con respecto al inicio	Diferencia entre tratamientos (4)	1,38 (0,58; 2,18)	0,0007
RM			
Cambio en el número de lesiones en T2 (mm^3) con respecto al inicio	Diferencia entre tratamientos (2)	-695 (-877; -513)	<0,0001
Variación porcentual del volumen encefálico con respecto al inicio	Diferencia entre tratamientos (2)	0,15 (0,07; 0,23)	0,0002
Número de lesiones ponderadas en T1 realizadas con Gd	Razón de tasas (5)	0,14 (0,10; 0,19)	<0,0001
Número de lesiones en T2 nuevas o aumentadas	Razón de tasas (6)	0,19 (0,16; 0,24)	<0,0001

Todos los análisis se realizaron en la población completa de análisis (PCA), que incluye a todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis de la medicación de estudio. Los valores de p son bilaterales.

(1) HR (siponimod/placebo), modelo de riesgos proporcionales de Cox.

(2) Diferencia entre tratamientos en el promedio de la variación media al cabo de 12 y 24 meses, modelo de medidas repetidas.

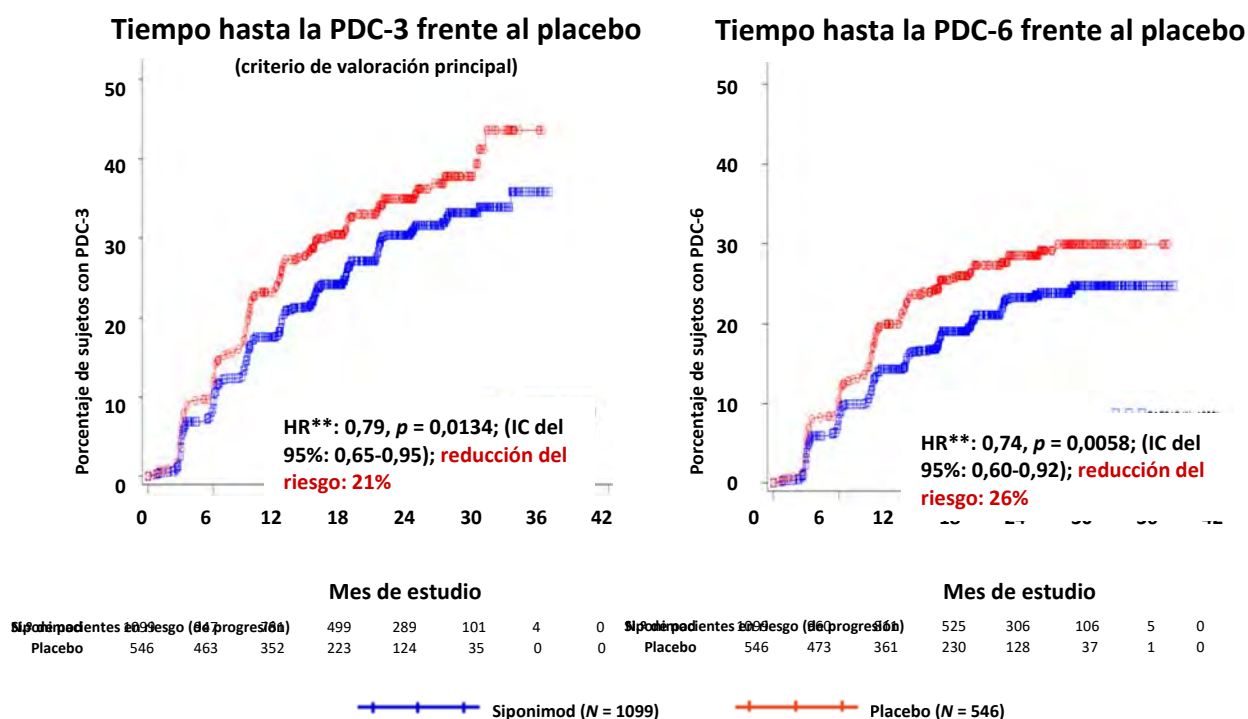
(3) Cociente de TAR (siponimod/placebo), modelo binomial negativo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

- (4) Diferencia entre tratamientos en el promedio de todas las visitas, modelo de medidas repetidas.
 (5) Razón de tasas (siponimod/placebo) hasta el mes 24 inclusive, modelo binomial negativo.
 (6) Razón de tasas (siponimod/placebo) por RM, promedio de los meses 12 y 24, modelo binomial negativo.

Figura 1 Pacientes con PDC-3 o PDC-6 según la EDSS - curvas de Kaplan-Meier (PCA)



Kiendra no alargó significativamente el tiempo transcurrido hasta el deterioro $\geq 20\%$ en la prueba T25FW confirmado durante 3 meses en comparación con el placebo (se observó una reducción cuantitativa del riesgo del 6,2%).

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

Estudio A2201 (BOLD) sobre EMRR

El estudio A2201 fue un ensayo de fase II aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y de búsqueda de dosis con diseño adaptativo en pacientes con EMRR que habían sufrido al menos dos recidivas comprobadas en los últimos 2 años o una recidiva en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg

el último año o presentaban resultados positivos en una RM con realce de Gd a su ingreso en el estudio y tenían una puntuación en la EDSS de entre 0 y 5,0.

El criterio de valoración principal del estudio fue la relación dosis-respuesta entre cinco dosis de Kiendra y el placebo tomando como base el número de lesiones inflamatorias activas únicas combinadas (CUAL) en una RM al mes durante tres meses. Otras medidas de resultado fueron el número de lesiones realizadas con Gd, el número de lesiones nuevas en T2 en la RM y las recaídas de esclerosis múltiple durante 3 y 6 meses.

En el estudio se aleatorizó a 297 pacientes con EMRR en dos cohortes para recibir Kiendra en dosis diarias únicas de 0,5, 2 o 10 mg o el placebo durante 6 meses, en la cohorte 1 ($N = 188$), o en dosis diarias únicas de 0,25 o 1,25 mg o el placebo durante 3 meses en la cohorte 2 ($N = 109$). Se realizaron evaluaciones por RM mensuales y evaluaciones neurológicas cada 3 meses y cuando se producían recaídas.

La edad media era de 36 años, la duración media de la enfermedad era de 7 años; los pacientes habían sufrido un número medio de 2 recaídas en los 2 años anteriores y el 45% de ellos presentaban lesiones realizadas con Gd en la RM al inicio.

El tratamiento con Kiendra produjo una reducción relacionada con la dosis de hasta el 80% en el número de CUAL en comparación con el placebo ($p = 0,0001$). La curva de dosis-respuesta por RM pronosticada por el modelo indicó una eficacia prácticamente máxima con la dosis de 2 mg.

La TAR durante 6 meses disminuyó en un 48% ($p = 0,148$) con la dosis de 10 mg y en un 66% ($p = 0,041$) con la dosis de 2 mg en comparación con el placebo; las TAR eran similares en los grupos de 0,5 mg y del placebo.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

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

REF.: RF1315045/20

REG. ISP N° F-25782/20

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KIENDRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,25 mg**

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Incompatibilidades

No procede.

Precauciones especiales de conservación

Conservar a una temperatura de entre 2 y 8 °C. Mantener el producto en el envase original.

Kiendra no debe utilizarse después de la fecha de caducidad que figura en el envase («EXP»).

Kiendra debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

Ningún requisito en especial.

Precauciones especiales de eliminación

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá eliminarse de conformidad con las normas locales.

Fabricante:

Ver estuche.

Prospecto internacional

Información publicada en: Diciembre de 2018

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza