

Departamento de Registro Farmacéutico

**KIENDRA<sup>®</sup>** (siponimod)  
0,25 mg y 2 mg, comprimidos recubiertos

## Información básica para la prescripción

### Versión 2.4

#### AVISO

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la Información básica sobre la seguridad según la ICH E2C.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 1 de diciembre de 2022

N.º de referencia del SLC: 2022-PSB/GLC-1335-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis  
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer  
sin el consentimiento de Novartis

## **Kiendra**

Inmunosupresor selectivo.

### **1 Marca comercial**

KIENDRA® 0,25 mg y 2 mg, comprimidos recubiertos.

### **2 Descripción y composición**

#### **Forma farmacéutica**

Comprimidos recubiertos.

Kiendra 0,25 mg: Comprimido recubierto, redondo, biconvexo, de bordes biselados y color rojo claro, con el logotipo de Novartis de un lado y la inscripción T del otro.

Kiendra 2 mg: Comprimido recubierto, redondo, biconvexo, de bordes biselados y color amarillo claro, con el logotipo de Novartis de un lado y la inscripción II del otro.

La información puede diferir en algunos países.

#### **Sustancia activa**

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

#### **Excipientes**

##### *Núcleo del comprimido*

Lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, crospovidona (tipo A), behenato de glicerilo y dióxido de silicio coloidal

Cada comprimido de 0,25 mg contiene 62,2 mg de lactosa monohidratada.

Cada comprimido de 2 mg contiene 60,3 mg de lactosa monohidratada.

##### *Recubrimiento del comprimido*

- Recubrimiento del comprimido 0,25 mg: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, talco, lecitina de soja, goma xantana, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.
- Recubrimiento del comprimido 2 mg: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, talco, lecitina de soja, goma xantana, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

La información puede diferir en algunos países.

### 3 Indicaciones

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

### 4 Posología y administración

#### Posología

##### Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Kiendra es necesario determinar el genotipo de *CYP2C9* del paciente. Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo *CYP2C9*\*3\*3 (véanse los apartados 5 Contraindicaciones, 6 Advertencias y precauciones – Farmacogenómica y 11 Farmacología clínica – Farmacogenómica).

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Kiendra, véase el apartado 6 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 11 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.

**Tabla 4-1 Pauta de ajuste de la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de Kiendra**

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

\*La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg al día en los pacientes con genotipo *CYP2C9*\*2\*3 o *CYP2C9*\*1\*3. Véase la información a continuación.

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

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 de 2 mg una vez al día. La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg una vez al día en pacientes con genotipo *CYP2C9\*2\*3* o *CYP2C9\*1\*3* (véase Poblaciones especiales – Farmacogenómica). Para instaurar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (véase Inicio del tratamiento).

## **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, hay que volver a empezar 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.

## **Poblaciones especiales**

### **Farmacogenómica**

Kiendra está contraindicado en pacientes con genotipo *CYP2C9\*3\*3* (véanse los apartados 5 Contraindicaciones, 6 Advertencias y precauciones – Farmacogenómica y 11 Farmacología clínica – Farmacogenómica).

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 6 Advertencias y precauciones – Farmacogenómica y 11 Farmacología clínica – Farmacogenómica).

### **Disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado 11 Farmacología clínica – Poblaciones especiales).

### **Disfunción hepática**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado 11 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 en pacientes mayores de 65 años.

## **Modo de administración**

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

## 5 Contraindicaciones

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

## 6 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 11 Farmacología clínica).

Los efectos de Kiendra sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones (véase el apartado 11 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).

En los pacientes con infección activa severa se ha de 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 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).

Hay que pedir 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. Hay que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Kiendra si el paciente contrae una infección grave.

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

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con moduladores del receptor de la SIP, como Kiendra, y con otros tratamientos para la esclerosis múltiple (véase el apartado 7 Reacciones Adversas). 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 con Kiendra, incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis provocados por el virus de la varicela-zóster (VZV). 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 8 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 7 Reacciones adversas).

### ***Vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos***

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado (véase el apartado 8 Interacciones).

### ***Vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos***

Las vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Kiendra. La decisión de continuar o interrumpir el tratamiento con Kiendra debe basarse en la evaluación de la relación beneficio-riesgo de cada paciente (véanse «Interrupción del tratamiento» más adelante y el apartado 8 Interacciones).

## **Edema macular**

En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular (véase el apartado 7 Reacciones adversas), con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%) (A2304). 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 una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes *mellitus*, uveítis o retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes *mellitus*, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con 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.

## **Bradiarritmia**

### ***Frecuencia cardíaca***

Dado que el inicio del tratamiento con Kiendra produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca (véase el apartado 11 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 4 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 presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

### ***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***

El inicio del tratamiento con Kiendra con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado (véanse los apartados 4 Posología y administración y 5 Contraindicaciones).

Como medida de precaución, los pacientes con:

- bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 l.p.m.),
- bloqueo AV de primer o segundo grado (tipo Mobitz I),

- o antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, si no está contraindicado,

deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Kiendra por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. En estos pacientes 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  $\geq 500$  ms, deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan. Si se precisa tratamiento farmacológico, la observación continuará hasta el día siguiente y, después de la segunda dosis, se repetirá el período de observación de 6 horas.

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

Kiendra no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

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 (*torsade 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  $\leq 50$  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 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 (véanse el epígrafe «Recomendaciones para el inicio del tratamiento» y el apartado 4 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 A2304, se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Kiendra y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo (véase el apartado 7 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.

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.

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.

### **Neoplasias cutáneas**

En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma basocelular (CBC) fue del 1,1% en los pacientes tratados con Kiendra y del 1,3% en los que recibieron placebo. En el estudio A2304, la incidencia de carcinoma de células escamosas (CCE) fue la misma en los pacientes tratados con Kiendra y en los que recibieron placebo (0,2%). No obstante, se han notificado casos adicionales de CBC y CCE en pacientes tratados con Kiendra cuando la exposición fue mayor (véase el apartado 7 Reacciones adversas). También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, en pacientes tratados con Kiendra y en pacientes que recibieron otro modulador de la S1P.

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

### **Efecto sobre la tensión arterial**

En el estudio A2304 de pacientes con EMSP se comunicaron con mayor frecuencia casos de hipertensión en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron placebo (9,0%) (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Los pacientes tratados con Kiendra presentaron un aumento medio de aproximadamente 3 mmHg de la tensión sistólica y de 1,2 mmHg de la tensión diastólica en comparación con el placebo; estos aumentos se detectaron por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistieron durante el tratamiento continuo. La tensión arterial se controlará y tratará adecuadamente durante el tratamiento con Kiendra.

### **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.

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.

### **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* (véanse los apartados 5 Contraindicaciones, 4 Posología y administración y 11 Farmacología clínica – Farmacogenómica).

### **Retirada del tratamiento**

Rara vez se ha observado exacerbación severa de la enfermedad, incluidos rebotes, después de suspender la administración de un modulador de los receptores de la S1P. Se tendrá en cuenta la posibilidad de que ocurra dicha exacerbación severa tras la suspensión del tratamiento con Kiendra.

Los pacientes deben permanecer en observación por si presentan signos de agravamiento de la discapacidad tras suspender la administración de Kiendra y, en caso necesario, debe instaurarse un tratamiento adecuado.

Después de retirar el tratamiento con Kiendra, el 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.

## **7 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 7-1) 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 7-1** Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en el estudio A2304<sup>^</sup>

Reacciones adversas	Kiendra 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Carcinoma basocelular**	1,1	1,3	Frecuente
Carcinoma de células escamosas**	0,2	0,2	Infrecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
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
<b>Trastornos oculares</b>			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente

Reacciones adversas	Kiendra 2 mg (siponimod) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	6,7	3,5	Frecuente
Diarrea	6,4	4,2	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Dolor en una extremidad*	6,3	4,0	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Edema periférico*	8,1	4,4	Frecuente
Astenia	2,5	1,3	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Prueba de función hepática aumentada*	11,3	3,1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1,5	0,5	Frecuente

<sup>^</sup>Población de la fase principal comparativa con placebo.

<sup>\*</sup>Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes.

<sup>\*\*</sup>Reacciones adversas procedentes de la fase de prolongación sin enmascaramiento del estudio de fase III A2304.

## Descripción de reacciones adversas específicas

### Infecciones

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2,5%) que con el placebo (0,7%). Se han notificado casos de infección herpética con Kiendra, incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis provocados por el VZV (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y meningitis criptocócica con Kiendra (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

### Edema macular

El edema macular se comunicó con más frecuencia en los pacientes que recibieron el 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 6 Advertencias y precauciones). Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar el 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 6 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 de la ALT). En el estudio A2304 en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron el placebo (3,1%) y por lo general se trataba de elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la  $\gamma$ -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 el siponimod (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

### **Convulsiones**

En el estudio A2304 en pacientes con EMSP se registraron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod y en el 0,4% de los pacientes que recibieron el placebo. Se desconoce si estos eventos guardaban relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con el 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 estudio A2304 en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de  $-0,1$  l en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

## **8 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 6 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 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.

Por lo general, Kiendra puede comenzar a administrarse inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón  $\beta$  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 6 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 6 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 del siponimod produjo menos efectos cronótopos negativos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) que la adición de siponimod en el estado de equilibrio farmacocinético del propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

### **Vacunas**

#### ***Vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos***

El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos entraña un riesgo de infección y por eso debe evitarse durante el tratamiento con Kiendra y hasta 4 semanas después de haberlo terminado (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones – Vacunas).

#### ***Vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos***

Los posibles efectos del siponimod sobre la respuesta inmunitaria o inmunogenia de determinadas vacunas distintas de las atenuadas que se elaboran con microorganismos vivos se investigaron en un estudio específico con dos vacunas representativas, una vacuna VP23 (vacuna independiente de los linfocitos T) y una vacuna antigripal tetravalente (vacuna dependiente de los linfocitos T). El estudio mostró que el tratamiento concomitante con Kiendra no menoscaba la eficacia de una vacuna VP23 y, por lo tanto, no es necesario pausar el

tratamiento con Kiendra. La eficacia de la vacuna antigripal no se ve comprometida si se interrumpe el tratamiento con Kiendra 1 semana antes y hasta 4 semanas después de la vacunación. Una pausa más corta del tratamiento, de 10 días antes hasta 14 días después de la vacunación, y el tratamiento concomitante con Kiendra solo tuvo un impacto moderado en la eficacia de la vacuna antigripal, con tasas de respuesta del 15% al 30% más bajas que las obtenidas con el placebo (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones – Vacunas).

## Interacciones farmacocinéticas

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

El siponimod es metabolizado principalmente por la forma CYP2C9 del citocromo P450 (79,3%) y en menor grado por la CYP3A4 (18,5%). La CYP2C9 es una enzima polimórfica, y es de prever que los efectos por interacción farmacológica en presencia de inductores de la CYP3A o de la CYP2C9 dependerán del genotipo de *CYP2C9* (véase el apartado 11 Farmacología clínica – Farmacogenómica).

### Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

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

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

### Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

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

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

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas y la evaluación *in silico* (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que la exposición al siponimod puede disminuir en hasta un 76% o un 51% en presencia de inductores potentes de la CYP3A4



y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) o de inductores moderados de la CYP3A4 (como el modafinilo), respectivamente.

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

#### **Pruebas de laboratorio**

El 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.

## **9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

### **9.1 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. Habida cuenta de los datos en animales y de su modo de acción, Kiendra puede causar daños fetales si se administra a las gestantes. Los estudios del desarrollo y la función reproductora en ratas y conejas preñadas han revelado que el siponimod es embriotóxico y fetotóxico en ambas especies y teratógeno en las ratas. Se ha observado una incidencia elevada de pérdidas posimplantacionales y anomalías fetales (externas, urogenitales y esqueléticas) en las ratas, así como muertes embriofetales, abortos y variaciones fetales (esqueléticas y viscerales) en las conejas después de una exposición prenatal al siponimod a partir de dosis que representaban el doble de la exposición humana que se alcanza con la dosis máxima recomendada (DMR) de 2 mg/d.

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

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

En las ratas se apreciaron casos de resorción fetal y teratogenia (malformaciones esqueléticas, como hendidura del paladar y clavículas deformadas, cardiomegalia y edema) con dosis  $\geq 1$  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, el siponimod produjo un aumento significativo de muertes embriofetales y variaciones esqueléticas cuando se administró en dosis  $\geq 1$  mg/kg/d, así como abortos y un número mayor de anomalías esqueléticas o viscerales en dosis de 5 mg/kg/d. La NOAEL para la función reproductora materna y el desarrollo embriofetal fue de 1 y 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 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 el siponimod interviene en la formación de vasos y el desarrollo del esqueleto durante la embriogénesis en los roedores.

## 9.2 Lactancia

### Resumen de los riesgos

Se desconoce si el 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 pasan a la leche materna y dada la posibilidad de que Kiendra produzca reacciones adversas en los lactantes criados al pecho, 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, el siponimod y sus metabolitos pasaron a la leche.

## 9.3 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 del siponimod sobre el feto en desarrollo. Las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos eficaces (con tasas de embarazo inferiores al 1%) mientras estén tomando Kiendra y hasta por lo menos diez días después de haber finalizado el tratamiento (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones – Retirada del tratamiento).

### Fecundidad

No se dispone de datos de fecundidad humana con Kiendra.

El siponimod no afectó los órganos genitales masculinos en las ratas o los macacos ni los parámetros de fecundidad en las ratas (véase el apartado 13 Datos sobre toxicidad preclínica – Estudios de fecundidad).

## 10 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 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 4 Posología y administración y 6 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.

## 11 Farmacología clínica

### Grupo farmacoterapéutico, ATC

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresor selectivo; código ATC: L04AA42.

### Modo de acción

El siponimod es un modulador del receptor de la S1P. Se fija selectivamente en dos de los cinco receptores de la S1P acoplados a la proteína G (GPCR), a saber, S1P<sub>1</sub> y S1P<sub>5</sub>. Al actuar como antagonista funcional en los receptores S1P<sub>1</sub> de los linfocitos, el siponimod impide 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. El 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.

El siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

En estudios en animales se han constatado efectos directos del siponimod en las células nerviosas, a través del S1P<sub>1</sub> en los astrocitos y del S1P<sub>5</sub> 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.

### 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 7 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  $\geq 5$  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 resultados no han revelado que exista potencial arritmógeno relacionado con la prolongación del QT con siponimod. El 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 ( $T_{m\acute{a}x}$ ) hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) tras la administración oral múltiple de siponimod fue de unas 4 horas (rango: 2-12 horas). La absorción del siponimod es elevada ( $\geq 70\%$ , según la cantidad de radioactividad eliminada en la orina y la cantidad de metabolitos en las heces extrapoladas al infinito). Su biodisponibilidad oral absoluta es de 84% aproximadamente. Con la administración de 2 mg de siponimod una vez al día durante 10 días se observó una  $C_{m\acute{a}x}$  media de 30,4 ng/ml y un  $AUC_t$  media 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 ( $C_{m\acute{a}x}$  y AUC). Por consiguiente, Kiendra puede administrarse con independencia de las comidas (véase el apartado 4 Posología y administración).

### **Distribución**

El 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**

El 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 (véase Farmacogenómica más adelante). La vida media de eliminación aparente es de unas 30 horas.

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

### **Linealidad**

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

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

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

El 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, el 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.

## El 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 doble 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 del 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 interacciones farmacológicas y la evaluación *in silico* (farmacocinética fisiológica) del potencial de interacción farmacológica indican que la exposición (AUC) al siponimod se reduce en hasta un 76% o un 51% en presencia de inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) o de inductores moderados de la CYP3A4 (como el modafinilo), respectivamente. La administración 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  $AUC_{\tau,eq}$  y la  $C_{m\acute{a}x,eq}$  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. No obstante, se tiene escasa experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años.

### 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 del siponimod. Dado el elevado porcentaje de unión del siponimod a las proteínas plasmáticas (>99,9%) no es de esperar que la hemodiálisis altere la concentración de siponimod total o libre, y por ese motivo no se prevén ajustes de la dosis.

### Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis de siponimod en los pacientes con disfunción hepática. Cuando se estudió la dosis única de 0,25 mg, el AUC del 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 del siponimod permaneció inalterada en los pacientes con disfunción hepática.

### Farmacogenómica

El genotipo de *CYP2C9* afecta de forma significativa el metabolismo del siponimod. La administración de Kiendra a pacientes homocigóticos para el alelo *CYP2C9\*3* está contraindicada (el genotipo *CYP2C9\*3\*3* está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas) (véase el apartado 5 Contraindicaciones). El uso de Kiendra en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores. 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 (véase el apartado 4 Posología y administración).

Existen otros polimorfismos menos frecuentes de *CYP2C9*. No se ha evaluado la farmacocinética del siponimod en estos sujetos. Algunos polimorfismos, como *CYP2C9\*5*, *CYP2C9\*6*, *CYP2C9\*8* y *CYP2C9\*11*, se asocian a una disminución o pérdida de la actividad enzimática. Se estima que los alelos *CYP2C9\*5*, *CYP2C9\*6*, *CYP2C9\*8* y *CYP2C9\*11* tienen una frecuencia combinada de alrededor del 10% en poblaciones de ascendencia africana, 2% en latinos o hispanos, o menor que el 0,4% en personas de raza blanca y asiática

Tras administrar una dosis única de 0,25 mg de siponimod, las  $AUC_{0-\infty}$  y  $AUC_{0-\text{últ}}$  aumentaron al doble o al cuádruple en los sujetos con genotipo *CYP2C9\*2\*3* o *CYP2C9\*3\*3*, respectivamente, mientras que la  $C_{\text{máx}}$  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 3,11 l/h en los pacientes con EMSP metabolizadores rápidos de *CYP2C9* (*CYP2C9\*1\*1* y *CYP2C9\*1\*2*) tras la administración de dosis múltiples de siponimod por vía oral. La CL/F es de 2,5, 1,9, 1,6 y 0,9 l/h en los sujetos con genotipo *CYP2C9\*2\*2*, *CYP2C9\*1\*3*, *CYP2C9\*2\*3* o *CYP2C9\*3\*3*, respectivamente. Dado que la depuración aparente estimada en los sujetos con genotipo *CYP2C9\*1\*2* era similar a la de los sujetos con genotipo *CYP2C9\*1\*1*, se prevé una exposición al siponimod semejante para ambos genotipos. El aumento consiguiente en el AUC del siponimod era del 25%, 61%, 91% y 285% en los sujetos con genotipo *CYP2C9\*2\*2*, *CYP2C9\*1\*3*, *CYP2C9\*2\*3* o *CYP2C9\*3\*3*, respectivamente, en comparación con los del genotipo *CYP2C9\*1\*1*.

## 12 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.

### Estudio A2304 (EXPAND)

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 según el paciente en cuestión (su duración mediana fue de 21 meses, rango: 1 día a 37 meses).

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 aparición de PDC-3 (criterio principal) se alargó considerablemente con Kiendra, con una reducción del riesgo del 21% en comparación con el

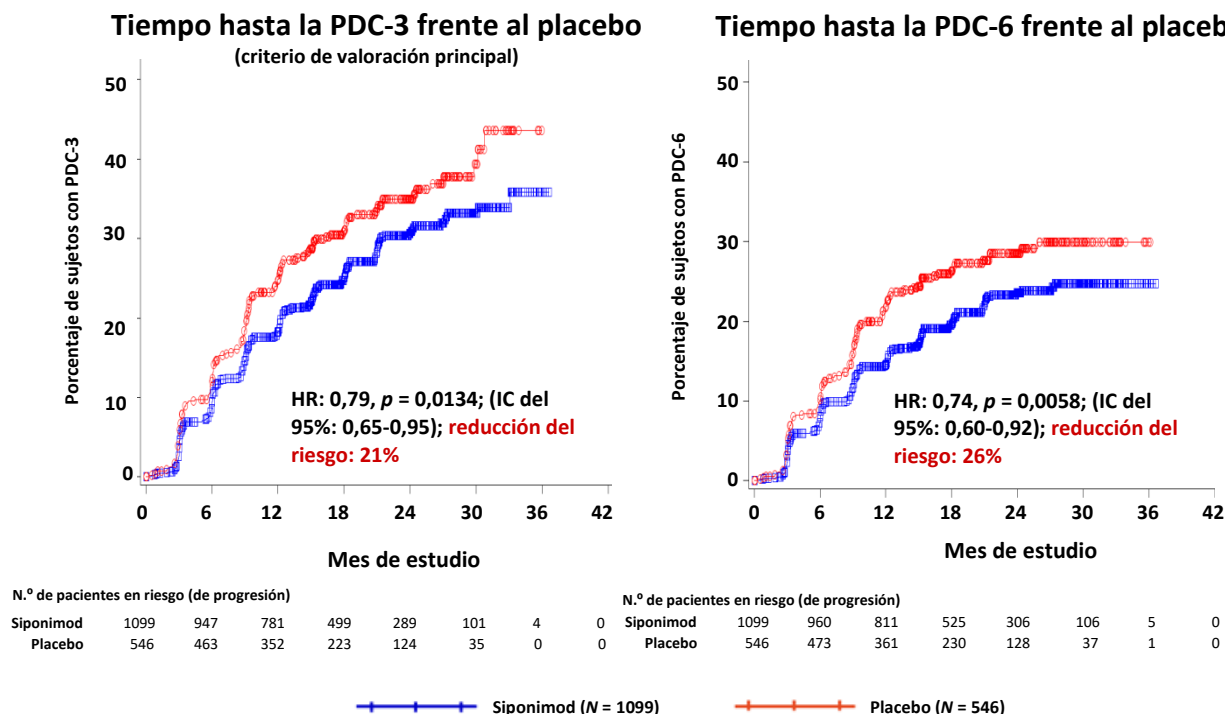
placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0,79;  $p = 0,0134$ ) y una reducción del riesgo de PDC-6 del 26% en comparación con el placebo (HR: 0,74;  $p = 0,0058$ ).

Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 12-1 y la Figura 12-1.

**Tabla 12-1 Resumen de los resultados según los criterios de eficacia**

Criterios de valoración	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg ( $n = 1099$ )	Placebo ( $n = 546$ )
<b>Criterios de valoración clínicos</b>		
<b>Criterio principal de eficacia:</b> Proporción de pacientes con PDC-3 (criterio principal)	26,3%	31,7%
Reducción del riesgo <sup>1</sup>	21% ( $p = 0,0134$ )	
Proporción de pacientes con un aumento del 20%, confirmado durante 3 meses, en la prueba de la caminata cronometrada de 25 pies	39,7%	41,4%
Reducción del riesgo <sup>1</sup>	6% ( $p = 0,4398$ )	
Proporción de pacientes con PDC-6	19,9%	25,5%
Reducción del riesgo <sup>1</sup>	26% ( $p = [0,0058]$ ) <sup>5</sup>	
Tasa anualizada de recidivas (TAR)	0,071	0,152
Reducción en la tasa <sup>2</sup>	55% ( $p < [0,0001]$ ) <sup>5</sup>	
<b>Criterios de RM</b>		
Cambio del volumen lesional en T2 (mm <sup>3</sup> ) con respecto al inicio <sup>3</sup>	+184 mm <sup>3</sup>	+879 mm <sup>3</sup>
Diferencia en el cambio del volumen lesional en T2	-695 mm <sup>3</sup> ( $p < [0,0001]$ ) <sup>6</sup>	
Variación porcentual del volumen encefálico con respecto al inicio (IC del 95%) <sup>3</sup>	-0,497%	-0,649%
Diferencia en la variación porcentual del volumen encefálico	0,152% ( $p = [0,0002]$ ) <sup>5</sup>	
Media acumulada en el número de lesiones ponderadas en T1 realizadas con Gd (IC del 95%) <sup>4</sup>	0,081	0,596
Reducción en la tasa	86% ( $p < [0,0001]$ ) <sup>5</sup>	
Proporción de pacientes con empeoramiento $\geq 4$ puntos confirmado durante 6 meses en la prueba de símbolos y dígitos con respecto al inicio	16,0%	20,9%
Reducción del riesgo <sup>1</sup>	25% ( $p = [0,0163]$ ) <sup>5</sup>	
<sup>1</sup> A partir del modelo de Cox para el tiempo hasta la progresión. <sup>2</sup> A partir de un modelo para eventos recurrentes. <sup>3</sup> Promedio a lo largo del mes 12 y el mes 24. <sup>4</sup> Hasta el mes 24. <sup>5</sup> Valor de $p$ nominal para los criterios de valoración no incluidos en los análisis jerárquicos y no ajustados por multiplicidad. <sup>6</sup> Valor de $p$ no confirmatorio; el procedimiento de análisis jerárquico terminó antes de alcanzar el criterio de valoración.		

**Figura 12-1 Pacientes con PDC-3 o PDC-6 según curvas de Kaplan-Meier de EDSS (población completa de análisis, estudio A2304)**



Los resultados del estudio revelaron una reducción sistemática del riesgo en el tiempo transcurrido hasta la PDC-3 con 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.

### 13 Datos sobre toxicidad preclínica

El siponimod se evaluó en estudios de seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas en ratones, ratas y macacos, así como en estudios de genotoxicidad, carcinogénesis, toxicidad para la función reproductora y el desarrollo, tolerabilidad local, potencial fotorreactivo, inmunotoxicidad, potencial de adicción o dependencia y en una evaluación para calificar las impurezas. Los datos preclínicos de los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas y genotoxicidad no han revelado ningún riesgo especial para el ser humano. Los efectos adversos de los estudios pivotaes con dosis repetidas se observaron en animales cuya exposición era cien veces mayor que la exposición clínica o revestían poco interés para el uso humano. En general, los datos de seguridad preclínicos no han revelado ningún riesgo especial para el ser humano, salvo en el desarrollo embrionario (véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear – Datos en animales).

## Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

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

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

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

El siponimod carece de poder fototóxico y de potencial de adicción o dependencia.

## Carcinogenia y genotoxicidad

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

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

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

En las ratas, se considera que los cambios neoplásicos relacionados con el siponimod (carcinoma o adenoma de células foliculares) observados únicamente en la glándula tiroidea de

los machos y los cambios proliferativos no neoplásicos observados en la glándula tiroidea (de los machos solamente) y en el hígado (de ambos sexos) se deben a un efecto conocido específico de los roedores («eje hepatotiroideo»). Se considera que estos cambios representan efectos adaptativos en los roedores y revisten poco interés a efectos del uso humano.

### **Toxicidad para la función reproductora**

Para más detalles, véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.

### **Fecundidad**

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

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

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

## **14 Información farmacéutica**

### **Incompatibilidades**

No procede.

### **Precauciones especiales de conservación**

Conservar a una temperatura 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.

La información puede diferir en algunos países.

### **Instrucciones de uso y manipulación**

No existen requisitos específicos.

### **Precauciones especiales de eliminación**

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

**Fabricante**

Ver estuche

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