



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:** DI-2024-2572-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 15 de Marzo de 2024

**Referencia:** 1-0047-2000-000542-23-6

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000542-23-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial KYMONOD y nombre/s genérico/s SIPONIMOD , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 04/12/2023 14:39:36, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 04/12/2023 14:39:36, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 15/02/2024 08:01:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 15/02/2024 08:01:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 15/02/2024 08:01:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 15/02/2024 08:01:39 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 15/02/2024 08:01:39 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000542-23-6

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina  
Date: 2024.03.15 19:33:35 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio  
Administradora Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



**KYMONOD**  
**SIPONIMOD 2 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE**

**KYMONOD**  
**Siponimod 2 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina  
Vía de administración oral

**Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de **KYMONOD** contiene: Siponimod 2 mg. Excipientes: c.s.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**Conservar en su envase original a temperatura entre 2- 8°C (antes de la dispensación)**  
**Después de la dispensación: Conservar a temperatura por debajo de 25°C durante un máximo de 3 (tres) meses.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



**FERRINI Jorgelina María De Los Angeles**  
**CUIL 27250217728**



**BISIO Nelida**  
**Agustina**  
**CUIL 27117706090**

**PROYECTO DE INFORMACION PARA PACIENTES**

**KYMONOD**  
**SIPONIMOD 0,25 y 2 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria Argentina**  
**Vía de administración oral**

**Lea esta guía de KYMONOD detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**1. ¿Qué es KYMONOD® y para qué se utiliza?**

**KYMONOD** contiene el principio activo Siponimod que pertenece a un grupo de medicamentos denominados moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P).

**KYMONOD** se utiliza para tratar adultos con Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP) con enfermedad activa. En la enfermedad activa en la EMSP todavía hay presencia de brotes o los resultados de la RM (resonancia magnética) muestran signos de inflamación.

**KYMONOD** ayuda a proteger el sistema nervioso central (SNC) de los ataques del sistema inmunitario propio del organismo. Lo hace de la siguiente manera:

- haciendo que algunos glóbulos blancos sanguíneos (llamados linfocitos) sean menos capaces de moverse libremente dentro del organismo, y
- evitando que estas células lleguen al cerebro y a la médula espinal.

Todo ello reduce la lesión nerviosa causada por la EMSP y como resultado, **KYMONOD** ayuda a enlentecer los efectos de la actividad de la enfermedad (tales como el empeoramiento de la discapacidad, las lesiones en el cerebro y los brotes).

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar KYMONOD?**

**No tome KYMONOD**

- Si es alérgico al Siponimod o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene un síndrome de inmunodeficiencia.
- Si alguna vez ha tenido una leucoencefalopatía multifocal progresiva o una meningitis criptocócica.
- Si padece un cáncer activo.
- Si tiene problemas de hígado graves.

- Si en los últimos 6 meses ha tenido un ataque de corazón, angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular o algún tipo de insuficiencia cardíaca.
- Si tiene algún tipo de latido cardíaco irregular o anormal (arritmia) y no lleva un marcapasos.
- Si los análisis de sangre muestran que su organismo no puede descomponer este medicamento lo suficientemente bien, no debe tomarlo.
- Si está embarazada o podría quedarse embarazada y no está utilizando un método anticonceptivo efectivo.

### **Advertencias y Precauciones**

#### **Consulte a su médico antes de empezar a tomar KYMONOD:**

- Si tiene una infección o si su sistema inmunitario no funciona correctamente (por ejemplo, a causa de una enfermedad o de medicamentos que suprimen el sistema inmunitario).
- Si nunca tuvo varicela y no ha sido vacunado contra la misma. Si desarrolla la varicela durante el tratamiento con **KYMONOD** puede tener un mayor riesgo de presentar complicaciones. Es posible que su médico quiera vacunarlo contra la varicela antes de que usted inicie el tratamiento.
- Si tiene previsto recibir alguna vacuna. Su médico lo asesorará al respecto.
- Si alguna vez ha tenido, o tiene, problemas en la visión (un trastorno llamado edema macular) o una infección o inflamación en el ojo (uveítis). Es posible que el médico quiera realizarle exploraciones en el ojo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento de forma regular. **KYMONOD** puede causar inflamación de la mácula (el área del ojo que le permite ver formas, colores y detalles) conocido como edema macular. La probabilidad de desarrollar edema macular es mayor si ha tenido un edema macular con anterioridad o si alguna vez ha tenido uveítis (una inflamación en el ojo).
- Si tiene diabetes. La probabilidad de desarrollar edema macular es mayor en pacientes con diabetes.
- Si alguna vez ha tenido alguno de los siguientes trastornos (aunque esté recibiendo tratamiento para ellos): enfermedad cardíaca grave, latido cardíaco irregular o anormal (arritmia), accidente cerebrovascular (ictus) u otra enfermedad relacionada con los vasos sanguíneos del cerebro, frecuencia cardíaca lenta, desmayo, alteración del ritmo cardíaco (indicado por resultados anómalos en el ECG).
- Si tiene problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño).
- Si tiene una presión arterial alta que no puede controlarse con medicamentos. Tendrá que controlar su presión arterial regularmente.
- Si alguna vez ha tenido problemas del hígado. Su médico le puede realizar análisis de sangre para controlar su función hepática antes de recetarle **KYMONOD**.
- Si pudiera quedar embarazada, ya que Siponimod puede causar daño al feto cuando se usa durante el embarazo. Antes de iniciar el tratamiento, su médico le explicará el riesgo y le pedirá que se haga una prueba de embarazo para asegurarse de que no esté embarazada. Durante el tratamiento y durante los 10 días posteriores a la interrupción del tratamiento, debe usar un método anticonceptivo efectivo.

Si presenta alguno de los siguientes síntomas mientras toma **KYMONOD**, **informe a su médico inmediatamente** ya que podría ser grave:

- Si tiene una infección. **KYMONOD** disminuye el número de glóbulos blancos en la sangre. Los glóbulos blancos combaten las infecciones, por lo que durante el tratamiento con **KYMONOD** (y hasta 3 a 4 semanas después de dejar de tomarlo) usted puede contraer infecciones con mayor facilidad. Esto podría ser grave e incluso potencialmente mortal.
- Si cree que su EM está empeorando o si advierte cualquier síntoma nuevo o inusual. Una infección del cerebro muy rara denominada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) puede causar síntomas similares a los de la EMSP. Puede aparecer en pacientes que estén tomando medicamentos como **KYMONOD** y otros medicamentos usados para tratar la EM.

- Si tiene fiebre, se siente como si tuviera gripe o tiene dolor de cabeza junto con rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas o confusión. Éstos pueden ser síntomas de meningitis y/o encefalitis causadas por una infección por hongos o por virus (como la meningitis criptocócica).
- Si nota cambios en su visión, por ejemplo, si el centro de su campo de visión se vuelve borroso o con sombras, aparece una mancha ciega en el centro de su campo de visión, o si tiene problemas para ver colores o pequeños detalles. Éstos pueden ser síntomas de un edema macular. En las fases tempranas del edema macular es posible que no tenga ningún síntoma y puede causar algunos de los mismos síntomas visuales a los de un brote de EM (neuritis óptica). El médico puede querer que le realicen una exploración del ojo 3 o 4 meses después de iniciar el tratamiento y posiblemente repetirla más adelante. Si se confirma un edema macular, su médico puede aconsejarle que suspenda el tratamiento con **KYMONOD**.
- Si presenta síntomas tales como inicio repentino de dolor de cabeza intenso, confusión, convulsiones y cambios en la visión. Éstos pueden ser síntomas de una patología denominada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).
- Si tiene síntomas tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio, tono amarillento de la piel o de la parte blanca del ojo u orina anormalmente oscura, sin causa aparente. Éstos pueden ser síntomas de problemas en el hígado.
- Si nota algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas.

#### **Frecuencia cardíaca lenta (bradicardia) y latidos del corazón irregulares**

Durante los primeros días de tratamiento, **KYMONOD** puede causar un descenso en la frecuencia cardíaca (bradicardia). Puede que no note nada o puede que se sienta mareado o cansado. También puede provocar que los latidos del corazón sean irregulares al inicio del tratamiento. Si hubiera cualquier indicio de que usted tuviera un mayor riesgo de sufrir estos efectos, su médico puede decidir supervisarlo más estrechamente al inicio del tratamiento, derivarlo primero a un médico especialista del corazón (cardiólogo) o no recetarle **KYMONOD**.

#### **Análisis antes y durante el tratamiento**

La rapidez con que este medicamento se descompone (metaboliza) en el organismo varía de un paciente a otro y por lo tanto diferentes personas necesitan dosis diferentes. Su médico le realizará un análisis de sangre o de saliva antes de iniciar el tratamiento para determinar qué dosis es la mejor para usted. En casos raros, el resultado del análisis puede indicar que usted no debe tomar **KYMONOD**.

#### **Recuento sanguíneo**

El efecto esperado del tratamiento con **KYMONOD** es disminuir la cantidad de glóbulos blancos en la sangre. Generalmente este descenso vuelve a los valores normales entre 3 y 4 semanas después de interrumpir el tratamiento. Si le tienen que hacer algún análisis de sangre, informe a su médico que está tomando **KYMONOD**. De lo contrario, los resultados pueden no ser claros para el médico y en función del tipo de análisis de sangre puede ser necesario extraer una muestra de sangre mayor de lo habitual.

Antes de iniciar el tratamiento con **KYMONOD** su médico confirmará si tiene una cantidad suficiente de glóbulos blancos en sangre y es posible que quiera repetir este control periódicamente. En el caso de que no tenga una cantidad suficiente de glóbulos blancos, su médico puede pedirle que no tome **KYMONOD** o que reduzca la dosis.

Antes de iniciar el tratamiento, se le realizará un análisis de sangre también para comprobar que su hígado funcione bien.

#### **Cáncer de piel**

Se han notificado casos de cáncer de piel en pacientes con EM que han sido tratados con **KYMONOD**. Informe a su médico inmediatamente si nota algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas. Los síntomas de un cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (p. ej. lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, forma o tamaño. Antes de iniciar el tratamiento con **KYMONOD**, se requiere un examen de la piel para comprobar si tiene algún nódulo en la piel. Su médico también le realizará controles periódicos

de la piel durante el tratamiento con **KYMONOD**. Si aparece algún problema en la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo, quien puede decidir que es importante visitarle de forma regular.

#### **Exposición al sol y protección frente al sol**

**KYMONOD** debilita su sistema inmunológico. Esto puede aumentar su riesgo de desarrollar cáncer de piel. Debe limitar su exposición al sol y a los rayos UV mediante:

- el uso de ropa protectora adecuada.
- la aplicación de forma habitual de una crema de protección solar con un índice alto de protección UV.

#### **Empeoramiento de la EM tras la interrupción del tratamiento con KYMONOD**

No deje de tomar **KYMONOD** ni cambie la dosis que le han recetado sin consultar antes con su médico. Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM empeora después de haber interrumpido el tratamiento con **KYMONOD**.

#### **Pacientes mayores de 65 años**

No hay experiencia con **KYMONOD** en pacientes de edad avanzada. Consulte con su médico si tiene alguna inquietud.

#### **Niños y adolescentes**

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años ya que aún no se ha estudiado en este grupo de edad.

#### **Otros medicamentos y KYMONOD**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Asegúrese de informar a su médico si está tomando o recibiendo alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón, como amiodarona, procainamida, quinidina o sotalol. Su médico podría decidir no recetarle **KYMONOD**® debido a que podrían intensificar el efecto sobre los latidos irregulares del corazón.
- Medicamentos que enlentecen los latidos del corazón, como diltiazem o verapamilo (que pertenecen a un grupo de medicamentos denominados antagonistas de los canales de calcio), digoxina o ivabradina. Su médico podría derivarlo a un médico especialista del corazón, ya que podría ser necesario cambiar sus medicamentos debido a que **KYMONOD** también puede enlentecer los latidos del corazón durante los primeros días de tratamiento. Si está tomando un betabloqueante, como atenolol o propranolol, su médico podría pedirle detener temporalmente el tratamiento betabloqueante hasta haber alcanzado su dosis diaria completa de **KYMONOD**.
- Medicamentos que afectan al sistema inmune, como quimioterapia, los inmunosupresores u otros medicamentos utilizados para tratar la EM. Su médico podría pedirle que deje de realizar estos tratamientos para evitar un aumento del efecto sobre el sistema inmune.
- Si necesita recibir una vacuna. Durante el tratamiento con **KYMONOD** y hasta 4 semanas después de haber interrumpido el tratamiento, no deben administrarle cierto tipo de vacunas (denominadas vacunas elaboradas con microorganismos vivos atenuados) ya que pueden desencadenar la aparición de las infecciones que las propias vacunas deberían prevenir.
- Fluconazol y otros medicamentos que pueden producir un aumento de los niveles de **KYMONOD** en la sangre y no se recomienda tomarlos en combinación con **KYMONOD**.
- Carbamazepina y otros medicamentos que pueden producir una disminución de los niveles de **KYMONOD** en su sangre y por lo tanto impedir que éste funcione adecuadamente.
- Modafinilo y otros medicamentos que pueden producir una disminución de los niveles de **KYMONOD** en la sangre en ciertos pacientes y por lo tanto impedir que éste funcione adecuadamente.
- Fototerapia con radiación UV o fotoquimioterapia PUVA. La terapia UV durante el tratamiento con **KYMONOD** puede aumentar su riesgo de desarrollar cáncer de piel.

#### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.



No use **KYMONOD** durante el embarazo, ni si tiene intención de quedar embarazada, ni tampoco si es una mujer que podría quedar embarazada y no utiliza un método anticonceptivo efectivo. Si **KYMONOD** se usa durante el embarazo, existe el riesgo de causar daño al feto. Si es una mujer que podría quedar embarazada, su médico le informará sobre este riesgo antes de iniciar el tratamiento con **KYMONOD**® y le pedirá que se haga una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada.

Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con **KYMONOD**® y durante al menos los 10 días posteriores a la interrupción del tratamiento para evitar quedar embarazada.

Consulte con su médico los métodos anticonceptivos fiables.

Si queda embarazada durante el tratamiento con **KYMONOD**, informe inmediatamente a su médico. Su médico decidirá interrumpir el tratamiento. Se le realizará un seguimiento prenatal específico.

Durante el tratamiento con **KYMONOD** no debe amamantar. **KYMONOD** puede pasar a la leche materna y existe el riesgo de efectos adversos graves para el bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que **KYMONOD** afecte su capacidad para conducir y utilizar máquinas cuando está con la dosis de tratamiento regular. Al inicio del tratamiento puede que ocasionalmente se sienta mareado. Por ello, el primer día de tratamiento con **KYMONOD** no debe conducir ni utilizar máquinas.

### **KYMONOD contiene lactosa.**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. ¿Cómo tomar KYMONOD?**

El tratamiento con **KYMONOD** será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la EM. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

### **¿Cómo debo tomar KYMONOD?**

#### **Inicio del tratamiento**

Le entregarán un envase de ajuste de dosis con el cual su dosis se irá aumentando gradualmente durante 5 días. Siga las instrucciones que figuran en el envase (ver también la tabla “Envase de ajuste de dosis”).

La finalidad del período de ajuste de dosis es reducir el riesgo de reacciones adversas en el corazón al inicio del tratamiento. Su médico puede supervisarle estrechamente al inicio del tratamiento si presenta el riesgo de que su latido cardíaco se vuelva más lento o irregular.

**Tabla: Envase de ajuste de dosis**

<b>Día</b>	<b>Dosis</b>	<b>Número de comprimidos de KYMONOD 0,25 mg a tomar</b>
Día 1	0,25 mg	1 comprimido
Día 2	0,25 mg	1 comprimido
Día 3	0,5 mg	2 comprimidos
Día 4	0,75 mg	3 comprimidos
Día 5	1,25 mg	5 comprimidos

El día 6 pasará a tomar su dosis de tratamiento regular.

Los primeros 6 días de tratamiento, se recomienda tomar los comprimidos por la mañana con o sin alimentos.

#### **Dosis de tratamiento**

La dosis recomendada es 2 mg una vez al día con o sin alimentos.

Su médico podría indicarle que tomara solo 1 mg una vez al día si el análisis de sangre realizado antes de iniciar el tratamiento mostró que su organismo descompone **KYMONOD** lentamente. Sin embargo, si este es su caso, tenga en cuenta que es seguro tomar cinco comprimidos de 0,25 mg en el día 5 del período de ajuste de dosis tal como se indica anteriormente.

**KYMONOD** se administra por vía oral. Tome el comprimido con agua.

**Si toma más KYMONOD del que debe**

Si ha tomado demasiados comprimidos de **KYMONOD**, o si por error el primer comprimido que ha tomado era del envase con la dosis de tratamiento en lugar del envase de ajuste de dosis, hable inmediatamente con su médico. Éste podría decidir mantenerlo en observación.

**Si olvidó tomar KYMONOD**

Si durante los primeros 6 días de tratamiento olvida tomar su dosis un día, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico tendrá que recetarle un nuevo envase de ajuste de dosis. Usted tendrá que reiniciar el tratamiento con el día 1.

Si olvida tomar una dosis cuando está con la dosis de tratamiento regular (día 7 en adelante), tómela tan pronto se dé cuenta de ello. Si es casi la hora de tomar la siguiente dosis, no tome la dosis olvidada y continúe según la pauta habitual de toma. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si olvida tomar **KYMONOD** durante 4 o más días consecutivos, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico tendrá que recetarle un nuevo envase de ajuste de dosis y usted tendrá que reiniciar el tratamiento con el día 1.

**Si interrumpe el tratamiento con KYMONOD**

No interrumpa el tratamiento con **KYMONOD** ni cambie su dosis sin consultarlo antes con su médico.

**KYMONOD** permanecerá en su organismo hasta 10 días después de que interrumpa el tratamiento. El número de glóbulos blancos (linfocitos) en sangre puede permanecer bajo durante un período de hasta 3 a 4 semanas tras la interrupción del tratamiento con **KYMONOD**. Es posible que los efectos adversos descritos en este prospecto aparezcan todavía durante este período.

Si tiene que reanudar el tratamiento con **KYMONOD** tras una pausa de más de 4 días después de haberlo interrumpido, su médico le recetará un nuevo envase de ajuste de dosis y usted tendrá que reiniciar el tratamiento con el día 1.

Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM empeora después de haber interrumpido el tratamiento con **KYMONOD**.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento pregunte a su médico.

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de KYMONOD?**

Al igual que todos los medicamentos, **KYMONOD** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten. Es importante que conozca cuales pueden ser estos efectos adversos. **Algunos efectos adversos pueden ser graves.**

**Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos ya que puede necesitar tratamiento médico.**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Sarpullido con pequeñas ampollas llenas de líquido, que aparecen sobre la piel enrojecida (síntomas de una infección vírica denominada herpes zóster, que puede ser grave)
- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales (CCB) que a menudo se presenta en forma de nódulo con apariencia de perla, aunque también puede tener otras formas.
- Fiebre, dolor de garganta y/o úlceras en la boca debido a una infección (linfopenia)
- Convulsiones, ataques
- Alteraciones visuales tales como una sombra o una mancha ciega en el centro del campo visual, visión borrosa, problemas para ver colores o detalles (síntomas de un edema macular, que es una inflamación en la zona de la mácula de la retina en la parte trasera del ojo)
- Latido del corazón irregular (bloqueo auriculoventricular)
- Latido del corazón lento (bradicardia)

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células escamosas que se puede presentar en forma de nódulo firme de color rojo, una llaga con una costra, o una nueva llaga sobre una cicatriz existente

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Infecciones criptocócicas (un tipo de infección por hongos), incluyendo meningitis criptocócica con síntomas como cefalea junto con rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas o confusión.

**Otros posibles efectos adversos**

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

- Cefalea
- Hipertensión, a veces con síntomas como cefalea y mareo
- Resultados del análisis de sangre que muestran un aumento de los niveles de los enzimas del hígado

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Lunares nuevos
- Mareo
- Agitaciones involuntarias del cuerpo (temblor)
- Diarrea
- Náuseas
- Dolor en las manos o en los pies
- Hinchazón de manos, tobillos, piernas o pies (edema periférico)
- Debilidad (astenia)
- Resultados en la prueba de la función pulmonar que muestran una función disminuida

Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía. Su médico puede recetarle un medicamento para tratar síntomas tales como náuseas, vómitos y diarrea.

Informe inmediatamente a su médico si nota cualquiera de los efectos adversos detallados previamente.

## **5. Sobredosificación de KYMONOD**

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con Siponimod y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En el caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de soporte y administrar tratamiento sintomático.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

## **6. Conservación de KYMONOD**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original.

Antes de la dispensación: Conservar en heladera a una temperatura entre 2°C y 8°C.

Después de la dispensación: Conservar a una temperatura por debajo de 25°C durante un máximo de 3 (tres) meses.

## 7. Información adicional de KYMONOD

### Composición de KYMONOD

- El principio activo es Siponimod. Cada comprimido contiene 0,25 mg o 2 mg de Siponimod. Los excipientes son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, talco, dibehenato de glicerilo, dióxido de silicio coloidal, Opadry II Blanco, Laca Roja #40 Allura AC AL 38-42%.

### Presentación de KYMONOD

**KYMONOD/Siponimod 0,25 mg:** Envases conteniendo 12 y 120 comprimidos recubiertos.

**KYMONOD/Siponimod 2 mg:** Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

*Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [fvg.argentina@tuteurgroup.com](mailto:fvg.argentina@tuteurgroup.com) o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234*

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

Si necesitas orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunícate al 0800-333-3551 (Exclusivo para Argentina)

[www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Fecha de última revisión:



**KYMONOD**  
**SIPONIMOD 0,25 y 2 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

## **Proyecto de Prospecto**

**KYMONOD**  
**SIPONIMOD 0,25 y 2 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria Argentina**  
**Vía de administración oral**

### **COMPOSICIÓN**

#### **Composición de KYMONOD**

El principio activo es Siponimod. Cada comprimido contiene 0,25 mg o 2 mg de Siponimod. Los excipientes son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, talco, dibehenato de glicerilo, dióxido de silicio coloidal, Opadry II Blanco, Laca Roja #40 Allura AC AL 38-42%.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inmunosupresor, inmunosupresor selectivo  
Código ATC: L04AA42

### **INDICACIONES**

**KYMONOD** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria.

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

#### **Mecanismo de acción**

El Siponimod es un modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). El Siponimod se une selectivamente a dos de los cinco receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) de la S1P, concretamente a S1P1 y S1P5. Al actuar como un antagonista funcional en los receptores de la S1P1 de los linfocitos, el Siponimod previene la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos. Esto reduce la recirculación de las células T en el sistema nervioso central (SNC) y limita la inflamación central.

### **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 es de unas 4 horas (rango: de 2 a 12 horas). La absorción del Siponimod es elevada ( $\geq 70\%$ , según la cantidad de radioactividad excretada en la orina y la cantidad de metabolitos en las heces extrapoladas al infinito). La biodisponibilidad oral absoluta del Siponimod es del 84 % aproximadamente. Con la administración de 2 mg de Siponimod una vez al día durante 10 días se observó una  $C_{m\acute{a}x}$  media de 30,4 ng/ml y un  $AUC_{tau}$  medio de 558 h\*ng/ml el día 10. El estado estacionario se alcanzó al cabo de 6 días aproximadamente de administración múltiple de Siponimod una vez al día.

A pesar del incremento en el  $T_{m\acute{a}x}$  a 8 horas después de una dosis única, la ingestión de alimentos no tuvo ningún efecto sobre la exposición sistémica del Siponimod ( $C_{m\acute{a}x}$  y AUC), por lo tanto, Siponimod se puede tomar con independencia de las comidas.

#### **Distribución**

El Siponimod se distribuye a los tejidos corporales con un volumen de distribución medio moderado de 124 litros. La fracción de Siponimod detectada en plasma es del 68 % en humanos. El Siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La unión del Siponimod a proteínas es  $>99,9\%$  en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

### **Biotransformación**

El Siponimod se metaboliza ampliamente, principalmente a través del citocromo P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) y en menor grado mediante el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %).

No se espera que la actividad farmacológica de los metabolitos principales M3 y M17 contribuya al efecto clínico ni a la seguridad del Siponimod en humanos.

Las investigaciones in vitro indicaron que a la dosis terapéutica de 2 mg una vez al día, el Siponimod y sus metabolitos sistémicos principales M3 y M17 no muestran ningún potencial de interacción farmacológica clínicamente relevante para todos los enzimas CYP y transportadores investigados, y no requiere investigación clínica.

El CYP2C9 es polimórfico y el genotipo afecta las contribuciones parciales de las dos vías metabólicas oxidativas a la eliminación global. El modelo PBPK indica que existe una inhibición diferencial dependiente del genotipo CYP2C9 y una inducción de las vías del CYP3A4. Con la disminución de la actividad metabólica del CYP2C9 en los genotipos respectivos, se prevé un mayor efecto de los inductores del CYP3A4 sobre la exposición al Siponimod.

### **Eliminación**

En los pacientes con EM se estimó un *clearance* sistémico aparente (CL/F) de 3,11 l/h. La semivida de eliminación aparente de Siponimod es de 30 horas aproximadamente.

El Siponimod se elimina de la circulación sistémica principalmente por el metabolismo y la excreción biliar/fecal posterior. No se detectó Siponimod inalterado en la orina.

### **Linealidad**

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

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

### **Poblaciones especiales**

#### *Genotipo CYP2C9*

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

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

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

Genotipo CYP2C9	Frecuencia en Caucásicos	CL/F (L/h) aproximado	% de CL/F CYP2C9*1*1	% aumento de la exposición frente a CYP2C9*1*1
Metabolizadores extensivos				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-

Metabolizadores intermedios				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Metabolizadores pobres				
CYP2C9*2*3	1,4-1,7	1,6-1,8	52-55	91
CYP2C9*3*3	0,3-0,4	0,9	26	284

*Pacientes de edad avanzada*

Los resultados de la farmacocinética poblacional sugieren que no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años). En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes mayores de 61 años. Siponimod se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada.

*Sexo*

Los resultados de farmacocinética poblacional sugieren que no es necesario ningún ajuste de la dosis basado en el sexo.

*Raza/Etnia*

No hubo diferencias en los parámetros farmacocinéticos con dosis únicas entre los sujetos sanos japoneses y los caucásicos, lo que indica que la farmacocinética de Siponimod no presenta sensibilidad étnica.

*Insuficiencia renal*

No son necesarios ajustes de la dosis de Siponimod en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La semivida y la  $C_{m\acute{a}x}$  de Siponimod medias (total y libre) eran comparables entre los sujetos con insuficiencia renal grave y los sujetos sanos. Únicamente las AUC<sub>s</sub> total y libre estaban ligeramente aumentadas (en un 23 a 33 %) en comparación con los sujetos sanos. No se han estudiado los efectos de la enfermedad renal terminal ni de la hemodiálisis sobre la farmacocinética del Siponimod. Debido al elevado grado de unión de Siponimod a proteínas plasmáticas (>99,9 %), no se espera que la hemodiálisis altere la concentración de Siponimod total y libre y en base a estas consideraciones, no se prevén ajustes de la dosis.

*Insuficiencia hepática*

Siponimod no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave. No son necesarios ajustes de la dosis de Siponimod en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Para la dosis única de 0,25 mg estudiada, el AUC farmacocinético del Siponimod libre es un 15 % y un 50 % superior en sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. En los pacientes con insuficiencia hepática, la semivida media del Siponimod no cambió.

**Farmacodinamia**

*Reducción de los linfocitos en sangre periférica*

El Siponimod induce una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos en sangre periférica en las 6 horas siguientes a la administración de la primera dosis, debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Con la administración diaria continuada el recuento de linfocitos sigue disminuyendo, llegando a un recuento de linfocitos medio (IC 90 %) mínimo de aproximadamente 0,560 (0,271-1,08) células/nl en un paciente con EMSP típico con genotipo CYP2C9\*1\*1 o \*1\*2, de raza distinta a la japonesa y que corresponde al 20-30 % del valor inicial. Los recuentos bajos de linfocitos se mantienen con la administración diaria.

En la gran mayoría (90 %) de pacientes con EMSP, los recuentos de linfocitos vuelven a los valores normales en los 10 días siguientes a la interrupción del tratamiento. Tras la interrupción del tratamiento con Siponimod pueden persistir efectos de disminución residuales en el recuento de linfocitos periférico hasta 3-4 semanas después de la última dosis.

*Frecuencia y ritmo cardíacos*

El Siponimod produce una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca y de la conducción auriculoventricular al inicio del tratamiento lo cual por su mecanismo de acción está relacionado con la activación de los canales de potasio de rectificación interna acoplados a proteínas G (GIRK) mediante la estimulación del receptor S1P1 y dando lugar a una hiperpolarización celular y una reducción de la excitabilidad. Debido a su antagonismo funcional en los receptores S1P1, el ajuste de dosis inicial de Siponimod desensibiliza los canales GIRK sucesivamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

#### *Potencial para prolongar el intervalo QT*

Los efectos de la dosis terapéutica (2 mg) y supraterapéutica (10 mg) de Siponimod en la repolarización cardíaca se investigaron en un estudio exhaustivo del intervalo QT. Los resultados no sugieren ningún potencial arritmogénico relacionado con la prolongación del intervalo QT con Siponimod. Siponimod aumentó el cambio medio en el intervalo QTcF con respecto al inicio corregido por el placebo ( $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ) en más de 5 ms, con un efecto medio máximo de 7,8 ms (2 mg) y 7,2 ms (10 mg) respectivamente, a las 3 horas tras la administración. El límite superior del IC unilateral del 95 % para el  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  permaneció por debajo de 10 ms en todos los tiempos analizados. Un análisis categórico no reveló ningún valor de QTc surgido durante el tratamiento superior a 480 ms, ningún aumento del QTc de más de 60 ms con respecto al inicio y ningún valor de QT/QTc corregido o no corregido superó los 500 ms.

#### *Función pulmonar*

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

#### *Eficacia clínica y seguridad*

La eficacia de Siponimod se ha investigado en un ensayo de fase III que evalúa la administración de dosis de 2 mg una vez al día en pacientes con EMSP.

#### *Estudio 1 en EMSP*

El Estudio 1 fue un ensayo de fase III determinado por el número de eventos y el tiempo de seguimiento, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes con EMSP con evidencia documentada de progresión en los 2 últimos años en ausencia de brotes o con independencia de los mismos, sin evidencia de brotes en los 3 meses previos al reclutamiento en el ensayo y con una puntuación media de 3,0 a 6,5 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) en el momento de entrar en el estudio. La puntuación media en la EDSS al inicio fue de 6,0. No se incluyeron pacientes mayores de 61 años. En relación con la actividad de la enfermedad, las características distintivas de la actividad inflamatoria en la EMSP pueden estar relacionadas con los brotes o con la imagen (es decir lesiones T1 realizadas con Gd o lesiones T2 activas [nuevas o que han crecido]).

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir Siponimod 2 mg una vez al día o placebo. Se realizaron evaluaciones clínicas en el momento de la selección, cada 3 meses y en el momento que se producía un brote. Se efectuaron evaluaciones por RM en el momento de la selección y cada 12 meses.

La variable principal del ensayo fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada (PDC) durante 3 meses, determinada como un incremento de al menos 1 punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5 o superior), que se mantenía durante 3 meses. Las variables secundarias claves fueron el tiempo transcurrido hasta un empeoramiento de al menos un 20 % con respecto al inicio, en la prueba de la marcha cronometrada de 25 pies (T25FW, por sus siglas en inglés) confirmado durante 3 meses y el cambio en el volumen de lesiones en T2 respecto al inicio. Las variables secundarias adicionales incluyeron el tiempo transcurrido hasta una PDC durante 6 meses, el cambio porcentual en el volumen



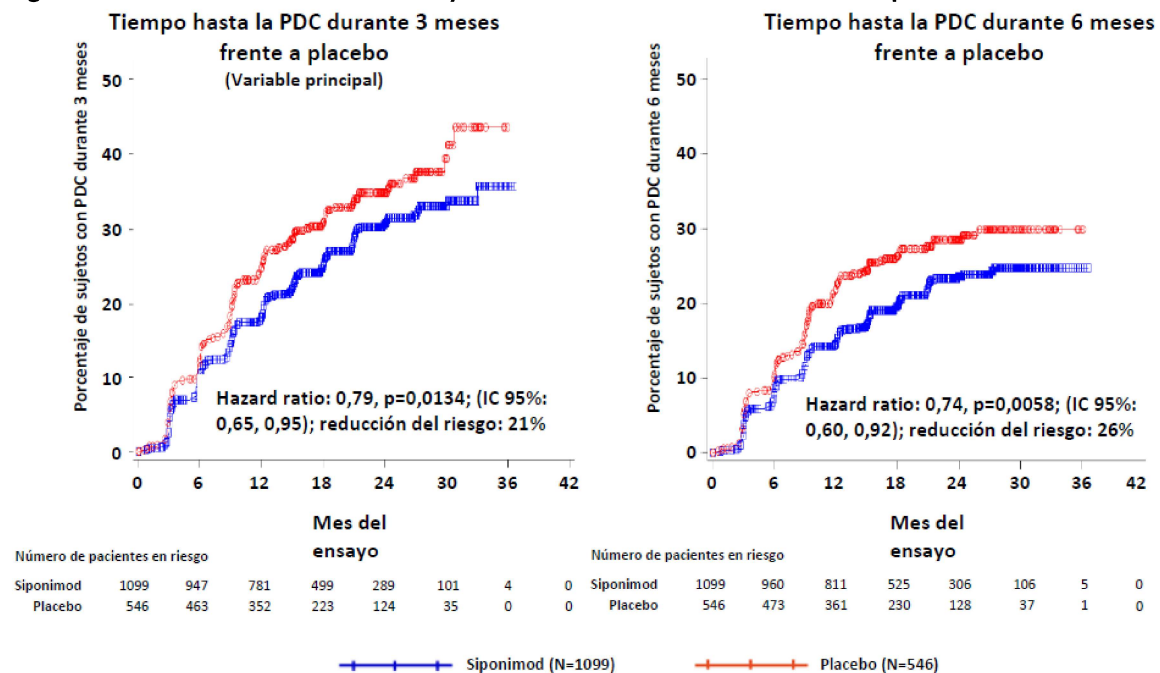
cerebral y las mediciones de la actividad inflamatoria de la enfermedad (tasa anualizada de brotes, lesiones en la RM). El cambio en la velocidad de procesamiento cognitivo medido según la puntuación de la prueba *Symbol Digit Modality Test*, fue una variable exploratoria.

La duración del ensayo fue variable en función del paciente (la duración media fue de 21 meses, rango: 1 día a 37 meses).

En el ensayo se aleatorizaron 1651 pacientes para recibir Siponimod 2 mg (N=1105) o placebo (N=546); el 82 % de los pacientes tratados con Siponimod y el 78 % de los pacientes tratados con placebo completaron el ensayo. La mediana de edad fue de 49 años, la mediana de la duración de la enfermedad fue de 16 años y la mediana de la puntuación EDSS fue de 6,0 al inicio. El 64 % de los pacientes no tuvo ningún brote en los 2 años previos a la entrada en el estudio y el 76 % no presentaba lesiones realizadas con gadolinio (Gd) en su RM inicial. El 78 % de los pacientes habían recibido un tratamiento previo para la EM.

El tiempo hasta la aparición de la PDC durante 3 meses y 6 meses se retrasó de manera significativa con Siponimod, con una reducción del riesgo de PDC durante 3 meses del 21 % comparado con el placebo (hazard ratio [HR] 0,79,  $p=0,0134$ ) y una reducción del riesgo de PDC durante 6 meses del 26 % comparado con el placebo (HR 0,74,  $p=0,0058$ ).

**Figura 1: Pacientes con PDC durante 3 y 6 meses en base a las curvas EDSS-Kaplan-Meier**



**Tabla 2: Resultados clínicos y de RM del Estudio 1**

Variables	Estudio 1	
	Siponimod 2 mg (n=1099)	Placebo (n=546)
<b>Variables clínicas</b>		
Variable principal de eficacia: Proporción de pacientes con una progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses (variable principal)	26,3 %	31,7 %
Reducción del riesgo <sup>1</sup>	21 % ( $p=0,0134$ )	
Proporción de pacientes con un	39,7 %	41,4 %

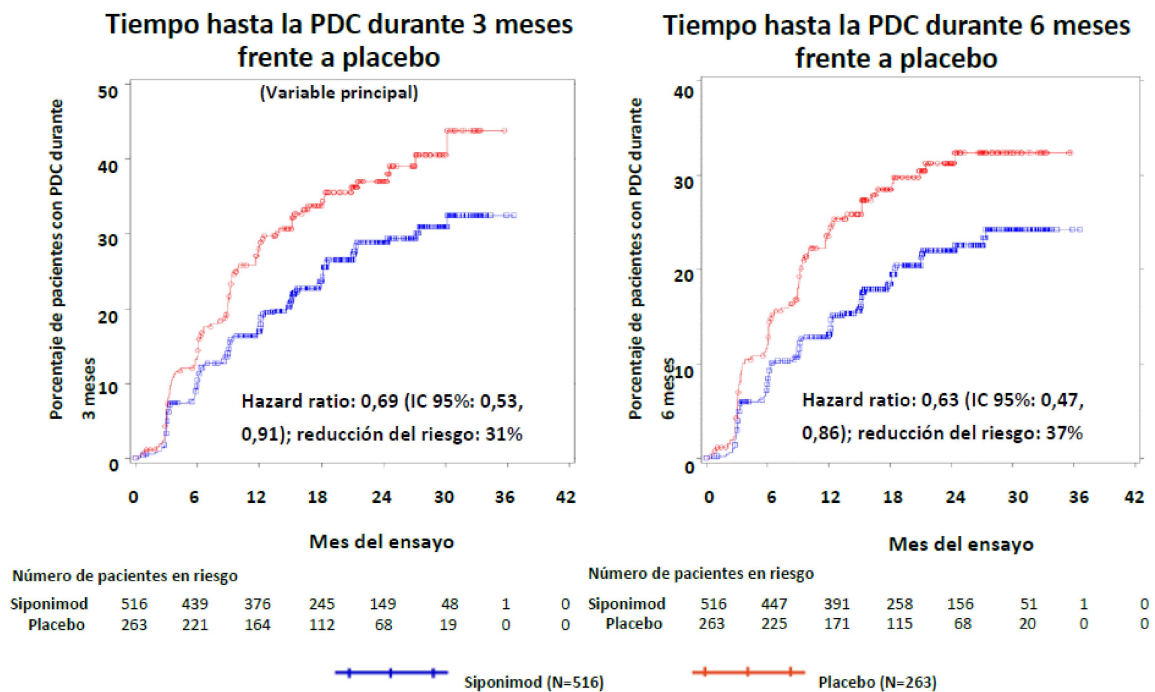
aumento del 20 % en la prueba de la marcha cronometrada de 25 pies confirmada durante 3 meses		
Reducción del riesgo <sup>1</sup>	6 % ( $p=0,4398$ )	
Proporción de pacientes con una progresión de la discapacidad confirmada durante 6 meses	19,9 %	25,5 %
Reducción del riesgo <sup>1</sup>	26 % [ $(p=0,0058)$ ] <sup>6</sup>	
Tasa anualizada de brotes (TAB)	0,071	0,152
Reducción de la tasa <sup>2</sup>	55 % [ $(p<0,0001)$ ] <sup>6</sup>	
<b>Variables de RM</b>		
Cambio en el volumen de la lesión en T2 respecto al inicio (mm <sup>3</sup> ) <sup>3</sup>	+184 mm <sup>3</sup>	+879 mm <sup>3</sup>
Diferencia en el cambio en el volumen de la lesión en T2	-695 mm <sup>3</sup> ( $p<0,0001$ ) <sup>7</sup>	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde el inicio (IC 95 %) <sup>3</sup>	-0,497 %	-0,649 %
Diferencia en el cambio porcentual en el volumen cerebral	0,152 % [ $(p=0,0002)$ ] <sup>6</sup>	
Promedio del número acumulado de lesiones ponderadas en T1 realizadas con Gd (IC 95 %) <sup>4</sup>	0,081	0,596
Reducción de la tasa	86 % [ $(p<0,0001)$ ] <sup>6</sup>	
Proporción de pacientes con un empeoramiento de 4 puntos en la prueba <i>Symbol Digit Modality Test</i> <sup>5</sup>	16,0 %	20,9 %
Reducción del riesgo <sup>1</sup>	25 % [ $(p=0,0163)$ ] <sup>6</sup>	
<sup>1</sup> Modelo Cox para el tiempo hasta la progresión <sup>2</sup> Modelo para los acontecimientos recurrentes <sup>3</sup> Promedio del mes 12 y mes 24 <sup>4</sup> Hasta el mes 24 <sup>5</sup> Confirmado a los 6 meses <sup>6</sup> [Valor de $p$ nominal para las variables no incluidas en la prueba jerárquica y no ajustadas para la multiplicidad] <sup>7</sup> Valor de $p$ no confirmatorio; procedimiento de prueba jerárquica finalizado antes de alcanzar la variable		

Los resultados del ensayo mostraron una reducción del riesgo en el tiempo transcurrido hasta la PDC durante 3 meses y 6 meses variable pero consistente con Siponimod en comparación con el placebo, en los subgrupos definidos en función del sexo, la edad, la actividad recidivante antes del ensayo, la actividad de la enfermedad según la RM al inicio, la duración de la enfermedad y los grados de discapacidad al inicio.

En el subgrupo de pacientes (n=779) con enfermedad activa (definido como pacientes con brotes en los 2 años previos al ensayo y/o la presencia de lesiones T1 realizadas con Gd al inicio) las características

basales fueron similares a las de la población total. La mediana de edad fue de 47 años, la mediana de la duración de la enfermedad fue de 15 años y la mediana de la puntuación EDSS al inicio fue de 6,0. El tiempo hasta la aparición de la PDC durante 3 meses y 6 meses se retrasó de manera significativa en los pacientes con enfermedad activa tratados con Siponimod, en un 31 % comparado con placebo (*hazard ratio* [HR] 0,69; IC 95 %: 0,53, 0,91) y en un 37 % comparado con placebo (HR 0,63; CI 95 %: 0,47, 0,86), respectivamente. La TAB (brotos confirmados) se redujo en un 46 % (tasa TAB 0,54; IC 95 %: 0,39, 0,77) comparado con placebo. La reducción de la tasa relativa del número acumulado de lesiones ponderadas en T1 realizadas con Gd durante 24 meses fue del 85 % (cociente de tasas 0,155; IC 95 %: 0,104, 0,231) comparado con placebo. Las diferencias en el cambio en el volumen de la lesión en T2 y en el cambio porcentual del volumen cerebral (promedio de los meses 12 y 24) comparado con placebo fueron de -1163 mm<sup>3</sup> (IC 95 %: -1484, -843 mm<sup>3</sup>) y 0,141 % (IC 95%: 0,020, 0,261 %), respectivamente.

**Figura2: Pacientes con PDC durante 3 y 6 meses en base a las curvas EDSS-Kaplan-Meier – Subgrupo con EMSP activa (conjunto de análisis completo, Estudio 1)**



En el subgrupo de pacientes (n=827) sin signos ni síntomas de actividad de la enfermedad (definido como pacientes sin brotes en los 2 años previos al ensayo y sin presencia de lesiones T1 realizadas con Gd al inicio), los efectos sobre la PDC durante 3 meses y 6 meses fueron inferiores (las reducciones del riesgo fueron del 7 % y del 13 %, respectivamente).

**Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en poblaciones pediátricas.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con Siponimod debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la esclerosis múltiple.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar un genotipado de CYP2C9 a los pacientes para determinar su estado metabolizador del CYP2C9.

Los pacientes con un genotipo CYP2C9\*3\*3, no deben usar Siponimod.

**Posología**

*Inicio del tratamiento*

El tratamiento debe iniciarse con un envase de ajuste de dosis que dura 5 días. El tratamiento se inicia con 0,25 mg una vez al día los días 1 y 2, seguido de dosis de 0,5 mg el día 3, 0,75 mg el día 4, y 1,25 mg el día 5 administrados una vez al día, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de Siponimod recetada al paciente que comienza el día 6.

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

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

	<b>Ajuste de dosis</b>	<b>Pauta posológica</b>	<b>Dosis</b>
Día 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	<b>Ajuste de dosis</b>
Día 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Día 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Día 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Día 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Día 6	2 mg <sup>1</sup>	1 x 2 mg <sup>1</sup>	<b>Mantenimiento</b>

<sup>1</sup> En pacientes con genotipos CYP2C9\*2\*3 o \*1\*3, la dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg tomados una vez al día (1 x 1 mg o 4 x 0,25 mg). La exposición adicional de 0,25 mg en el día 5 no compromete la seguridad del paciente.

*Mantenimiento del tratamiento*

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

En los pacientes con el resto de los genotipos CYP2C9, la dosis de mantenimiento recomendada de Siponimod es de 2 mg.

Siponimod se toma una vez al día.

*Dosis omitida(s) durante el inicio del tratamiento*

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

*Dosis omitida después del día 6*

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

*Reinicio de la terapia de mantenimiento tras la interrupción del tratamiento*

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

*Poblaciones especiales*

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

*Insuficiencia renal*

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

*Insuficiencia hepática*

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

*Población pediátrica*

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

### Forma de administración

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

Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros con agua.

### CONTRAINDICACIONES

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

### ADVERTENCIAS

#### Infecciones

##### *Riesgo de infecciones*

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

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

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

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

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

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) con Siponimod. Los pacientes que presenten signos y síntomas indicativos de una MC se deben someter a una evaluación diagnóstica rápidamente. Se debe suspender el tratamiento con Siponimod hasta que se haya descartado una MC. Si se diagnostica una MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

No se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con Siponimod durante el programa de desarrollo; sin embargo, sí que han sido notificados con otro modulador del receptor de la S1P. Los médicos deben vigilar los síntomas clínicos o los hallazgos en resonancia magnética (RM) que puedan ser indicativos de LMP. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe suspender el tratamiento con Siponimod hasta que se haya descartado una LMP.

#### *Infección por el virus del herpes*

Se han observado casos de infección por el virus del herpes (incluidos casos de meningitis o meningoencefalitis causados por el virus de la varicela-zóster [VZV]) con Siponimod en cualquier momento del tratamiento. Si aparece meningitis o meningoencefalitis por herpes, se debe interrumpir el tratamiento con Siponimod y administrar el tratamiento adecuado para la correspondiente infección. Antes de comenzar el tratamiento con Siponimod, los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un médico o sin la documentación de haber completado un ciclo completo de vacunación contra el VZV, se deben someter a una prueba de anticuerpos frente al VZV.

#### *Vacunación*

Antes de iniciar el tratamiento con Siponimod, se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en aquellos pacientes que no presenten anticuerpos. A partir de ese momento, el inicio del tratamiento con Siponimod se debe posponer 1 mes para permitir que la vacunación ejerza todo su efecto.

Durante el tratamiento con Siponimod y durante 4 semanas tras la interrupción del tratamiento, los pacientes deben evitar el uso de vacunas de microorganismos vivos atenuados.

Otros tipos de vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con Siponimod. Se recomienda interrumpir el tratamiento desde 1 semana antes de la fecha prevista de la vacunación hasta 4 semanas después. Si se interrumpe el tratamiento con Siponimod debido a la vacunación, se debe considerar la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad.

#### *Tratamiento concomitante con tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores*

Se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluyendo los corticosteroides) debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune durante el tratamiento.

#### **Edema macular**

En el ensayo clínico de fase III el edema macular con o sin síntomas visuales se notificó con mayor frecuencia en Siponimod (1,8 %) que en placebo (0,2 %). La mayoría de los casos ocurrieron en los 3-4 primeros meses de tratamiento. Por ello se recomienda una evaluación oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Dado que los casos de edema macular también se han observado en tratamientos de mayor duración, los pacientes deben notificar las alteraciones visuales en cualquier momento del tratamiento con Siponimod y se recomienda realizar una exploración del fondo del ojo, incluyendo la mácula.

El tratamiento con Siponimod no se debe iniciar en pacientes con edema macular hasta que se haya resuelto.

Siponimod se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis o patología retiniana coexistente/subyacente debido a un posible aumento del riesgo de desarrollar edema macular. Se recomienda realizar a estos pacientes una evaluación oftalmológica antes de iniciar el tratamiento con Siponimod y durante el tratamiento de forma regular, dirigida a detectar un edema macular.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Siponimod en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda interrumpir el tratamiento con Siponimod. La decisión de reiniciar o no el tratamiento con Siponimod tras la resolución, debe tener en consideración los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

#### **Bradiarritmia**

##### *Disminución de la frecuencia cardíaca*

El inicio del tratamiento con Siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca, y por ello al inicio del tratamiento se aplica un esquema de ajuste de dosis para alcanzar la dosis de mantenimiento en el día 6.

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

Raramente se observaron frecuencias cardíacas inferiores a 40 lpm. Los pacientes que experimentaron bradicardia en general se mantuvieron asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, que incluyeron mareo y dolor en el pecho no cardíaco, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención. En caso necesario, la disminución de la frecuencia cardíaca provocada por Siponimod puede ser revertida mediante dosis parenterales de atropina o de isoprenalina.

#### *Conducción auriculoventricular*

El inicio del tratamiento con Siponimod se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular, que siguen un patrón en el tiempo similar a la disminución en la frecuencia cardíaca observada durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifestaron en la mayoría de los casos como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma). En los ensayos clínicos se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general Mobitz tipo I (*Wenckebach*), al inicio del tratamiento en menos del 1,7 % de los pacientes. Los trastornos de la conducción fueron habitualmente transitorios, asintomáticos, resolvieron en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento.

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

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

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

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

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

- antecedentes de bradicardia sintomática o síncope recurrente
- hipertensión no controlada
- apnea del sueño no tratada grave

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

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

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

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

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

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

#### **Función hepática**

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

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

En los pacientes que durante el tratamiento desarrollen síntomas indicativos de disfunción hepática se debe realizar un control de las enzimas hepáticas y se debe interrumpir el tratamiento con Siponimod si se confirma la existencia de daño hepático significativo. La reanudación del tratamiento dependerá de si



se determina o no otra causa de daño hepático y de los beneficios para el paciente con la reanudación del tratamiento frente a los riesgos de recurrencia de la disfunción hepática.

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

#### **Neoplasias cutáneas**

Se han notificado casos de carcinoma de células basales (CCB) y de otras neoplasias cutáneas, incluyendo carcinoma de células escamosas (CCE), en pacientes que recibieron Siponimod, sobre todo en pacientes con una duración del tratamiento mayor.

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

#### **Síntomas/signos neurológicos o psiquiátricos inesperados**

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

#### **Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores**

Cuando se cambie a los pacientes de otras terapias modificadoras de la enfermedad a Siponimod, se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto inmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Siponimod, se recomienda disponer de un recuento de linfocitos periféricos (CSC) para garantizar que hayan desaparecido los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej. citopenia).

Debido a las características y duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab descritos en su información de producto, no se recomienda iniciar el tratamiento con Siponimod después de alemtuzumab.

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

#### **Efectos sobre la presión arterial**

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicamentos fueron excluidos para la participación en los ensayos clínicos y se debe tener precaución especial si se trata con Siponimod a pacientes con hipertensión no controlada.

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

Durante el tratamiento con Siponimod se debe controlar la presión arterial de forma regular.

#### **Genotipo CYP2C9**

Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar un genotipado de CYP2C9 a los pacientes para determinar su estado metabolizador del CYP2C9. No se debe tratar con Siponimod a los pacientes

homocigóticos para CYP2C9\*3 (el genotipo CYP2C9\*3\*3 está presente en aproximadamente el 0,3 - 0,4 % de la población). El uso de Siponimod en estos pacientes produce concentraciones plasmáticas de Siponimod considerablemente elevadas. En los pacientes con un genotipo CYP2C9\*2\*3 (1,4-1,7 % de la población) y en los pacientes con un genotipo\*1\*3 (9-12 % de la población), la dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg al día para evitar un aumento de la exposición a Siponimod.

#### **Mujeres en edad fértil**

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

#### **Interrupción del tratamiento con Siponimod**

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

Tras la interrupción del tratamiento con Siponimod, éste permanece en la sangre hasta 10 días. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo causará una exposición concomitante a la de Siponimod.

En la gran mayoría (90 %) de pacientes con EMSP, el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en los 10 días siguientes a la interrupción del tratamiento. Sin embargo, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del recuento de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3-4 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores durante este periodo puede producir un efecto aditivo en el sistema inmune y por ello se debe tener precaución durante las 3 a 4 semanas después de la última dosis.

#### **Interferencia con los análisis hematológicos**

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

#### **Excipientes**

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.

### **PRECAUCIONES**

#### **Interacciones con otros fármacos**

##### ***Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores***

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

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

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

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

***Betabloqueantes***

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

El efecto cronotrópico negativo de la administración simultánea de Siponimod y propranolol se evaluó en un estudio específico farmacodinámico y de seguridad. La adición de propranolol en el estado estacionario farmacocinético/farmacodinámico de Siponimod produjo efectos cronotrópicos negativos menos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) en comparación con la adición de Siponimod en el estado estacionario farmacocinético/farmacodinámico de propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

***Vacunación***

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

Durante el tratamiento con Siponimod y hasta 4 semanas después de haberlo interrumpido las vacunaciones pueden ser menos efectivas. Se considera que la eficacia de la vacunación no se ve afectada si el tratamiento con Siponimod se suspende desde 1 semana antes de la vacunación hasta 4 semanas después de la misma. En un estudio específico de fase I con voluntarios sanos, el tratamiento concomitante de Siponimod con vacunas contra la gripe o una interrupción del tratamiento más corta (desde 10 días antes de la vacunación hasta 14 días después de la misma) mostró tasas de respuesta inferiores (aproximadamente de un 15 % a un 30 % más bajas) comparado con el placebo, mientras que la eficacia de una vacunación PPV 23 no se vio afectada por el tratamiento concomitante con Siponimod.

***Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de Siponimod***

El Siponimod se metaboliza principalmente por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) y en menor grado mediante el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (18,5 %). El CYP2C9 es un enzima polimórfico y se prevé que el efecto por interacción farmacológica (DDI, por sus siglas en inglés) en presencia de inductores o inhibidores del CYP3A o del CYP2C9 dependerá del genotipo CYP2C9.

***Inhibidores del CYP2C9 y del CYP3A4***

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

La administración conjunta de fluconazol (inhibidor dual moderado del CYP2C9/ CYP3A4) 200 mg al día en el estado estacionario y de una dosis única de Siponimod 4 mg en voluntarios sanos con un genotipo CYP2C9\*1\*1 aumentó al doble el área bajo la curva (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 del CYP2C9 y del CYP3A4**

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

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

En estas condiciones se espera una reducción significativa en la exposición al Siponimod (de hasta un 76 % y 51 % respectivamente) de acuerdo con la evaluación del potencial de interacción farmacológica usando el modelo PBPK. La administración conjunta de Siponimod 2 mg al día en presencia de dosis diarias de 600 mg de rifampicina (inductor potente del CYP3A4 y moderado del CYP2C9) redujo el  $AUC_{\tau,ss}$  y la  $C_{máx,ss}$  del Siponimod en un 57 % y 45 % respectivamente, en los sujetos con genotipo CYP2C9\*1\*1.

#### **Anticonceptivos orales**

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

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

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres**

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

El Paquete de Información para el Médico también incluye medidas específicas. Estas medidas se deben implementar antes de recetar Siponimod a pacientes de sexo femenino y durante el tratamiento.

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

##### **Embarazo**

No se dispone de datos relativos al uso de Siponimod en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que Siponimod causa embriotoxicidad y fetotoxicidad en ratas y conejos y teratogenicidad en ratas, incluyendo muertes embriofetales y malformaciones esqueléticas o viscerales a niveles de exposición comparables a la exposición en humanos a la dosis diaria de 2 mg. Además, la experiencia clínica con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato indicó un riesgo 2 veces

superior de malformaciones congénitas mayores cuando se administra durante el embarazo en comparación con la tasa observada en la población general.

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

**Lactancia**

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

**Fertilidad**

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

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

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

Tabla de reacciones adversas

Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 4: Tabla de reacciones adversas**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Herpes zóster
Frecuencia no conocida	Meningitis criptocócica
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>	
Frecuentes	Nevus melanocítico Carcinoma de células basales
Poco frecuentes	Carcinoma de células escamosas
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Linfopenia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo Convulsión Temblor
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Edema macular

<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes	Bradicardia Bloqueo auriculoventricular (primer y segundo grado)
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Náuseas Diarrea
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Dolor en una extremidad
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Edema periférico Astenia
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes	Aumento de los valores en la prueba de la función hepática
Frecuentes	Disminución de los valores en la prueba de la función pulmonar

### **Infecciones**

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

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

### **Edema macular**

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

### **Bradiarritmia**

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

El descenso máximo de la frecuencia cardíaca se observa en las primeras 6 horas tras la administración. Durante la fase de dosificación inicial se observó una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca dependiente de la dosis que se estabilizó a dosis  $\geq 5$  mg. Se detectaron acontecimientos bradiaritmicos (bloques AV y pausas sinusales) con una mayor incidencia en el tratamiento con Siponimod comparado con el placebo.

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

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

#### **Pruebas de la función hepática**

En pacientes con EM tratados con Siponimod se ha notificado un aumento de las enzimas hepáticas (sobre todo elevación de ALT). En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, los aumentos de los valores en la prueba de la función hepática se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Siponimod (11,3 %) que en los que recibieron placebo (3,1 %), principalmente a causa de las elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT/AST) y de la GGT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los niveles de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras la interrupción del tratamiento con Siponimod.

#### **Presión arterial**

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

#### **Convulsiones**

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

#### **Efectos respiratorios**

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

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con Siponimod y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En el caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de soporte y administrar tratamiento sintomático. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

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

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

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### **CONSERVACIÓN**

Antes de la dispensación: Conservar en heladera a una temperatura entre 2°C y 8°C.

Después de la dispensación: Conservar a una temperatura por debajo de 25°C durante un máximo de 3 (tres) meses.

Conservar en su envase original.



KYMONOD  
SIPONIMOD 0,25 y 2 mg  
Comprimidos recubiertos

**PRESENTACIÓN**

**KYMONOD/Siponimod 0,25 mg:** Envases conteniendo 12 y 120 comprimidos recubiertos.

**KYMONOD/Siponimod 2 mg:** Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBER SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

Certificado N°:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Fecha de última revisión:



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles  
CUIL 27250217728



BISIO Nelida  
Agustina 20  
CUIL 27117706090





**KYMONOD**  
**SIPONIMOD 0,25 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

---

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER**

**KYMONOD**  
**SIPONIMOD 0,25 mg**  
**Comprimidos recubiertos**  
**TUTEUR**

Lote:

Vencimiento:



**FERRINI Jorgelina María De Los Angeles**  
**CUIL 27250217728**



**BISIO Nelida**  
**Agustina**  
**CUIL 27117706090**



**KYMONOD**  
**SIPONIMOD 2 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

---

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER**

**KYMONOD**  
**SIPONIMOD 2 mg**  
**Comprimidos**  
**TUTEUR**

Lote:

Vencimiento:



**FERRINI Jorgelina María De Los Angeles**  
**CUIL 27250217728**



**BISIO Nelida**  
**Agustina**  
**CUIL 27117706090**



**KYMONOD**  
**SIPONIMOD 0,25 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE**

**KYMONOD**  
**Siponimod 0,25 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina  
Vía de administración oral

**Envase conteniendo 12 comprimidos recubiertos**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de **KYMONOD** contiene: Siponimod 0,25 mg. Excipientes: c.s

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**Conservar en su envase original a temperatura entre 2- 8°C (antes de la dispensación)**  
**Después de la dispensación: Conservar a temperatura por debajo de 25°C durante un máximo de 3 (tres) meses.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



**NOTA:** Igual texto se utilizará para la presentación de 120 comprimidos recubiertos.

**FERRINI Jorgelina María De Los Angeles**  
**CUIL 27250217728**



**BISIO Nelida**  
**Agustina**  
**CUIL 27117706090**

Buenos Aires, 26 DE MARZO DE 2024.-

**DISPOSICIÓN N° 2572**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 60097**

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: KYMONOD

Nombre Genérico (IFA/s): SIPONIMOD

Concentración: 0,25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
SIPONIMOD 0,25 mg

<b>Excipiente (s)</b>
LACTOSA MONOHIDRATO 60,397 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,425 mg NÚCLEO 1
TALCO 1,7 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 12,75 mg NÚCLEO 1
DIBEHENATO DE GLICERILO 4,25 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 5,2 mg NÚCLEO 1
POLIETILENGLICOL 0,505 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,625 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,37 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 BLISTER CONTENIENDO 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

12 BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

10 BLISTER CONTENIENDO 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 12, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: ANTES DE LA DISPENSACIÓN: CONSERVAR EN HELADERA A UNA TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C.

DESPUÉS DE LA DISPENSACIÓN: CONSERVAR A UNA TEMPERATURA POR DEBAJO DE 25°C DURANTE UN MÁXIMO DE 3 (TRES) MESES.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA42

Acción terapéutica: Inmunosupresor, inmunosupresor selectivo

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: KYMONOD® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4207/23	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4207/23	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------	---------	-----------------	-------------------------	---------------------

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4207/23	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: KYMONOD

Nombre Genérico (IFA/s): SIPONIMOD

Concentración: 2 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
SIPONIMOD 2 mg

<b>Excipiente (s)</b>
LACTOSA MONOHIDRATO 58,451 mg NÚCLEO 1 TALCO 1,7 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 12,75 mg NÚCLEO 1 DIBEHENATO DE GLICERIL 4,25 mg NÚCLEO 1 CROSPROVIDONA 5,2 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,425 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE TITANIO 0,625 mg CUBIERTA 1 LACA ALUMÍNICA ROJO ALLURA (RED N° 40) 0,0025 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 0,505 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 1 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,37 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTER CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 2 BLISTER CON 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: ANTES DE LA DISPENSACIÓN: CONSERVAR EN HELADERA A UNA TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C.

DESPUÉS DE LA DISPENSACIÓN: CONSERVAR A UNA TEMPERATURA POR DEBAJO DE 25°C DURANTE UN MÁXIMO DE 3 (TRES) MESES.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA42

Acción terapéutica: Inmunosupresor, inmunosupresor selectivo

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: KYMONOD® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP) con enfermedad activa



definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4207/23	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4207/23	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4207/23	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000542-23-6

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



anmat



Ministerio de Salud  
Argentina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Ministerio de Salud  
Argentina



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

