

Kymonod Siponimod 0,25 y 2 mg



COMPROMISOS RECUBIERTOS

Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Composición de *KYMONOD*

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Immunosupresor, 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_{max}) hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (C_{max}) tras la administración oral múltiple de Siponimod es de unas 4 horas (rango: de 2 a 12 horas). La absorción del Siponimod es elevada (≥70 %, según la cantidad de radioactividad excretada en la orina y la cantidad de metabolitos en las heces extrapoladas al infinito). La biodisponibilidad oral absoluta del Siponimod es del 84 % aproximadamente. Con la administración de 2 mg de Siponimod una vez al día durante 10 días se observó una C_{max} media de 30,4 ng/ml y un AUC₀₋₁₂ 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_{max} a 8 horas después de una dosis única, la ingestión de alimentos no tuvo ningún efecto sobre la exposición sistémica del Siponimod (C_{max}, t_{1/2} 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) (73 %) 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* indican 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 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*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 %, 45-48 %, 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_{max} de Siponimod medias (total y libre) eran comparables entre los sujetos con insuficiencia renal grave y los sujetos sanos. Únicamente las AUC₀₋₁₂ 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 hemodilísis sobre la farmacocinética del Siponimod. Debido al elevado grado de unión de Siponimod a proteínas plasmáticas (>99,9 %), no se espera que la hemodilísis 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 sequestro 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 nivel inicial. Los recuentos bajos de linfocitos se mantienen con la administración de Siponimod. 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 (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 supratrapéutica (10 mg) de Siponimod en la repolarización cardíaca se investigaron en un estudio exhaustivo del intervalo QT. Los resultados no sugieren ningún potencial arritmogénico relacionado con la prolongación del intervalo QT con Siponimod. Siponimod aumentó el cambio medio en el intervalo QTcF con respecto al inicio corregido por el placebo (ΔΔQTcF) en más de 5 ms, con un efecto medio máximo de 7,8 ms (2 mg) y 7,2 ms (10 mg) respectivamente, a las 3 horas tras la administración. El límite superior del IC unilateral del 95 % para el ΔΔQTcF permaneció por debajo de 10 ms en todos los tiempos analizados. Un análisis categórico no reveló ningún valor de QTc surgido durante el tratamiento superior a 480 ms, ningún aumento del QTc de más de 60 ms con respecto al inicio y ningún valor de QT/QTc corregido o no corregido superó los 500 ms.

Función pulmonar

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

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 enfermedad 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 mantenia 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 medio según la puntuación de la prueba *Symbol Digit Modality Test*, fue una variable exploratoria. La duración del estudio 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

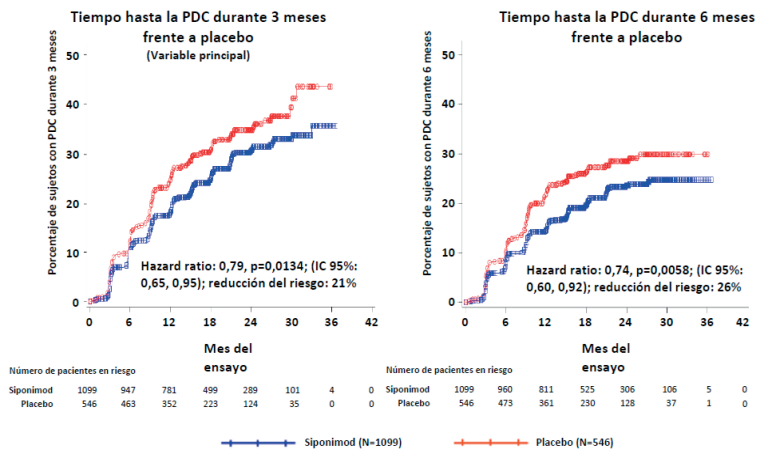


Tabla 2: Resultados clínicos y de RM del Estudio 1

Variables	Estudio 1	
	Siponimod 2 mg (n=1099)	Placebo (n=546)
Variables clínicas		
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 riesgo¹	21 % (p=0,0134)	
Proporción de pacientes con un aumento del 20 % en la prueba de la marcha cronometrada de 25 pies confirmada durante 3 meses	39,7 %	41,4 %
Reducción del riesgo¹	6 % (p=0,4398)	
Proporción de pacientes con una progresión de la discapacidad confirmada durante 6 meses	19,9 %	25,5 %
Reducción del riesgo¹	26 % (p=0,0058)²	
Tasa anualizada de brotes (TAB)	0,071	0,152
Reducción de la tasa²	55 % (p<0,0001)³	
Variables de RM		
Cambio en el volumen de la lesión en T2 respecto al inicio (mm³)⁴	+184 mm³	+879 mm³
Diferencia en el cambio en el volumen de la lesión en T2	-695 mm³ (p<0,0001)⁴	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde el inicio (IC 95 %)⁴	-0,497 %	-0,649 %
Diferencia en el cambio porcentual en el volumen cerebral	0,152 % (p=0,0002)⁴	
Promedio del número acumulado de lesiones ponderadas en T1 realizadas con Gd (IC 95 %)⁴	0,081	0,596
Reducción de la tasa	86 % (p<0,0001)⁴	
Proporción de pacientes con un empeoramiento de 4 puntos en la prueba <i>Symbol Digit Modality Test</i> ⁵	16,0 %	20,9 %
Reducción del riesgo¹	25 % (p=0,0163)⁶	

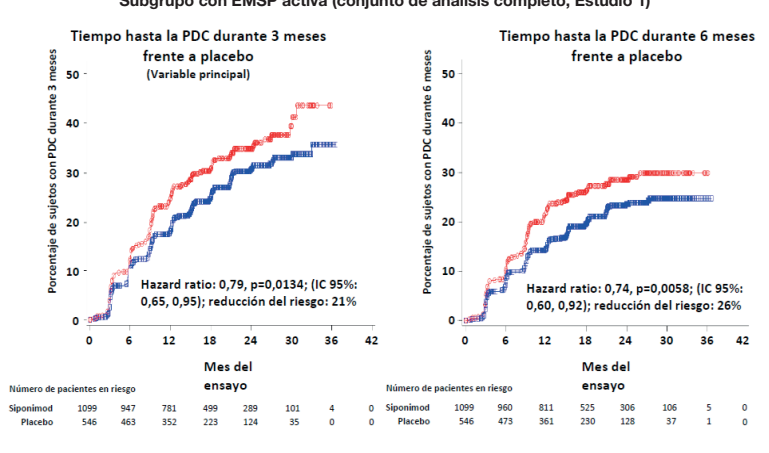
¹ Modelo Cox para el tiempo hasta la progresión
² Modelo para los acontecimientos recurrentes
³ Promedio del mes 12 y mes 24
⁴ Hasta el mes 24
⁵ Confirmado a los 6 meses
⁶ Valor de p nominal para las variables no incluidas en la prueba jerárquica y no ajustadas para la multiplicidad
⁷ Valor de p no confintatorio; 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; IC 95 %: 0,47, 0,86), respectivamente. La TAB (brotes 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 mm³ (IC 95 %: -1484, -843 mm³) y 0,141 % (IC 95 %: 0,020, 0,261 %), respectivamente.

Figura 2: 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

	Ajuste de dosis	Pauta posológica	Dosis
Día 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	Ajuste de dosis
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 mg¹	1 x 2 mg ¹	Mantenimiento

¹ En pacientes con genotipos CYP2C9*2*3 o *1*13, 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*13, 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

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 Sipinomod (12,6 %) que en los que recibieron placebo (9,0 %). El tratamiento con Sipinomod 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 Sipinomod 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 Sipinomod a los pacientes homocigóticos para CYP2C9*3 (el genotipo CYP2C9*3 está presente en aproximadamente el 0,3 - 0,4 % de la población). El uso de Sipinomod en estos pacientes produce concentraciones plasmáticas de Sipinomod considerablemente elevadas. En los pacientes con un genotipo CYP2C9*2 (31,4-1,7 % 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 Sipinomod.

Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo para el feto, Sipinomod 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 educadas 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 Sipinomod

Raramente tras la interrupción del tratamiento con otro modulador del receptor S1P, se ha notificado una 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 Sipinomod. En cuanto se interrumpe el tratamiento con Sipinomod 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 Sipinomod, 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 Sipinomod.

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 Sipinomod reduce el recuento de plaquetas y el número 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 Sipinomod. Las pruebas de laboratorio que utilizan células mononucleares circulares requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulares.

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 antiinflamatorios, inmunomoduladores o inmunosupresores

No se ha estudiado el uso de Sipinomod en combinación con tratamientos antiinflamatorios, 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 Sipinomod 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, Sipinomod 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 Sipinomod. 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 Sipinomod no se debe iniciar en pacientes que estén siendo tratados con estas sustancias. En el caso que se considere el tratamiento con Sipinomod, 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 Sipinomod 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 Sipinomod.

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

Vacunación

Durante el tratamiento con Sipinomod 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 Sipinomod 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 Sipinomod 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 Sipinomod 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 Sipinomod.

Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de Sipinomod

El Sipinomod 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 de Sipinomod 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 Sipinomod. 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 Sipinomod 4 mg en voluntarios sanos con un genotipo CYP2C9*11 aumentó al doble el área bajo la curva (AUC) del Sipinomod. 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 Sipinomod 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. En los pacientes CYP2C9*2 se espera un aumento en el AUC de Sipinomod de 2,7 veces, en presencia de inhibidores moderados del CYP2C9 y el CYP3A4.

Inductores del CYP2C9 y del CYP3A4

El Sipinomod 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 Sipinomod, por lo que se debe considerar la idoneidad y el beneficio esperado del tratamiento cuando Sipinomod se combine:

- con inductores de los tipos 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*13 o *2*3.

En estas condiciones se espera una reducción significativa en la exposición al Sipinomod (de hasta un 76 % y 51 %, respectivamente) de acuerdo con el modelo de interacción farmacológica usando el modelo PBPK. La administración conjunta de Sipinomod 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_{0-24h} y la C_{max} del Sipinomod en un 57 % y 45 % respectivamente, en los sujetos con genotipo CYP2C9*1*1.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de Sipinomod con el anticonceptivo oral combinado de etinilestradiol y levonorgestrel no revirtió 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 Sipinomod. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos, sin embargo, no se espera que Sipinomod tenga ningún efecto sobre la eficacia de los anticonceptivos orales.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Sipinomod 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 la vida. 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 Sipinomod administrada.

El Paquete de Información para el Médico también incluye medidas específicas. Estas medidas se deben implementar antes de recetar Sipinomod a pacientes en riesgo de sexo femenino y durante el tratamiento. En el caso que se interrumpa el tratamiento con Sipinomod 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 Sipinomod en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que Sipinomod 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, Sipinomod está contraindicado durante el embarazo. El tratamiento con Sipinomod se debe interrumpir al menos 10 días antes de planificar un embarazo. Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento con Sipinomod, 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 Sipinomod o sus metabolitos principales se excretan a la leche materna. Sipinomod y sus metabolitos se excretan a la leche de ratas. Sipinomod no se debe usar durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de Sipinomod sobre la fertilidad en humanos. Sipinomod 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 Sipinomod sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, cuando se inicia el tratamiento con Sipinomod ocasionalmente puede aparecer mareo. Por ello, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas durante el primer día del inicio del tratamiento con Sipinomod.

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 se basa en la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/100); frecuentes (≥1/100 a <1/100); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥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	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Herpes zóster
Frecuencia no conocida	Meningitis criptocócica
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Frecuentes	Nevus melanocítico
	Carcinoma de células basales
Poco frecuentes	Carcinoma de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Linfopenia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo
	Convulsión
	Tembloir
Trastornos oculares	
Frecuentes	Edema macular
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Bradicardia
	Bloqueo auriculoventricular (primer y segundo grado)
Trastornos vasculares	
Muy Frecuentes	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas
	Diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Dolor en una extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico
	Astenia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Aumento de los valores en la prueba de la función hepática
Frecuentes	Disminución de los valores en la prueba de la función pulmonar

Infecciones

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con Sipinomod 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 Sipinomod (2,5 %) comparado con placebo (0,7 %).

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

Edema macular

El edema macular se notificó con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Sipinomod (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 Sipinomod, también se notificaron casos en pacientes tratados con Sipinomod 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 Sipinomod 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 Sipinomod en comparación con el 3,1 % que recibió el placebo y el bloqueo AV en el 1,7 % de los pacientes tratados con Sipinomod comparado con el 0,7 % que recibió placebo. El descenso máximo de la frecuencia cardíaca se observa en las primeras 6 horas tras la administración. Durante la fase de dosificación inicial se observó una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca dependiente de la dosis que se estabilizó a dosis ≥5 mg. Se detectaron acontecimientos bradiaritmicos (bloques AV y pausas sinusales) con una mayor incidencia en el tratamiento con Sipinomod comparado con el placebo.

La mayor parte de los bloques 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 Sipinomod se puede revertir con atropina o isoprenalina.

Pruebas de la función hepática

En pacientes con EM tratados con Sipinomod 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 Sipinomod (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 Sipinomod.

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 Sipinomod (12,6 %) que en los que recibieron placebo (9,0 %). El tratamiento con Sipinomod 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 Sipinomod comparado con el 0,4 % de los pacientes que recibieron placebo.

Efectos respiratorios

En el tratamiento con Sipinomod 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 Sipinomod 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 Sipinomod. Con el tratamiento crónico, este resultado 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 Sipinomod y no se han establecido los síntomas de una 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.

PRESENTACIÓN

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

KYMONOD / Sipinomod 2 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

¿Qué es KYMONOD y para qué se utiliza?

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

- Conservé esta guía ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto solo 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 Sipinomod 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 aliviar 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 utilizar KYMONOD?

No tome KYMONOD

- Si es alérgico al Sipinomod 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 quedar 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.
- 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 quedar embarazada y no está utilizando un método anticonceptivo efectivo.
- Si tiene problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño).
- Si tiene una presión arterial alta que no puede controlar 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 Sipinomod 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 al tratamiento con **KYMONOD** 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. Estos 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. Estos 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 signos visuales a los de un brote de EM (veintitis óptica). El médico puede querer que le realice 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. Estos 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. Estos 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 supervisarlos más estrechamente al inicio del tratamiento, derivarlo primero a un médico especialista del corazón (cardiólogo) o no recetarle **KYMONOD**.

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 vule 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 funciona bien.

Cáncer de piel

Se han notificado casos de cáncer de piel en pacíentes 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 cicatriz