

Kiendra[®]
(ácido fumárico siponimode)

Novartis Biociências S.A.

Comprimido Revestido

0,25 mg e 2,0mg

Bula Profissional

KIENDRA®

ácido fumárico siponimode

APRESENTAÇÕES

Kiendra® 0,25 mg – embalagem contendo 12 ou 120 comprimidos revestidos de 0,25 mg.

Kiendra® 2,0 mg – embalagem contendo 28 comprimidos revestidos de 2,0 mg

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 0,25 mg ou 2,0 mg de siponimode equivalente a 0,278 mg ou 2,224 mg de ácido fumárico siponimode, respectivamente.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, dibeenato de glicerila e dióxido de silício.

Excipientes do revestimento: álcool polivinílico, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto, óxido de ferro amarelo talco, lecitina (soja), goma xantana.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Kiendra® é indicado no tratamento de pacientes com esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP) com doença ativa evidenciada por recidivas ou características de imagem de atividade inflamatória.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Kiendra® foi demonstrada em um estudo de fase 3 que avaliou doses diárias de 2 mg de Kiendra® em pacientes com EMSP.

Estudo A2304 (EXPAND) O estudo A2304 foi um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, guiado por desfecho e duração do acompanhamento, em pacientes com EMSP que apresentavam evidências documentadas de progressão nos 2 anos anteriores na ausência de recidivas ou independente delas, nenhuma evidência de recidiva em 3 meses antes da inclusão no estudo e com pontuação na Escala Expandida no Estado de Incapacidade (EDSS) de 3,0 a 6,5 na entrada do estudo. O EDSS mediano foi de 6,0 no baseline. Pacientes acima de 61 anos de idade não foram incluídos. No que diz respeito à atividade da doença, as características de imagem da atividade inflamatória na EMSP podem ser relacionadas à recidiva ou imagem (ou seja, lesões T1 realçadas por gadolínio (Gd) ou lesões T2 ativas [novas ou aumentadas]).

Os pacientes foram randomizados na razão de 2:1 para receber Kiendra® 2 mg uma vez ao dia ou placebo. As avaliações foram realizadas na seleção e a cada 3 meses e no momento da recidiva. Avaliações por RM foram realizadas na seleção e a cada 12 meses.

O desfecho primário do estudo foi o tempo até a progressão da incapacidade confirmada (CDP) em 3 meses, determinado como um aumento de pelo menos 1 ponto em relação ao valor de baseline na EDSS (aumento de 0,5 ponto para pacientes com EDSS basal de 5,5 ou mais) mantido por 3 meses. Os principais desfechos secundários foram o tempo até o agravamento confirmado em 3 meses de pelo menos 20% em relação ao valor de baseline no teste de caminhada cronometrado de 25 pés (T25FW) e a mudança em relação ao valor de baseline no volume da lesão em T2. Os desfechos secundários adicionais incluíram tempo até CDP em 6 meses, alteração percentual do volume cerebral, medidas da atividade inflamatória da doença (taxa de recidiva anualizada, lesões por ressonância magnética). A alteração da pontuação oral de velocidade de processamento cognitivo do *Symbol Digit Modality Test* [Teste de Modalidades de Símbolos e Dígitos] foi um desfecho exploratório.

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

O estudo randomizou 1.651 pacientes para Kiendra® 2 mg (N=1.105) ou placebo (N=546); 82% dos pacientes tratados com Kiendra® e 78% dos pacientes tratados com placebo concluíram o estudo. A idade mediana foi de 49,0 anos, a duração mediana da doença foi de 16,0 anos e a pontuação mediana na EDSS foi de 6,0 no baseline; 63,9% dos pacientes não apresentaram recidivas nos 2 anos anteriores à inclusão no estudo e 76% não tiveram lesões realçadas por gadolínio (Gd) na ressonância magnética de baseline; 78,3% dos pacientes haviam sido previamente tratados com uma terapia para EM.

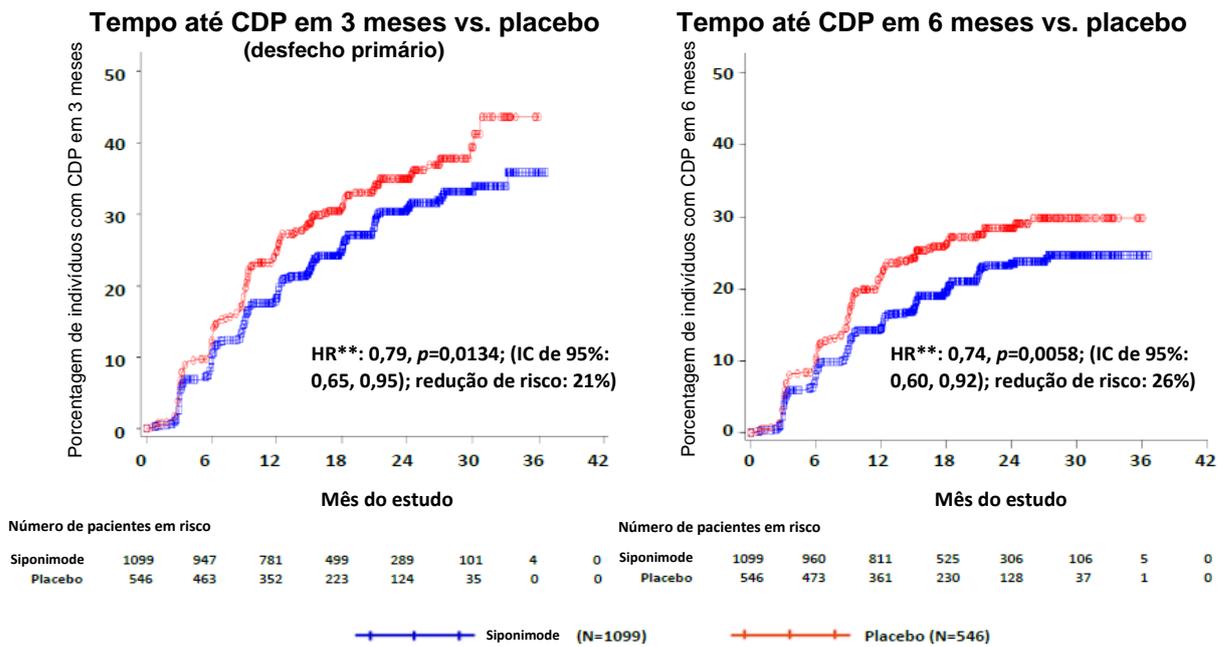
O tempo até o início da progressão da incapacidade confirmada em 3 meses (desfecho primário) foi retardado de forma significativa para Kiendra® com uma redução de risco de 21,2% em comparação com o placebo (razão de risco (HR) 0,79, $p < 0,0134$) e redução no risco de CDP de 6 meses em 26% em comparação com o placebo (HR 0,74, $p = 0,0058$).

Os resultados deste estudo estão resumidos na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1 Panorama geral dos resultados dos desfechos de eficácia

Desfechos	A2304 (EXPAND)	
	Siponimode 2 mg (n=1,099)	Placebo (n=546)
Desfechos clínicos		
Desfecho primário de eficácia: Proporção de pacientes com progressão da incapacidade confirmada em 3 meses (desfecho primário).	26,3%	31,7%
Redução de risco ¹	21% ($p=0,0134$)	
Proporção de pacientes com 20% de aumento no tempo cronometrado no teste de 25 pés, confirmado em 3 meses,	39,7%	41,4%
Redução de risco ¹	6% ($p=0,4398$)	
Proporção de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 6 meses.	19,9%	25,5%
Redução de risco ¹	26% [$(p=0,0058)$] ⁶	
Taxa de anualizada de surtos (ARR)	0,071	0,152
Redução de taxa ²	55% [$(p < 0,0001)$] ⁶	
Desfechos MRI		
Alteração no volume de lesões em T2, em relação à linha de base (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Diferença na variação do volume de lesões em T2	-695 mm ³ ($p < 0,0001$) ⁷	
Alteração do volume cerebral percentual em relação à linha de base (IC 95%) ³	-0,497%	-0,649%
Diferença na variação percentual do volume cerebral	0,152% [$(p=0,0002)$] ⁶	
Número médio cumulativo de lesões ponderadas em T1 realçadas por Gd (IC 95%) ⁴	0,081	0,596
Redução de taxa	86% [$(p < 0,0001)$] ⁶	
Proporção de pacientes com 4 pontos de piora no Symbol Digit Modality Test ⁵	16,0%	20,9%
Redução de risco ¹	25% [$(p=0,0163)$] ⁶	
1 Da modelagem de Cox para o tempo até a progressão 2 De um modelo para eventos recorrentes 3 Média no mês 12 e no mês 24 4 até o mês 24 5 confirmado até 6 meses 6 [Valor p nominal para endpoints não incluídos no teste hierárquico e não ajustados para multiplicidade] 7 Valor de p não confirmatório; procedimento de teste hierárquico encerrado antes de atingir o ponto final		

Figura 1 Pacientes com CDP de 3 e 6 meses com base nas curvas de EDSS-Kaplan-Meier (A2304)



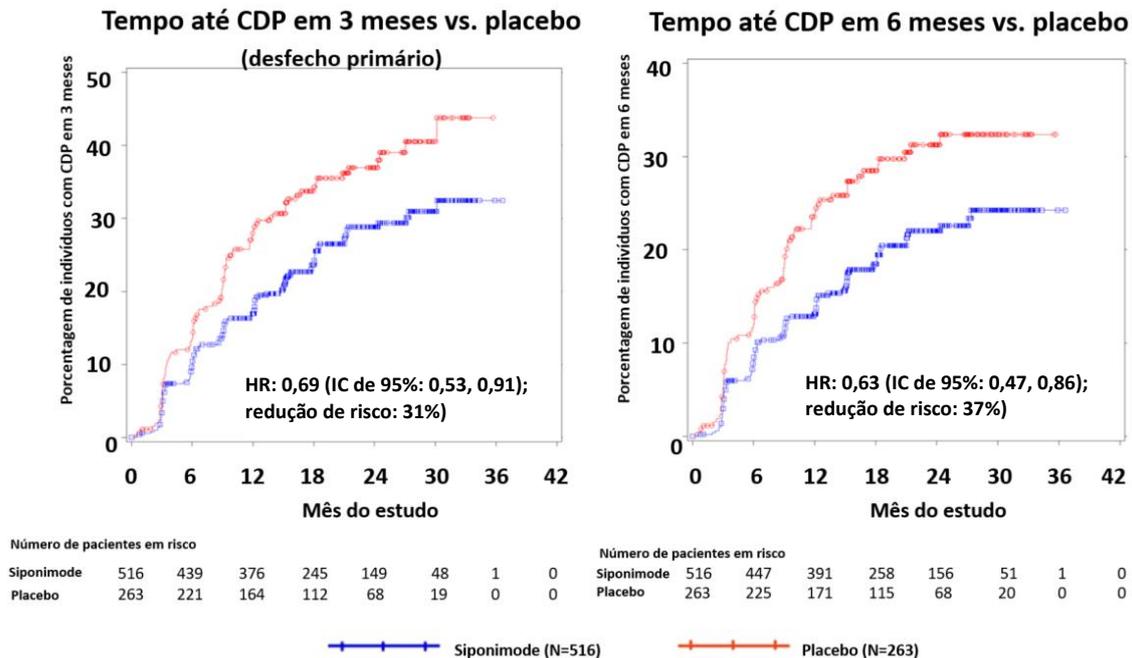
Os resultados do estudo mostraram uma redução variável, mas consistente, do risco no tempo até a progressão da incapacidade confirmada (CDP) em 3 e 6 meses com Kiendra® em comparação com o placebo em subgrupos definidos com base no sexo, idade, atividade de recidiva pré-estudo, atividade da doença por RM no baseline, duração da doença e níveis de incapacidade no baseline³.

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

O tempo até início da CDP aos 3 meses e 6 meses foi retardado de forma significativa nos pacientes com doença ativa tratados com siponimode, em 31% em comparação com placebo (HR 0.69; 95% IC: 0,53; 0,91) e em 37% em comparação com placebo (HR 0,63; 95% IC: 0,47; 0,86), respetivamente. A ARR (surtos confirmados) foi reduzida em 46% (taxa de ARR 0,54; 95% IC: 0,39; 0,77) em comparação com placebo. A redução da taxa relativa do número cumulativo de lesões T1 realçadas por Gd avaliadas durante 24 meses foi de 85% (razão da taxa 0,155; 95% IC: 0,104; 0,231) em comparação com placebo. As diferenças na alteração do volume das lesões T2 e na percentagem de alteração do volume cerebral (média ao longo dos meses 12 e 24) em comparação com placebo foram -1163 mm³ (95% IC: -1484, -843 mm³) e 0,141% (95% IC: 0,020; 0,261%), respetivamente.

Os resultados no subgrupo de pacientes com EMSP ativa estão resumidos na Figura 2.

Figura 2 Pacientes com CDP de 3 e 6 meses com base nas curvas de EDSS-Kaplan-Meier – Subgrupo com EMSP ativa (análise do conjunto total, estudo A2304)



No subgrupo de pacientes (n=827) sem sinais e sintomas de atividade da doença (definidos como pacientes sem surtos nos 2 anos anteriores ao estudo e sem presença de lesões T1 com aumento de Gd na linha de base), efeitos em 3 meses e 6 meses CDP foram pequenos (reduções de risco foram de 7% e 13%, respectivamente).

Referências bibliográficas

1. Clinical Overview - BAF312 - 2.5 Clinical Overview. Novartis. 2018.
2. Summary of Clinical Efficacy - BAF312 - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Novartis. 2018.
3. Summary of Clinical Safety - BAF312 - 2.7.4 Summary of Clinical Safety. Novartis. 2018.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores seletivos **Código ATC:** L04AA42.

Mecanismo de ação

O siponimode é um modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P). O siponimode liga-se seletivamente em dois dos cinco receptores acoplados à proteína G (GPCRs) para S1P, ou seja, S1P1 e S1P5. Ao atuar como antagonista funcional dos receptores S1P1 nos linfócitos, o siponimode evita a saída dos linfócitos dos linfonodos. Isso reduz a recirculação de células T no sistema nervoso central (SNC) para limitar a inflamação central.

O siponimode atravessa facilmente a barreira hematoencefálica.

Em estudos com animais, foram demonstrados efeitos diretos para o siponimode nas células neurais, via S1P1 em astrócitos e S1P5 em oligodendrócitos. Em um modelo de camundongo com encefalomielite autoimune experimental, também foi demonstrado um efeito neuroprotetor direto, independente dos efeitos nos linfócitos, para o siponimode aplicado centralmente (por meio de infusões intracerebroventriculares).

Farmacodinâmica

Sistema imunológico

Kiendra® induz uma redução dependente da dose da contagem de linfócitos no sangue periférico dentro de 6 horas após a primeira dose, devido ao sequestro reversível de linfócitos nos tecidos linfóides.

Com a administração diária contínua, a contagem de linfócitos continua a diminuir, atingindo uma contagem mediana de nadir (IC de 90%) de aproximadamente 0,560 (0,271 a 1,08) células/nL em um

paciente não japonês com EMSP com genótipo CYP2C9 *1*1 ou *1*2 típico, que corresponde a 20 a 30% do valor de baseline. As baixas contagens de linfócitos são mantidas com doses diárias crônicas.

A contagem de linfócitos normalmente retorna ao intervalo normal na grande maioria (90%) dos pacientes com EMSP dentro de 10 dias após a interrupção da terapia. Após a interrupção do tratamento com Kiendra®, os efeitos residuais de redução na contagem de linfócitos periféricos podem persistir por até 3 a 4 semanas após a última dose.

Eletrofisiologia cardíaca

Frequência cardíaca e ritmo

Kiendra® causa uma redução transitória da frequência cardíaca e condução atrioventricular no início do tratamento (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). O declínio máximo na frequência cardíaca é observado nas primeiras 6 horas após a dose. Respostas autonômicas do coração, incluindo variação diurna da frequência cardíaca e resposta ao exercício físico, não são afetadas pelo tratamento com siponimode.

Foi observada uma diminuição transitória e dependente da dose na frequência cardíaca durante a fase de dosagem inicial de Kiendra®, que atingiu platô em doses ≥ 5 mg e eventos bradiarrítmicos (bloqueios AV e pausas sinusais) foram detectados com maior incidência no tratamento com Kiendra® em comparação ao placebo.

Não foram observados bloqueios AV de segundo grau de Mobitz tipo II ou grau superior. A maioria dos bloqueios AV e pausas sinusais ocorreram acima da dose terapêutica de 2 mg, com incidência notavelmente mais alta em condições não tituladas em comparação com as condições de titulação da dose.

A diminuição da frequência cardíaca induzida por Kiendra® pode ser revertida por atropina ou isoprenalina.

Potencial de prolongar o intervalo QT

Os efeitos de doses terapêuticas (2 mg) e supraterapêuticas (10 mg) de siponimode na repolarização cardíaca foram investigados em um estudo completo do QT. Os resultados não sugeriram um potencial arritmogênico relacionado ao prolongamento do intervalo QT com siponimode. O siponimode aumentou o QTcF ajustado basal corrigido pelo placebo ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) em mais de 5 ms, com um efeito médio máximo de 7,8 ms (2 mg) e 7,2 ms (10 mg), respectivamente, três horas após a dose. O limite superior do IC de 95% unilateral para o $\Delta\Delta\text{QTcF}$ em todos os momentos permaneceu abaixo de 10 ms. A análise categórica não revelou valores de QTc emergentes do tratamento acima de 480 ms, nenhum aumento de QTc em relação ao valor de baseline superior a 60 ms e nenhum valor de QT/QTc corrigido ou não corrigido excedeu 500 m.

Função pulmonar

O tratamento com Kiendra® com doses únicas ou múltiplas por 28 dias não está associado a aumentos clinicamente relevantes na resistência das vias aéreas, medidos pelo volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) e fluxo expiratório forçado (FEF) durante a expiração de 25 a 75% da capacidade vital forçada (FEF25-75%). Foi detectada uma ligeira tendência de redução do VEF1 em doses únicas não terapêuticas (> 10 mg). As doses múltiplas de Kiendra® foram associadas a alterações leves a moderadas no VEF1 e no FEF25-75%, que não eram dependentes da dose e do dia e não estavam associadas a nenhum sinal clínico de aumento da resistência das vias aéreas.

O tratamento concomitante de Kiendra® com propranolol resultou em diminuição mínima do VEF1 em comparação ao propranolol em monoterapia. As alterações com os medicamentos individuais ou com a combinação estavam dentro da variabilidade fisiológica do VEF1 e não eram clinicamente significativas.

Farmacocinética

Absorção

O tempo ($T_{\text{máx}}$) até alcançar as concentrações plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) após a administração oral múltipla de siponimode foi de cerca de 4 horas (intervalo de 2 a 12 horas). A absorção de siponimode é extensa ($\geq 70\%$, com base na quantidade de radioatividade excretada na urina e na quantidade de metabólitos nas fezes extrapoladas para o infinito). A biodisponibilidade oral absoluta do siponimode é de aproximadamente 84%. Para 2 mg de siponimode administrado uma vez ao dia durante 10 dias, foram observadas uma $C_{\text{máx}}$ média de 30,4 ng / mL e uma ASC_{tau} média de 558 h*ng/mL no dia 10. O estado de equilíbrio foi alcançado após aproximadamente 6 dias de administração múltipla uma vez ao dia de siponimode.

Efeito do alimento

A ingestão de alimentos não teve efeito na exposição sistêmica do siponimode (C_{máx} e ASC). Portanto, Kiendra® pode ser tomado sem levar em consideração as refeições (consulte a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Distribuição

O siponimode é distribuído para os tecidos do corpo com um volume médio moderado de distribuição de 124 L. A fração de siponimode encontrada no plasma é de 68% em humanos. Estudos em animais mostram que o siponimode atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. A ligação proteica do siponimode é > 99,9% em indivíduos saudáveis e em pacientes com insuficiência hepática e renal.

Biotransformação/metabolismo

O siponimode é extensamente metabolizado, principalmente pelo CYP2C9 (79,3%), seguido pelo CYP3A4 (18,5%).

Não se espera que a atividade farmacológica dos principais metabólitos M3 e M17 contribua para o efeito clínico e a segurança do siponimode em humanos.

Eliminação

Um *clearance* sistêmico aparente (CL/F) de 3,11 L/h foi estimado em pacientes com EM (veja abaixo subseção Farmacogenômica). A meia-vida de eliminação aparente é de aproximadamente 30 horas.

O siponimode é eliminado da circulação sistêmica principalmente devido ao metabolismo e subsequente excreção biliar/fecal. O siponimode inalterado não foi detectado na urina.

Linearidade

A concentração de siponimode aumenta de maneira proporcional à dose aparente após doses múltiplas uma vez ao dia de siponimode de 0,3 mg a 20 mg.

As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas após aproximadamente 6 dias de administração uma vez ao dia e os níveis no estado de equilíbrio são aproximadamente 2 a 3 vezes maiores que após a dose inicial. É utilizado um regime de titulação ascendente para alcançar gradualmente a dose terapêutica clínica de siponimode de 2 mg após 6 dias e são necessários mais 4 dias de dosagem para atingir as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio.

Avaliação in vitro e in vivo do potencial de interação medicamentosa**Siponimode (e metabólitos M3, M17) como agente causador da interação**

Investigações *in vitro* indicaram que o siponimode e seus principais metabólitos sistêmicos M3 e M17 não apresentam potencial de interação medicamentosa clinicamente relevante na dose terapêutica de 2 mg uma vez ao dia para todas as enzimas do CYP e transportadores investigados e não necessitam de investigação clínica.

Siponimode como objeto de interação

O CYP2C9 é polimórfico e o genótipo influencia as contribuições fracionárias das duas vias do metabolismo oxidativo para a eliminação geral. A modelagem farmacocinética de base fisiológica indica uma inibição diferencial dependente do genótipo do CYP2C9 e indução das vias do CYP3A4. Com a diminuição da atividade metabólica do CYP2C9 nos respectivos genótipos, é esperado um efeito maior dos inibidores do CYP3A4 na exposição ao siponimode.

Administração concomitante de siponimode com inibidores de CYP2C9 e CYP3A4

A administração concomitante de fluconazol (inibidor moderado duplo do CYP2C9/CYP3A4) 200 mg diariamente no estado de equilíbrio e uma dose única de siponimode 4 mg em voluntários saudáveis com CYP2C9 *1*1 levou a um aumento de duas vezes na ASC do siponimode. A meia-vida média terminal do siponimode aumentou 50%.

Administração concomitante de siponimode com indutores de CYP2C9 e CYP3A4

Indutores fortes do CYP3A4/moderado do 2C9 (por exemplo, carbamazepina) em todos os pacientes, independentemente do genótipo; e indutores moderados do CYP3A4 (por exemplo, modafinil) em pacientes com genótipo CYP2C9*1*3 ou *2*3 reduziram significativamente a exposição ao siponimode em até 76% e até 51%, respectivamente, de acordo com estudos clínicos de interação medicamentosa e avaliação *in silico* do potencial de interação do medicamento. A administração concomitante de siponimode 2 mg diariamente na presença de doses diárias de 600 mg de rifampicina (forte indutor do CYP3A4/indutor moderado do CYP2C9) diminuiu a ASC_{tau,ss} e a C_{máx,ss} do siponimode em 57% e 45%, respectivamente, em indivíduos com CYP2C9 *1*1.

Populações especiais

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Os resultados da farmacocinética da população sugerem que o ajuste da dose não seria necessário em pacientes idosos. Pacientes acima de 61 anos não foram incluídos nos estudos clínicos. Siponimode deve ser usado com cautela em pacientes idosos.

Sexo

O sexo não tem influência na farmacocinética do siponimode.

Raça/Etnia

Os parâmetros de farmacocinética da dose única não foram diferentes entre indivíduos saudáveis japoneses e caucasianos, indicando ausência de sensibilidade étnica na farmacocinética do siponimode.

Comprometimento renal

Não são necessários ajustes da dose de siponimode em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave. A meia-vida média do siponimode e a $C_{máx}$ (total e não ligada) foram comparáveis entre indivíduos com comprometimento renal grave e indivíduos saudáveis. As ASCs totais e não ligadas aumentaram apenas ligeiramente (em 23 a 33%), em comparação com indivíduos saudáveis. Os efeitos da doença renal em fase terminal ou da hemodiálise na farmacocinética do siponimode não foram estudados. Devido à alta ligação às proteínas plasmáticas (> 99,9%) do siponimode, não se espera que a hemodiálise altere a concentração total e não ligada de siponimode e não são previstos ajustes de dose com base nessas considerações.

Comprometimento hepático

Não são necessários ajustes de dose para siponimode em doentes com comprometimento hepático. A ASC da farmacocinética do siponimode não ligada é 15% e 50% superior em indivíduos com comprometimento hepático moderado e grave, respectivamente, em comparação com indivíduos saudáveis para a dose única de 0,25 mg estudada. A meia-vida média do siponimode permaneceu inalterada no comprometimento hepático.

Farmacogenômica

O genótipo CYP2C9 tem um impacto significativo no metabolismo do siponimode. Pacientes homocigotos para o CYP2C9*3 (genótipo CYP2C9*3*3: aproximadamente 0,3 a 0,4% dos caucasianos e menos em outros) são contraindicados com Kiendra® (ver seção 4. CONTRAINDICAÇÕES). O uso de Kiendra® nesses pacientes resulta em níveis plasmáticos de siponimode substancialmente elevados. A dose de manutenção recomendada de Kiendra® é de 1 mg por dia em pacientes com genótipo CYP2C9*2*3 ou *1*3 para evitar um aumento da exposição ao siponimode (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Existem outros polimorfismos menos frequentes para CYP2C9. A farmacocinética do siponimode não foi avaliada nesses indivíduos. Alguns polimorfismos como *5, *6, *8 e *11 estão associados à diminuição ou perda da função enzimática. Estima-se que os alelos CYP2C9 *5, *6, *8 e *11 tenham uma frequência combinada de aproximadamente 10% em populações com ascendência africana, 2% em latinos/hispânicos e < 0,4% em caucasianos e asiáticos.

Após uma dose única de 0,25 mg de siponimode, ambos ASC_{inf} e ASC_{last} foram aproximadamente 2 e 4 vezes mais altas em indivíduos com os genótipos CYP2C9*2*3 e CYP2C9*3*3, respectivamente, enquanto houve apenas um pequeno aumento da $C_{máx}$ de 21% e 16%, respectivamente, em comparação com metabolizadores extensos (CYP2C9*1*1). A meia-vida média foi prolongada nos portadores de CYP2C9*2*3 e CYP2C9*3*3 (51 e 126 h).

Foi estimado um *clearance* sistêmico aparente (CL/F) de 3,11 L/h em pacientes com EMSP com metabolismo extenso do CYP2C9 (CYP2C9*1*1 e CYP2C9*1*2) após múltiplas administrações orais de siponimode. O CL/F é de 2,5, 1,9, 1,6 e 0,9 L/h em indivíduos com os genótipos CYP2C9*2*2, CYP2C9*1*3, CYP2C9*2*3 e CYP2C9*3*3, respectivamente. Como o *clearance* aparente estimado para indivíduos com o genótipo CYP2C9*1*2 foi comparável ao dos indivíduos com o genótipo CYP2C9*1*1, é esperada uma exposição semelhante ao siponimode para ambos os genótipos. O aumento resultante na ASC do siponimode foi de 25, 61, 91, 285% em indivíduos com os genótipos CYP2C9*2*2, CYP2C9*1*3, CYP2C9*2*3 e CYP2C9*3*3, respectivamente, em comparação com o genótipo CYP2C9*1*1.

Dados de segurança não clínicos

O siponimode foi avaliado em estudos de farmacologia de segurança e de toxicidade de dose repetida em camundongos, ratos e macacos cynomolgus, bem como em estudos para avaliar a genotoxicidade, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, tolerabilidade local, potencial fotorreativo, imunotoxicidade, potencial de dependência e abuso e uma avaliação para qualificar impurezas. Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Efeitos adversos em estudos pivotais de dose repetida foram observados em animais com exposição cem vezes maior que os níveis de exposição clínica ou tinham relevância humana limitada. No total, os dados de segurança não clínica não revelaram riscos especiais relevantes para o ser humano, exceto no desenvolvimento embrionário-fetal (vide 5 Advertências e precauções - Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo - Dados em animais).

Farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida

As investigações de farmacologia de segurança no sistema respiratório e no SNC no rato demonstraram apenas efeitos menores na função respiratória e nenhum efeito neurofarmacológico adverso. A avaliação da farmacologia de segurança cardiovascular em ratos, cobaias e macacos mostrou redução transitória da frequência cardíaca.

Foram realizados estudos de toxicidade de dose única e repetida por via oral em camundongos (até 13 semanas), ratos (até 26 semanas) e macacos (até 52 semanas). Reduções relacionadas ao siponimode na contagem total de linfócitos foram evidenciadas em todos os níveis de dose em estudos de toxicidade de dose repetida entre espécies. Os efeitos foram reversíveis ou parcialmente reversíveis e de acordo com o modo de ação farmacológico do siponimode. As toxicidades limitantes da dose em espécies animais foram nefrotoxicidade em camundongos, desenvolvimento de peso corporal em ratos e efeitos adversos no SNC e efeitos gastrointestinais em macacos. Os principais órgãos alvo de toxicidade identificados pela histopatologia em roedores incluíram pulmão, fígado, tireoide, rim e útero/vagina. Nos macacos, foram observados efeitos nos músculos e na pele em animais individuais.

Os NOAELs em ratos foram definidos como 50 e 15 mg/kg/dia para machos e fêmeas, respectivamente, e em macacos como 10 mg/kg/dia para ambos os sexos. Múltiplos de exposição baseados na $C_{máx}$ e ASC de 190 a 342 em ratos e de 171 a 222 em macacos para efeitos sistêmicos foram calculados em relação à dose de manutenção de 2 mg/dia.

O siponimode não tem potencial fototóxico nem potencial de abuso e dependência.

Carcinogenicidade e genotoxicidade

Os testes de genotoxicidade *in vitro* (mutação bacteriana, teste de micronúcleo e teste de aberração cromossômica com linfócitos humanos) e um estudo *in vivo* de micronúcleo em ratos não revelaram potencial genotóxico do siponimode.

Consistente com um efeito imunomodulador, o siponimode induziu aumento da incidência de linfoma maligno em camundongos; a relevância humana é desconhecida.

Em um estudo de carcinogenicidade em camundongos, foram observadas incidências aumentadas de hemangiossarcomas e hemangiomas em todas as doses dos níveis de dose em ambos os sexos. Estudos mecanísticos mostraram ativação das células endoteliais vasculares, levando à indução de angiogênese anormal e, finalmente, hemangiossarcomas. Não foram encontradas ativações sustentadas das células endoteliais vasculares nem aumento da incidência de hemangiossarcomas em ratos. Culturas de células endoteliais de camundongo, rato e humano demonstraram respostas diferentes após o tratamento com siponimode. As células humanas e de rato não apresentaram respostas proliferativas em oposição às células de camundongo. Portanto, os hemangiossarcomas induzidos por siponimode em camundongos são considerados específicos da espécie e não há evidências que sugiram um risco associado ao ser humano.

Em ratos, considera-se que alterações neoplásicas relacionadas ao siponimode (adenoma/carcinoma de células foliculares) na glândula tireoide apenas nos machos e alterações proliferativas não neoplásicas na glândula tireoide (apenas machos) e no fígado (ambos os sexos) decorrentes de um conhecido efeito específico do roedor ('eixo fígado-tireoide'). Considera-se que essas alterações representem efeitos adaptativos em roedores com relevância humana limitada.

Toxicidade reprodutiva

Para detalhes, consulte 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fertilidade

Nos estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas, os animais receberam doses orais de siponimode até 200 mg/kg/dia e 1 mg/kg/dia, respectivamente, antes do acasalamento e até 2 semanas após o acasalamento para machos e até o dia 6 da gestação para fêmeas.

Não houve efeito nos parâmetros de acasalamento ou espermatozoides nos machos e no acasalamento e desenvolvimento embrionário precoce até a implantação em fêmeas de ratos, indicando que o siponimode não está associado a um risco aumentado de efeito sobre a fertilidade.

Não houve alterações relevantes nos órgãos reprodutivos de ratos e macacos após administração crônica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Esse medicamento é contraindicado para paciente com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer componente da fórmula, ver “Composição”.
- Pacientes com genótipo CYP2C9 * 3 * 3.
- Pacientes que nos últimos 6 meses tiveram infarto do miocárdio (MI), angina *pectoris* instável, acidente vascular cerebral / ataque isquêmico transitório (AIT), insuficiência cardíaca descompensada (que requer tratamento hospitalar) ou insuficiência cardíaca Classe III / IV da *New York Heart Association*.
- Pacientes com bloqueio atrioventricular (AV) de segundo grau Mobitz tipo II ou bloqueio AV de terceiro grau, ou síndrome do nódulo sinusal, se não tiverem marcapasso (consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
- Síndrome de imunodeficiência.
- História de leucoencefalopatia multifocal progressiva ou meningite criptocócica.
- Neoplasias malignas ativas.
- Comprometimento hepático grave (classe C de *Child-Pugh*).
- Durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções

Um efeito farmacodinâmico principal de Kiendra[®] é uma redução dependente da dose da contagem de linfócitos periféricos para 20 a 30% dos valores de baseline. Isto é devido ao sequestro reversível de linfócitos nos tecidos linfóides (consulte a seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Os efeitos do sistema imunológico de Kiendra[®] podem aumentar o risco de infecções (consulte a seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Antes de iniciar o tratamento com Kiendra[®], um hemograma completo recente (HG) (ou seja, nos últimos 6 meses ou após a descontinuação da terapia anterior) deve estar disponível. Avaliações de hemograma completo também são recomendadas periodicamente durante o tratamento. Contagens absolutas de linfócitos $<0,2 \times 10^9/l$, se confirmadas, devem levar à redução da dose para 1 mg, porque em estudos clínicos a dose de siponimode foi reduzida em pacientes com contagens absolutas de linfócitos $<0,2 \times 10^9/l$. A contagem absoluta de linfócitos confirmada $<0,2 \times 10^9/l$ em um paciente que já está recebendo siponimode 1 mg deve levar à interrupção da terapia com siponimode até que o nível atinja $0,6 \times 10^9/l$, quando o reinício do siponimode pode ser considerado.

O início do tratamento com Kiendra[®] deve ser postergado em pacientes com infecção ativa grave até a resolução. Considerando que os efeitos farmacodinâmicos residuais, como efeitos redutores na contagem de linfócitos periféricos, podem persistir por até 3 a 4 semanas após a descontinuação de Kiendra[®], a vigilância da infecção deve continuar durante esse período (veja abaixo: Interrompendo a terapia com Kiendra[®]).

Os pacientes que recebem Kiendra[®] devem ser orientados a relatar sintomas de infecções ao seu médico. Estratégias terapêuticas e de diagnóstico eficazes devem ser empregadas em pacientes com sintomas de infecção durante o tratamento. A suspensão do tratamento com Kiendra[®] deve ser considerada se um paciente desenvolver uma infecção grave.

Casos de meningite criptocócica (MC) foram relatados com Kiendra[®]. Os médicos devem estar atentos a sintomas clínicos ou sinais de MC. Pacientes com tais sintomas e sinais devem ser submetidos a uma avaliação diagnóstica imediata. O tratamento com Kiendra[®] deve ser suspenso até que a MC seja excluída. Se a MC for diagnosticada, deve-se iniciar o tratamento adequado.

Foram relatados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) para moduladores de receptor S1P, incluindo Kiendra[®], e outras terapias para esclerose múltipla (consulte a seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os médicos devem estar atentos a sintomas clínicos ou achados de ressonância magnética que possam sugerir LMP. Se houver suspeita de LMP, o tratamento com Kiendra[®] deve ser suspenso até que a LMP seja resolvida.

Foram relatados casos de infecção viral por herpes, incluindo casos de meningite ou meningoencefalite causada pelo vírus varicela-zoster, com Kiendra[®]. Pacientes sem um histórico de varicela (catapora) confirmado por um profissional de saúde ou sem documentação de um ciclo completo de vacinação contra o vírus da varicela-zoster (VZV) devem ser testados quanto a anticorpos para o VZV antes de iniciar o Kiendra[®] (consulte a subseção Vacinação).

As terapias antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras (incluindo corticosteroides) devem ser administradas concomitantemente com cautela devido ao risco de efeitos aditivos do sistema imunológico durante essa terapia (consulte a seção 6 Interações medicamentosas)¹.

Vacinação

Recomenda-se um ciclo completo de vacinação para pacientes negativos para anticorpos com vacina contra varicela antes do início do tratamento com Kiendra[®], após o qual o início do tratamento com Kiendra[®] deve ser adiado por 1 mês para permitir que ocorra o efeito total da vacinação (consulte a seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Vacinas vivas atenuadas O uso de vacinas vivas atenuadas deve ser evitado enquanto os pacientes estiverem tomando Kiendra[®] e por 4 semanas após a interrupção do tratamento com Kiendra[®] (consulte a seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Vacinas não vivas atenuadas

As vacinas não vivas atenuadas podem ser menos eficazes se administradas durante o tratamento com Kiendra[®]. A decisão de continuar ou pausar o tratamento com Kiendra[®] deve ser baseada na avaliação risco-benefício individual do paciente (consulte abaixo o item “Interrompendo a terapia” e a seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Edema macular

O edema macular (consulte a seção 9. REAÇÕES ADVERSAS) com ou sem sintomas visuais foi mais frequentemente relatado com siponimode (1,8%) do que com placebo (0,2%) no estudo clínico de fase 3 (A2304). A maioria dos casos ocorreu nos primeiros 3 a 4 meses de terapia. Portanto, recomenda-se uma avaliação oftalmológica 3 a 4 meses após o início do tratamento. Como também ocorreram casos de edema macular no tratamento de longo prazo, os pacientes devem relatar distúrbios visuais a qualquer momento durante a terapia com Kiendra[®] e recomenda-se uma avaliação do fundo, incluindo a mácula.

A terapia com Kiendra[®] não deve ser iniciada em pacientes com edema macular até a resolução.

Pacientes com histórico de diabetes mellitus, uveíte ou doenças subjacentes/coexistentes da retina apresentam maior risco de edema macular. Recomenda-se que os pacientes com diabetes mellitus, uveíte ou história de distúrbios da retina sejam submetidos a uma avaliação oftálmica antes de iniciar a terapia com Kiendra[®] e façam avaliações de acompanhamento durante o tratamento com Kiendra[®].

A continuação da terapia com Kiendra[®] em pacientes com edema macular não foi avaliada. Recomenda-se que a terapia com Kiendra[®] seja descontinuada caso o paciente desenvolva edema macular. Uma decisão sobre o reinício ou não da terapia com Kiendra[®] deve levar em consideração os possíveis benefícios e riscos potenciais para cada paciente.

Bradiarritmia

Frequência cardíaca

Uma vez que o início do tratamento com Kiendra[®] resulta numa diminuição transitória da frequência cardíaca (consulte a seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS), é aplicado um esquema de titulação ascendente para atingir a dose de manutenção de Kiendra[®] no dia 6 no início do tratamento (consulte a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Após a primeira dose de titulação, a diminuição da frequência cardíaca começa dentro de uma hora e o declínio do dia 1 é máximo em aproximadamente 3 a 4 horas. Com a titulação ascendente contínua, são observadas reduções adicionais da frequência cardíaca nos dias subsequentes, com redução máxima do dia 1-baseline alcançada no dia 5 ao 6. A maior redução diária pós-dose na frequência cardíaca média

horária absoluta é observada no dia 1 com uma diminuição média no pulso de 5 a 6 batimentos por minuto (bpm). Os declínios pós-dose nos dias seguintes são menos pronunciados. Com a administração contínua, a frequência cardíaca começa a aumentar após o dia 6 e atinge os níveis de placebo 10 dias após o início do tratamento.

Frequências cardíacas abaixo de 40 bpm foram raramente observadas. Os pacientes que apresentaram bradicardia eram geralmente assintomáticos. Poucos pacientes apresentaram sintomas leves a moderados, incluindo tontura ou dor no peito não cardíaca que se resolveram dentro de 24 horas sem intervenção (consulte a seção 9 Reações adversas). A diminuição da frequência cardíaca induzida pelo siponimode pode ser revertida por atropina ou isoprenalina.

Condução Atrioventricular

O início do tratamento com Kiendra® foi associado a atrasos transitórios da condução atrioventricular que seguem um padrão temporal semelhante ao observado na diminuição da frequência cardíaca durante a titulação da dose. Os atrasos na condução atrioventricular manifestam-se, na maioria dos casos, como bloqueios atrioventriculares (AV) de primeiro grau (intervalo PR prolongado no eletrocardiograma). Bloqueios AV de segundo grau, geralmente Mobitz tipo I (Wenckebach), foram observados em menos de 1,7% dos pacientes em estudos clínicos no momento do início do tratamento com Kiendra®. As anormalidades de condução eram normalmente transitórias, assintomáticas, resolvidas em 24 horas e não exigiam a descontinuação do tratamento com Kiendra®.

Recomendações de início do tratamento

O início do tratamento com Kiendra® com uma titulação da dose é geralmente bem tolerado (consulte a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Como medida de precaução, pacientes com:

- bradicardia sinusal (frequência cardíaca (FC) <55 bpm),
- bloqueio atrioventricular (bloqueio AV) de primeiro ou segundo grau [Mobitz tipo I],
- ou histórico de infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca (pacientes com NYHA classe I e II), se não contraindicado, devem ser observados um período de 6 horas após a primeira dose de Kiendra® quanto a sinais e sintomas de bradicardia. É recomendável fazer um eletrocardiograma (ECG) antes da dosagem e no final do período de observação nesses pacientes. Se ocorrer bradiarritmia pós-dose ou sintomas relacionados à condução ou se o ECG 6 horas após a dose mostrar novo bloqueio AV de segundo grau ou mais alto ou QTc \geq 500 ms, um tratamento adequado deve ser iniciado e a observação deve continuar até que os sintomas/achados sejam resolvidos. Se for necessário tratamento farmacológico, a monitorização deveria ser continuada durante a noite e a monitorização de 6 horas deveria ser repetida após a segunda dose.

Devido ao risco de distúrbios graves do ritmo cardíaco ou bradicardia significativa, Kiendra® não deve ser usado em pacientes com síndrome do nódulo sinusal ou bloqueio cardíaco sinoatrial.

Como a bradicardia significativa pode ser mal tolerada em pacientes com histórico de parada cardíaca com início > 6 meses antes do início do tratamento com Kiendra®, doença cerebrovascular, hipertensão não controlada ou apneia do sono não tratada grave, Kiendra® não deve ser usado nesses pacientes. Se o tratamento for considerado, deve-se procurar aconselhamento de um cardiologista antes do início do tratamento, a fim de determinar a estratégia de monitoramento mais apropriada.

O uso de Kiendra® em pacientes com histórico de síncope recorrente ou bradicardia sintomática, hipertensão não controlada ou apneia do sono grave não tratada deve basear-se em uma avaliação geral de risco/benefício. Se o tratamento for considerado, deve-se procurar aconselhamento de um cardiologista antes do início do tratamento para determinar o monitoramento mais apropriado.

Um estudo completo do QT demonstrou que o Kiendra® não possui efeito significativo no prolongamento direto do intervalo QT, e o Kiendra® não está associado a um potencial arritmogênico relacionado ao prolongamento do intervalo QT. O início do tratamento com Kiendra® pode resultar em diminuição da frequência cardíaca e prolongamento indireto do intervalo QT durante a fase de titulação. Kiendra® não foi estudado em pacientes com prolongamento significativo do intervalo QT (QTc > 500 ms) ou que foram tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT. Se o tratamento com Kiendra® for considerado em pacientes com prolongamento significativo do intervalo QT preexistente ou que sejam tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT com propriedades arritmogênicas conhecidas, deve-se procurar aconselhamento de um cardiologista antes do início do tratamento para determinar a estratégia de monitoramento mais apropriada durante início do tratamento.

Kiendra® não foi estudado em pacientes com arritmias que precisam de tratamento com medicamentos antiarrítmicos de Classe Ia (por exemplo, quinidina, procainamida) ou Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol). Os fármacos antiarrítmicos de Classe Ia e Classe III têm sido associados a casos de *Torsades de Pointes* em pacientes com bradicardia. Uma vez que o início do tratamento com Kiendra® resulta em diminuição da frequência cardíaca, o Kiendra® não deve ser utilizado concomitantemente com estes medicamentos durante o início do tratamento.

A experiência com Kiendra® é limitada em pacientes que recebem terapia concomitante com bloqueadores dos canais de cálcio redutores da frequência cardíaca (como verapamil ou diltiazem) ou outras substâncias que podem diminuir a frequência cardíaca (por exemplo, ivabradina ou digoxina). O uso concomitante dessas substâncias durante o início de Kiendra® pode estar associado a bradicardia grave e bloqueio cardíaco. Devido ao potencial efeito aditivo na frequência cardíaca, o tratamento com Kiendra® geralmente não deve ser iniciado em pacientes tratados simultaneamente com essas substâncias. Nesses pacientes, o tratamento com Kiendra® deve ser considerado apenas se os benefícios esperados superarem os riscos potenciais.

Se o tratamento concomitante com Kiendra® e as substâncias acima mencionadas for considerado durante o início do tratamento com Kiendra®, deve-se procurar aconselhamento de um cardiologista sobre a mudança para medicamentos que não diminuem a frequência cardíaca ou o monitoramento apropriado para o início do tratamento.

Os efeitos bradiarrítmicos são mais pronunciados quando Kiendra® é adicionado à terapia com betabloqueadores². Para pacientes que recebem uma dose estável de betabloqueador, a frequência cardíaca em repouso deve ser considerada antes da introdução do tratamento com Kiendra®. Se a frequência cardíaca em repouso for > 50 bpm em tratamento crônico com betabloqueador, Kiendra® pode ser introduzido. Se a frequência cardíaca em repouso for ≤ 50 bpm, o tratamento com betabloqueadores deve ser interrompido até que a frequência cardíaca basal seja > 50 bpm. O tratamento com Kiendra® pode então ser iniciado e o tratamento com betabloqueador pode ser reiniciado após o Kiendra® ter sido titulado de acordo com a dose alvo de manutenção.

Dose omitida durante o início do tratamento e reinício da terapia após a interrupção do tratamento

Se uma dose de titulação for omitida em um dia durante os primeiros 6 dias de tratamento ou se 4 ou mais doses diárias consecutivas forem omitidas durante a terapia de manutenção, o tratamento precisa ser reiniciado e as mesmas recomendações de titulação e monitoramento de dose inicial devem ser aplicadas (consulte acima “Recomendações de início do tratamento” e seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Função hepática

Níveis recentes (ou seja, nos últimos 6 meses) de transaminase e bilirrubina devem estar disponíveis antes do início do tratamento com Kiendra®. No estudo A2304, alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) três vezes o limite superior de normalidade (LSN) foram observadas em 5,6% dos pacientes tratados com Kiendra® 2 mg em comparação com 1,5% dos pacientes que receberam placebo (consulte a seção 9 REAÇÕES ADVERSAS). Nos estudos clínicos, Kiendra® era descontinuado se a elevação excedesse um aumento de três vezes e o paciente apresentasse sintomas relacionados à função hepática ou se a elevação excedesse um aumento de 5 vezes. No estudo clínico de fase III, 1% de todas as interrupções preencheram um desses critérios.

Pacientes que desenvolvem sintomas sugestivos de disfunção hepática, como náusea inexplicável, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia, erupção cutânea com eosinofilia ou icterícia e/ou urina escura durante o tratamento, devem ter as enzimas hepáticas verificadas e Kiendra® deve ser descontinuado se lesão hepática significativa for confirmada. A retomada da terapia dependerá da determinação ou não de outra causa de lesão hepática e dos benefícios para o paciente da retomada da terapia versus os riscos de recorrência da disfunção hepática.

Embora não existam dados que estabeleçam que pacientes com doença hepática preexistente apresentam maior risco de desenvolver valores elevados de teste de função hepática (LFT) ao tomar Kiendra®, deve-se ter cuidado ao usar Kiendra® em pacientes com histórico de doença hepática significativa.

Neoplasias cutâneas

No estudo A2304, o carcinoma basocelular (CBC) foi o tipo de neoplasia mais comum e foi reportado com uma incidência similar de 1,1% (12 pacientes) no grupo tratado com Kiendra® 2mg e 1,3% (7 pacientes) no grupo que recebeu placebo. Para carcinoma de células escamosas (CCS) a incidência no estudo A2304 foi a mesma para pacientes tratados com Kiendra® e placebo (0,2%). No entanto, foram

relatados casos adicionais de CBC e CCS em pacientes tratados com Kiendra® com exposição mais longa (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Casos de outras doenças malignas da pele, incluindo melanoma, também foram relatados em pacientes tratados com Kiendra® e em pacientes com outro modulador S1P. O exame cutâneo é recomendado para todos os pacientes no início do tratamento e periodicamente, particularmente aqueles com fatores de risco para câncer de pele e pacientes com lesões cutâneas suspeitas. Os pacientes tratados com Kiendra® devem ser advertidos contra a exposição à luz solar sem proteção. Esses pacientes não devem receber fototerapia concomitante com radiação UV-B ou fotoquimioterapia PUVA.

Efeito da pressão arterial

A hipertensão foi notificada com maior frequência em pacientes administrando siponimode (12,6%) do que ao placebo (9,0%) no estudo A2304 em doentes com EMRR (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes tratados com Kiendra® tiveram um aumento médio de aproximadamente 3 mmHg na pressão sistólica e 1,2 mmHg na pressão diastólica em comparação com o placebo, que foi detectado pela primeira vez após aproximadamente 1 mês do início do tratamento e persistiu com a continuação do tratamento. A pressão arterial deve ser monitorada durante o tratamento com Kiendra® e administrada de forma adequada.

Interferência com testes hematológicos

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

Sintomas/sinais neurológicos ou psiquiátricos inesperados

Casos raros de síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES) foram relatados para outro modulador de receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Tais eventos não foram relatados para Kiendra® no programa de desenvolvimento. No entanto, se um paciente em tratamento com Kiendra® desenvolver sintomas/sinais neurológicos ou psiquiátricos inesperados (por exemplo, déficits cognitivos, alterações comportamentais, distúrbios visuais corticais ou quaisquer outros sintomas/sinais neurológicos corticais ou qualquer sintoma/sinal sugestivo de aumento da pressão intracraniana) ou deterioração neurológica acelerada, o médico deve agendar imediatamente um exame físico e neurológico completo e considerar uma ressonância magnética (RM).

Tratamento prévio com terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras

Ao mudar de outras terapias modificadoras da doença, a meia-vida e o modo de ação da outra terapia devem ser considerados para evitar um efeito imunológico aditivo e, ao mesmo tempo, minimizar o risco de reativação da doença. Uma contagem de linfócitos periféricos (HG) é recomendada antes de iniciar a terapia com Kiendra® para garantir que os efeitos imunológicos da terapia anterior (ou seja, citopenia) foram resolvidos.

Em razão das características e da duração dos efeitos imunossupressores do alentuzumabe descritos nas informações do produto, não é recomendado iniciar o tratamento com Kiendra® após o alentuzumabe, a menos que os benefícios do tratamento com Kiendra® claramente superem os riscos para o paciente em questão. O tratamento com Kiendra® geralmente pode ser iniciado imediatamente após a interrupção do bainterferon ou acetato de glatirâmer.

Farmacogenômica

Antes do início do tratamento com Kiendra®, os pacientes devem ser genotipados para o CYP2C9 para determinar o *status* do metabolizador do CYP2C9 (ver seções 4. CONTRAINDICAÇÕES, 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Farmacogenômica)².

Interrompendo a terapia

A exacerbação grave da doença, incluindo rebote da doença, foi raramente relatada após a descontinuação de um modulador do receptor S1P. A possibilidade de exacerbação grave da doença deve ser considerada após a interrupção do tratamento com Kiendra®.

Os pacientes devem ser observados quanto a um aumento grave da incapacidade após a interrupção de Kiendra® e o tratamento apropriado deve ser instituído, conforme necessário.

Após a interrupção da terapia com Kiendra®, o siponimode permanece no sangue por até 10 dias. O início de outras terapias durante esse intervalo resultará em exposição concomitante ao siponimode.

A contagem de linfócitos normalmente retorna ao intervalo normal na grande maioria (90%) dos pacientes com EMSP dentro de 10 dias após a interrupção da terapia. No entanto, efeitos farmacodinâmicos residuais, como efeitos redutores na contagem de linfócitos periféricos, podem persistir por até 3 a 4 semanas após a última dose. O uso de imunossupressores dentro desse período pode levar a um efeito aditivo no sistema imunológico e, portanto, deve-se tomar cuidado 3 a 4 semanas após a última dose.

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

Gravidez

Resumo dos riscos

Não existem dados disponíveis sobre o uso do Kiendra® em mulheres grávidas para informar o risco associado a um medicamento de resultados adversos no desenvolvimento. Com base em dados de animais e no seu mecanismo de ação, Kiendra® pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Estudos de reprodução e desenvolvimento em ratos e coelhos prenhes demonstraram embriotoxicidade e fetotoxicidade induzidas por siponimode em ratos e coelhos e teratogenicidade em ratos. Foram observadas incidências aumentadas de perda pós-implantação e anormalidades fetais (externas, urogenitais e esqueléticas) em ratos e de mortes embrionárias-fetais, abortos e variações fetais (esqueléticas e viscerais) em coelhos após exposição pré-natal ao siponimode a partir da dose 2 vezes a exposição em humanos à dose mais alta recomendada de 2 mg/dia. Além disso, a experiência clínica com outro modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato indicou um risco 2 vezes maior de malformações congênitas importantes quando administrado durante a gravidez em comparação com a taxa observada na população em geral.

Kiendra® está contraindicado durante a gravidez. Durante o tratamento, as mulheres não devem engravidar e recomenda-se a contracepção eficaz. O tratamento com Kiendra® deve ser interrompido pelo menos 10 dias antes da gravidez ser planejada. Se uma mulher engravidar durante o tratamento, Kiendra® deve ser descontinuado. Deve ser dada orientação médica sobre o risco de efeitos prejudiciais para o feto associados ao tratamento e exames de ultrassonografia devem ser realizados.

Estudos epidemiológicos dos EUA, Canadá, principais países da UE e países da América do Sul mostraram que o risco de defeitos congênitos na população com EM é semelhante ao da população em geral. Para abortos espontâneos e natimortos, o risco subjacente na população com EM nos EUA parece ser semelhante ao da população geral dos EUA.

Dados em animais

Nos estudos de desenvolvimento embrionário-fetal em ratos e coelhos, animais prenhes receberam doses orais de siponimode de até 40 mg/kg/dia e 5 mg/kg/dia, respectivamente, durante o período de organogênese. Ocorreu um aumento significativo na mortalidade embrionária-fetal em doses que não produziram toxicidade materna.

Em ratos, a reabsorção fetal e a teratogenicidade (malformações esqueléticas, por exemplo, fenda palatina e clavículas deformadas, cardiomegalia e edema) foram observadas com ≥ 1 mg/kg/dia. Não foram estabelecidos níveis observados de efeitos adversos (NOAELs) reprodutivos maternos e fetais. Com 1 mg/kg/dia (nível mais baixo de efeito adverso observado), a exposição materna (área sob a curva, ASC) era aproximadamente 19 vezes a exposição em humanos na dose mais alta recomendada (2 mg).

Em coelhos, o siponimode resultou em um aumento significativo nas mortes embrionárias-fetais e nas variações esqueléticas em doses ≥ 1 mg/kg/dia, e abortos e aumento das variações esqueléticas ou viscerais com 5 mg/kg/dia. O NOAEL reprodutivo materno foi de 1 mg/kg/dia e o NOAEL para desenvolvimento embrionário-fetal foi de 0,1 mg/kg/dia. Com 0,1 mg/kg/dia (NOAEL), a exposição materna (ASC) foi aproximadamente 0,2 vezes a exposição em humanos na dose mais alta recomendada (2 mg).

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, animais prenhes receberam doses orais de siponimode até 0,5 mg/kg/dia durante o período de organogênese e até o desmame. Nas fêmeas da geração F0, $\geq 0,15$ mg/kg/dia resultaram em efeitos no peso corporal e no consumo de alimentos, além de um aumento na duração da gestação. Com 0,5 mg/kg/dia, o número de filhotes mortos e malformados aumentou.

Nos filhotes da geração F1, foram observados sinais clínicos adversos, diminuição do peso corporal e diminuição da sobrevivência pós-natal com $\geq 0,15$ mg/kg/dia. Foram observadas anormalidades aumentadas, incluindo achados externos, urogenitais e esqueléticos com $\geq 0,15$ mg/kg/dia. Em adultos da geração F1,

atraso na maturação sexual, mas sem efeitos na função reprodutiva ou no desempenho comportamental, foram observados com 0,5 mg/kg/dia. Com 0,05 mg/kg/dia (NOAEL) em ratos, a exposição materna (ASC) foi aproximadamente 0,9 vezes a exposição em humanos na dose mais alta recomendada (2 mg).

Malformações e/ou mortalidade embrionária-fetal identificadas em estudos de reprodução e desenvolvimento em ratos e coelhos podem estar relacionadas à modulação do receptor S1P. Sabe-se que o receptor afetado pelo siponimode está envolvido na formação vascular e no desenvolvimento esquelético durante a embriogênese em roedores.

Amamentação

Resumo dos riscos

Não se sabe se o siponimode ou seus metabólitos principais são excretados no leite humano. Siponimode e seus metabólitos são excretados no leite de ratos. Não existem dados sobre os efeitos do siponimode no lactente ou na produção de leite.

Como muitos medicamentos são transferidos ao leite humano e, devido ao potencial de reações adversas do Kiendra® em lactentes, uma mulher que amamenta deve ser aconselhada sobre os riscos potenciais para a criança. As mulheres que recebem Kiendra® não devem amamentar.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Contraceção

Kiendra® está contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes (ver seção 4. CONTRAINDICAÇÕES). Portanto, antes do início do tratamento em mulheres com potencial para engravidar, deve estar disponível um resultado negativo no teste de gravidez e deve ser fornecido aconselhamento sobre risco grave para o feto. Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos anticoncepcionais eficazes durante o tratamento e por pelo menos dez dias após a última dose de Kiendra® (ver subseção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – interrompendo a terapia).

Fertilidade

Não existem dados com Kiendra® sobre fertilidade em seres humanos.

O siponimode não teve efeito nos órgãos reprodutores masculinos de ratos e macacos nem nos parâmetros de fertilidade de ratos (consulte a subseção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - Dados de segurança não clínicos - Estudos de fertilidade).

Este medicamento pertence à categoria D de risco de gravidez e não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Aviso: este medicamento contém LACTOSE. Pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Kiendra® tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, tontura pode ocorrer ocasionalmente ao iniciar a terapia com Kiendra®. Portanto, os pacientes não devem dirigir ou usar máquinas durante o primeiro dia de início do tratamento com Kiendra®.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

Terapias antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras

Kiendra® não foi estudado em combinação com terapias antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras. Deve-se tomar cuidado durante a administração concomitante devido ao risco de efeitos imunológicos aditivos durante essa terapia e nas semanas após a interrupção da administração de qualquer um desses medicamentos (consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Ao mudar de outras terapias modificadoras da doença, a meia-vida e o modo de ação da outra terapia devem ser considerados para evitar um efeito imunológico aditivo e, ao mesmo tempo, minimizar o risco de reativação da doença.

Devido às características e duração dos efeitos imunossupressores do alentuzumabe descritos na bula do produto, não é recomendado iniciar o tratamento com Kiendra® após o alentuzumabe, a menos que os

benefícios do tratamento com Kiendra® claramente superem os riscos para o paciente em questão. O Kiendra® pode geralmente ser iniciado imediatamente após a descontinuação do interferon beta ou do acetato de glatiramer.

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

Durante o início do tratamento, Kiendra® não deve ser utilizado concomitantemente em pacientes que recebem medicamentos antiarrítmicos de Classe Ia (por exemplo, quinidina, procainamida), Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol), medicamentos que prolongam o intervalo QT com propriedades arritmogênicas conhecidas, bloqueadores dos canais de cálcio redutores da frequência cardíaca (como verapamil ou diltiazem) ou outras substâncias que podem diminuir a frequência cardíaca (por exemplo, ivabradina ou digoxina) devido aos potenciais efeitos aditivos na frequência cardíaca. Se o tratamento com Kiendra® for considerado, deve-se procurar aconselhamento de um cardiologista (consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Recomendações de início do tratamento).

Betabloqueadores

Deve-se ter cautela quando o Kiendra® é iniciado em pacientes que recebem betabloqueadores devido aos efeitos aditivos na redução da frequência cardíaca (consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Recomendações de início do tratamento). O tratamento com betabloqueadores pode ser iniciado em pacientes que recebem doses estáveis de Kiendra®.

O efeito cronotrópico negativo da administração concomitante de siponimode e propranolol foi avaliado em um estudo específico de segurança. A adição de propranolol além do estado de equilíbrio de PK/PD do siponimode teve efeitos cronotrópicos negativos menos pronunciados (menos que aditivos) em comparação à adição de siponimode além do estado de equilíbrio de PK do propranolol (efeito aditivo de HR).

Vacinação

Vacinas vivas atenuadas

O uso de vacinas vivas atenuadas pode transmitir o risco de infecção e, portanto, deve ser evitado durante o tratamento com Kiendra® e por até 4 semanas após o tratamento com Kiendra® (consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Vacinação).

Vacinas não vivas atenuadas

Os efeitos potenciais do siponimode na resposta imune/imunogenicidade de vacinas atenuadas não vivas selecionadas foram investigadas em um estudo dedicado com duas vacinas representativas, uma vacina PPV-23 (vacina independente de células T) e uma vacina contra influenza quadrivalente (vacina dependente de células T). O estudo demonstrou que o tratamento concomitante com Kiendra® não compromete a eficácia da vacinação com PPV-23 e, portanto, não é necessária uma pausa no tratamento com Kiendra®. A eficácia da vacinação contra a gripe não é comprometida se o tratamento com Kiendra® for interrompido 1 semana antes e até 4 semanas após a vacinação. Pausa de tratamento mais curta de 10 dias antes a 14 dias após a vacinação e o tratamento concomitante com Kiendra® mostraram apenas um impacto modesto na eficácia da vacinação contra influenza com taxas de resposta aproximadamente 15% a 30% menores do que no placebo (consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Vacinação).

Interações farmacocinéticas

Potencial de outras drogas afetarem a farmacocinética (PK) do siponimode (siponimode como substrato)

O siponimode é metabolizado principalmente pelo citocromo P450CYP2C9 (79,3%) e, em menor grau, pelo CYP3A4 (18,5%). O CYP2C9 é uma enzima polimórfica e o efeito de interação medicamentosa (DDI) na presença de medicamentos perpetradores do CYP3A ou CYP2C9 é previsto como dependente do genótipo do CYP2C9 (consulte a seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Farmacogenômica).

Inibidores do CYP2C9 e CYP3A4

Devido ao aumento significativo na exposição ao siponimode, o uso concomitante de Kiendra® com medicamentos que causam inibição moderada do CYP2C9 e moderada ou forte inibição do CYP3A4 não é recomendado. Esse regime concomitante pode consistir em inibidores duplos moderados do CYP2C9/CYP3A4 (por exemplo, fluconazol) ou inibidor moderado do CYP2C9 em combinação com um inibidor moderado ou forte de CYP3A4 separado. A co-administração de fluconazol (inibidor moderado do CYP2C9/ CYP3A4) 200mg por dia em estado estacionário e uma dose única de siponimode 4 mg em voluntários saudáveis com genótipo CYP2C9*1*1 levou a um aumento de 2 vezes na área sob a curva

(ASC) de siponimode. De acordo com a avaliação do potencial de interação medicamentosa usando modelagem farmacocinética de base fisiológica (PBPK), um aumento máximo de 2 vezes na ASC de siponimode é previsto entre os genótipos com qualquer tipo de inibidor de CYP3A4 e CYP2C9, exceto para pacientes com genótipo CYP2C9*2*2.

Espera-se que inibidores duplos moderados de CYP2C9/CYP3A4 (ex.: fluconazol) aumentem a exposição do siponimode por 1,78 a 2,73 vezes de acordo com estudos clínicos de interação medicamento-medicamento e avaliação *in silico* (farmacocinética com base fisiológica) do potencial de interação medicamentosa.

Indutores do CYP2C9 e CYP3A4

Deve-se ter cautela com o uso concomitante de Kiendra® com medicamentos que causam indução moderada do CYP2C9 e forte indução do CYP3A4 devido a uma diminuição clinicamente relevante na exposição ao siponimode. Este regime medicamentoso concomitante pode consistir em indutores duais moderados de CYP2C9 / CYP3A4 fortes (por exemplo, rifampicina ou carbamazepina) ou um indutor CYP2C9 moderado em combinação com um indutor CYP3A4 forte separado.

Também é necessário cuidado com o uso concomitante de Kiendra® com indutores moderados (por exemplo, modafinil) ou fortes do CYP3A4 para pacientes com genótipo CYP2C9 * 1 / * 3 e * 2 / * 3.

Espera-se que indutores fortes de CYP3A4/moderados de CYP2C9 (por exemplo, carbamazepina) e indutores moderados de CYP3A4 (por exemplo modafinil) reduzam a exposição ao siponimode em até 76% e até 51%, respectivamente, de acordo com estudos clínicos de interação medicamentosa e avaliação *in silico* (farmacocinética de base fisiológica) do potencial de interação medicamentosa.

Potencial do siponimode afetar a PK ou PD de outros medicamentos

Contraceptivos orais

A administração concomitante com siponimode não revelou efeitos clinicamente relevantes na PK e PD do contraceptivo oral combinado de etinilestradiol e levonorgestrel. Portanto, a eficácia do contraceptivo oral investigado foi mantida no tratamento com siponimode. Não foram realizados estudos de interação com contraceptivos orais contendo outros progestágenos, no entanto, não se espera um efeito do siponimode na eficácia dos contraceptivos orais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Antes da dispensação: Armazenar em um refrigerador entre 2°C e 8°C.

Pós dispensação:

Kiendra® 0,25 mg: Armazenar em um refrigerador entre 2°C e 8°C.

Kiendra® 2,0 mg: Armazenar em temperatura abaixo de 30°C por até 3 meses.

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas

Kiendra® 0,25 mg: comprimido revestido vermelho claro, redondo, biconvexo, com bordas chanfradas com o logotipo da Novartis em um lado e T no outro lado.

Kiendra® 2,0 mg: Comprimido revestido amarelo claro, redondo, biconvexo, com bordas chanfradas, com o logotipo da Novartis em um lado e II no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Antes do início do tratamento com Kiendra®, o genótipo CYP2C9 do paciente deve ser determinado. Kiendra® é contraindicado em pacientes com um genótipo CYP2C9*3*3 (consulte as seções 4. CONTRAINDICAÇÕES , 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Farmacogenômica e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Farmacogenômica).

Para recomendações relacionadas à mudança de tratamento de outras terapias modificadoras da doença para Kiendra®, consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Tratamento prévio com terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras.

Início do tratamento

O tratamento deve ser iniciado com uma embalagem de iniciante que dura 5 dias (consulte a seção 3 Características Farmacológicas). A titulação da dose começa com 0,25 mg uma vez ao dia nos dias 1 e 2, seguido de doses uma vez ao dia de 0,5 mg no dia 3 (dois comprimidos de 0,25 mg), 0,75 mg no dia 4 (três comprimidos de 0,25 mg) e 1,25 mg no dia 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg), até alcançar a dose de manutenção de 2 mg* de Kiendra® a partir do dia 6.

Tabela 2 Regime de titulação da dose até alcançar a dose de manutenção de Kiendra®

Titulação	Dose de titulação	Regime de titulação	Embalagem
DIA 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	INÍCIO DO TRATAMENTO
DIA 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
DIA 3	0,50 mg	2 x 0,25 mg	
DIA 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
DIA 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
DIA 6	2,00 mg*	1 x 2,00 mg	MANUTENÇÃO

* A dose de manutenção recomendada é de 1 mg por dia para pacientes com genótipo CYP2C9*2*3 ou *1*3. Consulte abaixo.

Durante os primeiros 6 dias do início do tratamento, a dose diária recomendada deve ser tomada uma vez ao dia pela manhã.

Se uma dose de titulação for omitida em um dia durante os primeiros 6 dias de tratamento, o tratamento precisará ser reiniciado com uma nova embalagem de início do tratamento.

População alvo geral

A dose de manutenção recomendada de Kiendra® é de 2 mg tomada uma vez ao dia. Para pacientes com genótipo CYP2C9 *1*3 ou *2*3 a dose de manutenção recomendada é de 1 mg uma vez ao dia (vide abaixo Populações especiais – Farmacogenômica). Para o início do tratamento nesses pacientes, a mesma embalagem de início deve ser usada (consulte 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Reinício da terapia de manutenção após interrupção do tratamento

Se o tratamento de manutenção com Kiendra® for interrompido por 4 ou mais doses diárias consecutivas, o tratamento deverá ser reiniciado com uma nova embalagem de iniciante (consulte Início do tratamento acima). As interrupções do tratamento para até três doses diárias consecutivas omitidas não requerem retitulação e o tratamento deve ser continuado no nível da dose de manutenção.

Populações especiais**Farmacogenômica**

Kiendra® é contraindicado em pacientes com um genótipo CYP2C9*3*3 (consulte as seções 4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Farmacogenômica e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Farmacogenômica).

Comprometimento renal

Não são necessários ajustes da dose em pacientes com comprometimento renal (consulte a seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Comprometimento hepático

Não são necessários ajustes da dose em pacientes com comprometimento hepático (consulte a seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Pacientes pediátricos (menos de 18 anos)

A segurança e eficácia de Kiendra® em pacientes pediátricos abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Kiendra® não foi estudado em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. Os estudos clínicos incluíram pacientes de até 61 anos. Portanto, Kiendra® deve ser usado com cautela em idosos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia.

Método de administração

Os comprimidos de Kiendra® devem ser ingeridos por via oral, com ou sem alimentos, e engolidos inteiros com água.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Um total de 1.737 pacientes com esclerose múltipla (EM) foram tratados com siponimode em doses de pelo menos 2 mg por dia. Estes foram incluídos no estudo A2304, um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com EMSP e no estudo A2201, um estudo de fase 2, duplo-cego, randomizado, multicêntrico, de determinação da dose adaptativa, controlado por placebo em pacientes com EM remitente-recorrente (EMRR). O estudo A2304 randomizou 1.651 pacientes com EMSP na proporção de 2:1 para receber 2 mg de Kiendra® uma vez ao dia ou placebo. A duração média do tratamento foi de 18 meses (intervalo de 0 a 37 meses). O estudo A2201 randomizou um total de 297 pacientes com EMRR para receber Kiendra® em doses diárias únicas, variando de 0,25 mg a 10 mg ou placebo por até 6 meses.

No estudo A2304, uma porcentagem mais alta de pacientes com siponimode do que pacientes com placebo concluiu a parte duplo-cega do tratamento com o medicamento do estudo (66,7% e 59,0%, respectivamente). Os motivos mais comuns para as descontinuações nos grupos com siponimode e placebo foram decisões do indivíduo/responsável (10,3% siponimode vs. 13,0% placebo), progressão da doença (9,1% para siponimode vs. 14,8% para placebo) e eventos adversos (8,5% siponimode vs 5,1% placebo). As reações adversas ao medicamento mais comuns no grupo com siponimode 2 mg (incidência $\geq 10\%$) no estudo A2304 foram cefaleia (15%) e hipertensão (12,6%).

Resumo tabulado das reações adversas ao medicamento coletadas de estudos clínicos

As reações adversas a medicamentos de ensaios clínicos foram definidas principalmente com base na experiência do estudo A2304 (Tabela 3) e são listadas pela classe de sistema de órgãos MedDRA [1,4]. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa a um medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 3 Porcentagem de pacientes com reações adversas ao medicamento no estudo A2304

Reações adversas ao medicamento	Kiendra® 2 mg (siponimode) N= 1099 %	Placebo N=546 %	Categoria de frequência
Infecções e infestações			
Herpes zóster*	2,5	0,7	comum
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)			
Nevo melanócito	4,9	2,9	comum
Carcinoma basocelular**	1,1	1,3	comum
Carcinoma de células escamosas**	0,2	0,2	Incomum
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Linfopenia*	1,3	0,0	comum
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia*	15,2	13,9	muito comum
Tontura	6,8	4,8	comum
Convulsão*	1,7	0,4	comum
Tremor*	1,6	0,5	comum
Distúrbios oculares			
Edema macular*	1,8	0,2	comum
Distúrbios cardíacos			
Bradicardia*	6,2	3,1	comum
Bloqueio atrioventricular*(1° e 2° grau)	1,6	0,7	comum
Distúrbios vasculares			
Hipertensão*	12,6	9,0	muito comum
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	6,7	3,5	comum

Diarreia	6,4	4,2	comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nas extremidades*	6,3	4,0	comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Edema periférico*	8,1	4,4	comum
Astenia	2,5	1,3	comum
Investigações			
Teste de função hepática elevado*	11,3	3,1	muito comum
Teste de função pulmonar reduzido*	1,5	0,5	comum

^Fase principal – grupo controlado

*Agrupamento de termos preferenciais (PTs) foi considerado para determinação da frequência das ADR

** Reações adversas do estudo *open-label extension*, parte do estudo fase 3 A2304

Descrição das reações adversas ao medicamento selecionadas

Infecções

No A2304 em pacientes com EMSP, a taxa geral de infecções foi comparável entre os pacientes que receberam siponimode e aqueles que receberam placebo (49,0% vs. 49,1%, respectivamente). No entanto, foi relatado um aumento na taxa de infecções por herpes zóster com siponimode (2,5%) em comparação ao placebo (0,7%). Casos de infecção viral por herpes, incluindo casos de meningite ou meningoencefalite causada pelo vírus varicela-zoster, foram relatados com Kiendra®. (consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Foram relatados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva e meningite criptocócica com Kiendra® (consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Edema macular

Edema macular foi relatado com mais frequência em pacientes que receberam siponimode (1,8%) do que placebo (0,2%). Embora a maioria dos casos tenha ocorrido dentro de 3 a 4 meses após o início do siponimode, também foram relatados casos em pacientes tratados com siponimode por mais de 6 a 12 meses (consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Alguns pacientes apresentaram visão turva ou diminuição da acuidade visual, mas outros eram assintomáticos e foram diagnosticados no exame oftalmológico de rotina. O edema macular geralmente melhorou ou resolveu espontaneamente após a descontinuação do medicamento. O risco de recorrência após nova provocação não foi avaliado.

Bradiarritmia

O início do tratamento com siponimode resulta em uma diminuição transitória da frequência cardíaca e pode estar associado a atrasos na condução atrioventricular também (consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Bradicardia foi relatada em 6,2% dos pacientes tratados com siponimode em comparação com 3,1% com placebo e bloqueio AV em 1,7% dos pacientes tratados com siponimode em comparação com 0,7% com placebo.

O declínio máximo da frequência cardíaca é observado nas primeiras 6 horas após a dose. Uma diminuição transitória e dependente da dose na frequência cardíaca foi observada durante a fase de dosagem inicial e estabilizou em doses ≥ 5 mg. Eventos bradiarrítmicos (bloqueios AV e pausas sinusais) foram detectados com maior incidência sob tratamento com siponimode em comparação com placebo. A maioria dos bloqueios AV e pausas sinusais ocorreram acima da dose terapêutica de 2 mg, com incidência notavelmente maior em condições não tituladas em comparação com as condições de titulação da dose. A diminuição da frequência cardíaca induzida por siponimode pode ser revertida por atropina ou isoprenalina.

Testes de função hepática

Foram relatadas enzimas hepáticas aumentadas (principalmente elevação da ALT) em pacientes com EM tratados com siponimode. No estudo A2304 em pacientes com EMSP, o aumento do teste da função hepática foi observado com mais frequência em pacientes em siponimode (11,3%) do que naqueles com placebo (3,1%), principalmente devido às elevações das transaminases hepáticas (ALT/AST/GGT). A maioria das elevações ocorreu dentro de 6 meses após o início do tratamento. Os níveis de ALT voltaram ao normal dentro de aproximadamente 1 mês após a descontinuação do siponimode (consulte a seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Convulsões

Foram notificados casos de convulsões em 1,7% dos pacientes tratados com siponimode, em comparação com 0,4% com placebo no estudo A2304 em pacientes com EMSP. Não se sabe se esses eventos estavam relacionados aos efeitos da EM, ao siponimode ou a uma combinação de ambos.

Efeitos respiratórios

Foram observadas pequenas reduções no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e na capacidade de difusão do pulmão para os valores de monóxido de carbono (DLCO) com o tratamento com siponimode. No mês 3 e no mês 6 de tratamento no estudo A2304 em pacientes com EMSP, as alterações médias em relação ao *baseline* no grupo com siponimode foram de -0,1 L em cada momento, sem alteração no grupo com placebo. Estas observações foram ligeiramente maiores (alteração média de aproximadamente 0,15 L desde o início no VEF1) em pacientes com distúrbios respiratórios, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou asma tratados com siponimode. No tratamento crônico, essa redução não transformou em eventos adversos clinicamente significativos e não foi associada a um aumento nos relatos de tosse ou dispneia.

Eventos vasculares

Eventos vasculares, incluindo acidente vascular cerebral isquêmico, embolias pulmonares e infartos do miocárdio, foram relatados em 3,0% dos pacientes tratados com siponimode em comparação com 2,6% dos pacientes que receberam placebo. Alguns desses eventos foram fatais. Médicos e pacientes devem permanecer alertas para o desenvolvimento de eventos vasculares ao longo do tratamento, mesmo na ausência de sintomas vasculares anteriores. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas de isquemia cardíaca ou cerebral causada por eventos vasculares e as medidas a serem tomadas se ocorrerem.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Indivíduos saudáveis receberam siponimode em doses únicas (0,1 a 75 mg) ou em doses múltiplas (0,25 a 20 mg). A dose única máxima tolerada foi determinada em 25 mg, com base na ocorrência de bradicardia sintomática após doses únicas de 75 mg. A dose múltipla mais alta investigada de 20 mg ao longo de 28 dias foi bem tolerada (9 indivíduos que receberam 100 mg no último dia da administração e 5 indivíduos que receberam até 200 mg diariamente por um período de 3 a 4 dias). Alguns dos 9 indivíduos apresentaram elevações transitórias assintomáticas leves a moderadas dos testes de função hepática.

Um paciente (com histórico de depressão) tomou 84 mg de siponimode. Além de uma ligeira elevação das transaminases hepáticas, o paciente não apresentou outros eventos adversos decorrentes da superdosagem.

Se a superdosagem constituir a primeira exposição ao Kiendra® ou ocorrer durante a fase de titulação da dose de Kiendra®, é importante observar sinais e sintomas de bradicardia, que podem incluir monitoramento noturno. São necessárias medições regulares da frequência de pulso e pressão arterial e eletrocardiogramas devem ser realizados (consulte as seções 8 Administração da dosagem e 5 Advertências e precauções).

Não há antídoto disponível específico para o siponimode. Nem a diálise nem a troca plasmática resultariam na remoção significativa do siponimode do corpo.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. – 1.0068.1179

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça .

Embalado por: Siegfried Barbera S.L., Barberà Del Vallès - Espanha ou Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça (vide cartucho).

® = Marca registrada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/02/2023.



CDS 01.12.22
2022-PSB/GLC-1335-s
VPS4

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/10/2022	4816688226	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão inicial de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	07/08/2020	2618676/20-4	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	18/10/2022	Inclusão Inicial	VP1	0,25 MG COM REV CT BL AL AL X 12
							Inclusão Inicial	VPS1	0,25 MG COM REV CT BL AL AL X 120 2,0 MG COM REV CT BL AL AL X 28
17/10/2022	4829861223	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/10/2022	4829861223	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/10/2022	- Composição - Para que este medicamento é indicado? (<i>editorial</i>) - Como este medicamento funciona? (<i>editorial</i>) - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	0,25 MG COM REV CT BL AL AL X 12 0,25 MG COM REV CT BL AL AL X 120 2,0 MG COM REV CT BL AL AL X 28
							- Composição - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS2	
14/12/2022	5052067224	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/12/2022	5052067224	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/12/2022	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP3	0,25 MG COM REV CT BL AL AL X 12 0,25 MG COM REV CT BL AL AL X 120
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS3	2,0 MG COM REV CT BL AL AL X 28
06/04/2023	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO	07/02/2023	0122318236	11017 - RDC 73/2016 - NOVO – Inclusão de	07/02/2023	- Dizeres Legais	VP4	0,25 MG COM REV CT BL AL AL X 12

		- Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			local de embalagem primária do medicamento		- Dizeres Legais	VPS4	0,25 MG COM REV CT BL AL AL X 120 2,0 MG COM REV CT BL AL AL X 28
--	--	-------------------------------------------------------------------------------	--	--	--------------------------------------------	--	------------------	------	----------------------------------------------------------------------