República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4751-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Julio de 2021

Referencia: 1-0047-2001-000597-20-2

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2001-000597-20-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. en representación de CELGENE EUROPE BV solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 14/05/2021 10:04:57 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX 2021-20343042.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ZEPOSIA y nombre/s genérico/s OZANIMOD, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., representante del laboratorio CELGENE EUROPE BV.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 14/05/2021 10:04:57, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 14/05/2021 10:04:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 14/05/2021 10:04:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 14/05/2021 10:04:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF / 0 - 14/05/2021 10:04:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 14/05/2021 10:04:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 14/05/2021 10:04:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 14/05/2021 10:04:57 .

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

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma CELGENE EUROPE BV representada por BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado

por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000597-20-2

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.07.01 16:59:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.01 16:59:39 -03:00

Bristol Myers Squibb™

Avenida del Libertador 101, Piso 6
(B1638BEA) – Vicente Lopez, Buenos Aires, Argentina
Teléfono +54-11-5198-8400

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
ZEPOSIA 0,92 mg

ZEPOSIA
OZANIMOD
0,92 mg

Cápsulas duras

Para Uso Oral

28 cápsulas duras

Cada cápsula dura de 0,92 mg contiene 0,92 mg de ozanimod base, equivalente a 1 mg de Ozanimod clorhidrato. Excipientes Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Croscarmelosa de sodio; Estearato de Magnesio

Leer el prospecto antes de usar.

Venta bajo receta archivada.

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

No almacenar por encima de 25°C

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°
Venta bajo receta archivada.
Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

Fabricado por: Celgene International Sàrl: Route de Perreux 1, Boudry, Suiza

Lote:
Vto.:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

anmat
VICECONTE Alejandra Mariel
CUIL 27332031592

anmat
anmat
PUGLIARELLO CALVO Adriana Paula
CUIL 27214645551

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Bristol Myers Squibb

Proyecto de Información al Paciente

ZEPOSIA®
OZANIMOD 0,23/0,46/0,92 mg
Cápsulas duras
Uso oral
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Qué es Zeposia y para qué se utiliza

Qué es Zeposia

Zeposia contiene el principio activo ozanimod que pertenece a un grupo de medicamentos que pueden reducir el número de glóbulos blancos (linfocitos) que circulan libremente en el organismo.

Para qué se utiliza Zeposia

Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) activa.

Qué es la esclerosis múltiple

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad en la que el sistema inmunitario (las defensas del organismo, incluidos los glóbulos blancos) ataca erróneamente a la vaina protectora que envuelve los nervios del cerebro y la médula espinal. Esto impide que los nervios funcionen correctamente y puede producir síntomas como entumecimiento, dificultad para andar y problemas de visión y de equilibrio.

- En la esclerosis múltiple remitente-recurrente, los ataques a las células nerviosas van seguidos de periodos de recuperación. Los síntomas pueden desaparecer

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

durante los periodos de recuperación, aunque pueden permanecer algunos de ellos.

Cómo funciona Zeposia

Zeposia ayuda a combatir los ataques sobre los nervios, impidiendo que los linfocitos lleguen al cerebro y a la médula espinal, donde podrían causar inflamación y dañar la vaina protectora de los nervios.

Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zeposia

No tome Zeposia:

- si es alérgico a ozanimod o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- si su profesional sanitario le ha dicho que su sistema inmunitario está muy debilitado;
- si ha tenido un ataque al corazón, una angina de pecho, un ictus o un mini-ictus (un ataque isquémico transitorio [AIT]), o ciertos tipos de insuficiencia cardiaca grave, en los últimos 6 meses;
- si tiene ciertos tipos de latido cardiaco irregular o anormal (arritmia); su médico evaluará su corazón antes de iniciar el tratamiento;
- si tiene una infección grave como hepatitis o tuberculosis;
- si tiene cáncer;
- si tiene problemas hepáticos graves;
- si está embarazada o en edad fértil y no está utilizando un método anticonceptivo eficaz.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Zeposia si:

- tiene la frecuencia cardiaca lenta, o toma o ha tomado recientemente,medicamentos que ralentizan la frecuencia cardiaca (como betabloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio);
- tiene problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño grave) sin tratar;
- tiene problemas de hígado;
- tiene una infección;
- tiene niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos;
- nunca ha tenido, o no está seguro si ha tenido, varicela;
- ha recibido recientemente o tiene previsto recibir una vacuna;
- usted u otras personas, observan un empeoramiento de los síntomas de la EM así como algún síntoma nuevo o poco habitual. Estos síntomas se pueden deber a una infección rara del cerebro,llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP);
- ha tenido alguna vez problemas de visión u otros síntomas de acumulación de líquido en la zona central de la retina llamada mácula (una enfermedad llamada edema macular);
- tiene inflamación ocular (uveítis);

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- tiene diabetes (que puede producir problemas en los ojos);
- tiene enfermedad pulmonar grave (fibrosis pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC).

Antes de empezar a tomar Zeposia, su médico le realizará un electrocardiograma (ECG) para evaluar su corazón.

Si tiene ciertas afecciones cardiacas, su médico le supervisará durante al menos las primeras 6 horas,tras la primera dosis.

Dado que Zeposia puede aumentar la presión arterial, puede que su médico quiera controlarle la presión arterial periódicamente.

Mientras toma Zeposia (y durante un periodo de hasta 3 meses después de dejar de tomarlo), puede presentar infecciones con mayor facilidad. Cualquier infección que ya tenga puede empeorar.

Consulte a su médico si presenta una infección.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Dado que Zeposia puede aumentar el riesgo de cáncer de piel, debe limitar su exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) utilizando ropa protectora y aplicándose protector solar regularmente (con un factor de protección solar alto).

Durante el tratamiento con Zeposia, si presenta un dolor de cabeza intenso, confusión, o convulsiones (crisis epilépticas) y pérdida de visión, consulte a su médico inmediatamente. Estos síntomas se pueden deber a un síndrome, llamado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

Mujeres en edad fértil

Si se utiliza durante el embarazo, Zeposia puede dañar al feto. Antes de iniciar el tratamiento con Zeposia, su médico le informará sobre los riesgos, y le pedirá que se haga una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Su médico le entregará una tarjeta en la que se explica por qué no debe quedarse embarazada mientras esté tomando Zeposia. y también le indicará qué debe hacer para evitar quedarse embarazada mientras está tomando Zeposia. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses después de dejar de tomar el tratamiento (ver sección "*Embarazo y lactancia*").

Si cualquiera de estos puntos es aplicable en su caso, informe a su médico antes de tomar Zeposia.

Empeoramiento de la EM tras la interrupción del tratamiento con Zeposia

Informe a su médico de inmediato si cree que su EM empeora tras interrumpir el tratamiento con Zeposia (ver Sección "Si interrumpe el tratamiento con Zeposia").

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años. Zeposia no se ha estudiado en niños ni en adolescentes.

Otros medicamentos y Zeposia

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Zeposia puede afectar a la forma de funcionar de otros medicamentos. Asimismo, algunos medicamentos pueden afectar a la forma de funcionar de Zeposia.

En particular, antes de tomar Zeposia, informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquiera de los siguientes medicamentos:

- medicamentos que inhiben o modulan el sistema inmunitario (p. ej., ciclosporina y eltrombopag), incluidos otros medicamentos utilizados para tratar la EM como alemtuzumab, interferón beta, dimetil fumarato, acetato de glatiramero, mitoxantrona, natalizumab o teriflunomida;
- gemfibrozilo para reducir los niveles de grasas o colesterol en la sangre;
- clopidogrel, medicamento utilizado para prevenir los coágulos sanguíneos;
- rifampicina, un antibiótico para tratar la tuberculosis y otras infecciones graves;
- medicamentos llamados inhibidores de la monoaminooxidasa para tratar la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

depresión (p. ej., fenelzina) o la enfermedad de Parkinson (p. ej., selegilina);

- medicamentos que ralentizan la frecuencia cardiaca (como betabloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio);
- cierto tipo de vacunas. Las vacunas vivas atenuadas se deben evitar durante el tratamiento y hasta 3 meses después del mismo.

Embarazo y lactancia

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Embarazo

No utilice Zeposia durante el embarazo, si está intentando quedarse embarazada o si es una mujer en edad fértil y no está utilizando ningún método anticonceptivo eficaz. Si Zeposia se utiliza durante el embarazo, existe el riesgo de dañar al feto. Si es una mujer en edad fértil, su médico le informará sobre los riesgos antes de iniciar el tratamiento con Zeposia y le pedirá que se haga una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras está tomando Zeposia y durante al menos 3 meses después de dejar de tomarlo. Pregunte a su médico sobre métodos anticonceptivos fiables.

Su médico le entregará una tarjeta donde se explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma Zeposia.

Si se queda embarazada mientras está tomando Zeposia, informe a su médico inmediatamente. Su médico decidirá interrumpir el tratamiento (ver Sección *"Si interrumpe el tratamiento con Zeposia"*). Se realizará un control prenatal especializado.

Lactancia

No debe dar el pecho mientras esté tomando Zeposia. Zeposia puede pasar a la leche materna y existe el riesgo de efectos secundarios graves para el bebé.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Zeposia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Cómo tomar Zeposia

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico

Cuánto se debe tomar

Cuando comienza a tomar Zeposia por primera vez, necesita tomar una dosis baja e ir aumentándola gradualmente, para reducir cualquier efecto que ralentice su frecuencia cardiaca.

- Usted recibirá un "envase de inicio del tratamiento", para ayudarle a comenzar el tratamiento de esta forma. Contiene:
  - 4 cápsulas de color gris claro que contienen 0,23 mg de ozanimod. Tomará una de estas cápsulas los días 1 a 4 del tratamiento.
  - 3 cápsulas de color gris claro y naranja que contienen 0,46 mg de ozanimod. Tomará una de estas cápsulas los días 5, 6 y 7.
- A partir del día 8, una vez que haya acabado el "envase de inicio", continuará con las cápsulas naranjas que contienen la dosis recomendada de 0,92 mg de ozanimod del "envase de mantenimiento". Continuará el tratamiento regular con una cápsula diaria de 0,92 mg.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cómo tomar Zeposia

- Zeposia se toma por vía oral.
- Tome la cápsula entera.
- Puede tomar la cápsula con o sin alimentos.

Si toma más Zeposia del que debe

Si toma más Zeposia del que debe, consulte a un médico, o acuda a un hospital inmediatamente. Lleve el envase del medicamento y este prospecto con usted.

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.

Si olvidó tomar Zeposia

- Si olvida una dosis de Zeposia durante el día, tómela en cuanto se acuerde.
- Sin embargo, si se olvida la dosis
- durante un día entero, sáltese la dosis olvidada, y tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- Si olvida una o más dosis en los primeros 14 días tras comenzar Zeposia, consulte a su médico sobre cómo reiniciar el tratamiento.

Si interrumpe el tratamiento con Zeposia

- No deje de tomar Zeposia sin consultarlo primero con su médico.
- Consulte a su médico sobre cómo reiniciar el tratamiento si ha dejado de tomar Zeposia:
  - durante 1 día o más en los primeros 14 días de tratamiento;
  - durante más de 7 días consecutivos entre el día 15 y el día 28 de tratamiento;
  - durante más de 14 días consecutivos después del día 28 de tratamiento.

Tendrá que comenzar de nuevo con el “envase de inicio del tratamiento”.

Zeposia permanecerá en su organismo durante un máximo de 3 meses después de dejar de tomarlo. El recuento de glóbulos blancos (recuento de linfocitos) también puede mantenerse bajo durante este tiempo y todavía pueden producirse los efectos secundarios descritos en este prospecto (ver Sección *“Posibles efectos adversos*).

Informe a su médico de inmediato si cree que su EM empeora tras interrumpir el tratamiento con Zeposia.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si observa cualquiera de los efectos adversos graves mencionados a continuación:

- **Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
  - frecuencia cardiaca baja;
  - infección del tracto urinario;
  - aumento de la presión arterial.
- **Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
  - Reacción alérgica, los signos pueden incluir una erupción.

Otros efectos adversos

Informe a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- **Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
  - infecciones de la nariz o las fosas nasales, la cavidad nasal, la boca, la garganta (faringe), o la laringe, causada por virus;
  - nivel bajo de un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos.
- **Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
  - inflamación de la garganta (faringitis);
  - infección respiratoria (signo de infección pulmonar);
  - bajada de la presión arterial;
  - aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (un signo de problemas hepáticos) o pigmentación amarillenta en la piel, mucosa y ojos (ictericia);

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- anomalías pulmonares que pueden causar falta de aliento.

- **Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
  - herpes zóster (culebrilla);
  - visión borrosa (edema macular).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Almacenamiento de Zeposia

No almacenar por encima de 25°C.

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el blíster y en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- No utilice este medicamento si observa algún daño o indicios de manipulación indebida en el envase.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita.

Contenido del envase e información adicional

Composición de Zeposia

- El principio activo es ozanimod.
  - *Zeposia 0,23 mg cápsulas duras*
- Cada cápsula dura contiene 0,23 mg de ozanimod, equivalente a 0,25 mg de Ozanimod clorhidrato
  - *Zeposia 0,46 mg cápsulas duras*

    Cada cápsula dura contiene 0,46 mg de ozanimod, equivalente a 0,5 mg de Ozanimod clorhidrato
  - *Zeposia 0,92 mg cápsulas duras*
- Cada cápsula dura contiene 0,92 mg de ozanimod, equivalente a 1 mg de Ozanimod clorhidrato

- Los demás componentes son

  Celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, goma laca, polipropilenglicol, solución de amoniaco concentrados e hidróxido de potasio.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Aspecto del producto y contenido del envase

- La cápsula dura de Zeposia 0,23 mg de 14,3 mm tiene una tapa y un cuerpo de color gris claro opaco, con la inscripción “OZA” en la tapa y “0.23 mg” en el cuerpo en tinta negra.
- La cápsula dura de Zeposia 0,46 mg de14,3 mm tiene una tapa de color naranja opaco y un cuerpo de color gris claro opaco, con la inscripción “OZA” en la tapa y “0.46 mg” en el cuerpo en tinta negra.
- La cápsula dura de Zeposia 0,92 mg de 14,3 mm tiene una tapa y un cuerpo de color naranja opaco, con la inscripción “OZA” en la tapa y “0.92 mg” en el cuerpo en tinta negra.

Presentaciones

- El envase de inicio del tratamiento es un estuche que contiene 7 cápsulas duras: 4 cápsulas duras de 0,23 mg y 3 cápsulas duras de 0,46 mg.
- El envase de mantenimiento contiene 28 cápsulas duras de 0,92 mg

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Este prospecto resume la información más importante de ZEPOSIA, para más información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica

Fabricado por: Celgene International Sàrl: Route de Perreux 1, Boudry, Suiza

Disp. Nº:

Fecha de la última revisión: Marzo de 2020

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

VICECONTE Alejandra Mariel
CUIL 27332031592

PUGLIARELLO CALVO Adriana Paula
CUIL 27214645551

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Proyecto de Prospecto

ZEPOSIA®
OZANIMOD 0,23/0,46/0,92 mg

Cápsulas duras
Uso oral
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula dura contiene:

	0.23 mg	***0.46 mg***	***0.92 mg***
*Ozanimod (como base)**	0.23 mg	0.46 mg	0.92 mg
Celulosa microcristalina, 112 o XLM 90	87.75 mg	87.50 mg	87.00 mg
Celulosa microcristalina, 105	10.00 mg	10.00 mg	10.00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.50 mg	0.50 mg	0.50 mg
Croscarmelosa sódica	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg	0,50 mg	0,50 mg
Capsula dura de gelatina	100 mg	100 mg	100 mg
*Equivalente a Ozanimod clorhidrato:	0.25 mg	0.50 mg	1.00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA38

Indicaciones terapéuticas

Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (RRMS) con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de la esclerosis múltiple (EM).

Posología

La dosis recomendada es de 0.92 mg de ozanimod una vez al día.

Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos.

Se requiere una pauta posológica inicial de aumento escalonado de la dosis de ozanimod desde el Día 1 hasta el Día 7, que se muestra a continuación en la Tabla 1. Tras el aumento escalonado de la dosis de 7 días, la dosis de mantenimiento es de 0.92 mg una vez al día, comenzando el Día 8.

Tabla 1: Esquema de aumento escalonado de la dosis

Días 1 – 4	0.23 mg una vez al día
Días 5 – 7	0.46 mg una vez al día
Días 8 y posteriores	0.92 mg una vez al día

Reinicio del tratamiento tras la interrupción del tratamiento

Se recomienda la misma pauta posológica de aumento escalonado de la dosis descrita en la Tabla 1 si el tratamiento se interrumpe durante:

• 1 día o más durante los primeros 14 días de tratamiento;

• más de 7 días consecutivos entre el Día 15 y el Día 28 de tratamiento;

• más de 14 días consecutivos después del Día 28 de tratamiento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si el tratamiento se interrumpe durante períodos de tiempo inferiores a los anteriormente mencionados, se debe continuar el tratamiento con la dosis que sigue acorde con lo planeado previo a la interrupción.

Poblaciones especiales

Adultos mayores de 55 años y población de edad avanzada

Los datos disponibles sobre pacientes con RRMS >55 años son limitados. Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en curso continúan con la dosis de 0.92 mg de ozanimod una vez al día después de cumplir 55 años (*ver las secciones Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*). No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 55 años. Se debe tener precaución en pacientes >55 años debido a un posible mayor riesgo de reacciones adversas en esta población, en especial con el tratamiento prolongado.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh).

Ozanimod no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no deben recibir tratamiento con ozanimod *(ver las secciones Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).*

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zeposia en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

Contraindicaciones

• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

• Estado de inmunodeficiencia

• Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio (IM), angina

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de Clase III/IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA).

• Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo grado de Tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo.

• Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis (*ver sección Advertencias y precauciones*).

• Neoplasias malignas activas.

• Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

• Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz (*ver las secciones; Advertencias y precauciones y Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Advertencias y precauciones especiales de uso

Bradiarritmia

Inicio del tratamiento con ozanimod

Antes de iniciar el tratamiento con ozanimod, se realizará un ECG a todos los pacientes para determinar la presencia de anormalidades cardíacas preexistentes. En pacientes con ciertas enfermedades preexistentes, se recomienda el monitoreo en la primera dosis (ver más abajo).

El inicio del tratamiento con ozanimod puede producir una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca (*ver las secciones Efectos no deseados y Propiedades farmacodinámicas*), por lo tanto, se debe seguir la pauta posológica de aumento escalonado de la dosis inicial hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (0.92 mg) el Día 8 (*ver sección Posología y forma de administración)*

Tras la dosis inicial de 0.23 mg de ozanimod, la disminución de la frecuencia cardíaca empieza a las 4 horas, alcanza el valor máximo medio a las 5 horas y vuelve a valores cercanos a los basales a las 6 horas. Al continuar el aumento escalonado de la dosis, no se observaron disminuciones clínicamente relevantes de la frecuencia cardíaca. No se detectaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 latidos por minuto. En caso de ser necesario, la disminución de la frecuencia cardíaca inducida por ozanimod se puede revertir con la administración parenteral de atropina o isoprenalina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se debe tener precaución cuando se inicia ozanimod en pacientes que reciben tratamiento con un betabloqueante o un bloqueante de los canales de calcio (por ejemplo, diltiazem y verapamilo), debido al potencial efecto aditivo en la disminución de la frecuencia cardíaca. Se puede iniciar el tratamiento con betabloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio en pacientes que reciben dosis estables de ozanimod.

No se ha estudiado la administración concomitante de ozanimod en pacientes que reciben un betabloqueante junto con un bloqueante de los canales de calcio *(ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)*

Monitoreo tras la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes

Debido al riesgo de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca al iniciar el tratamiento con ozanimod, se recomienda monitorear durante 6 horas tras la primera dosis a los pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo <55 lpm, bloqueo AV de segundo grado [tipo I de Mobitz] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, por si presentan signos y síntomas de bradicardia sintomática *(ver sección Contraindicaciones).*

Es necesario monitorear a los pacientes con controles del pulso y de la tensión arterial cada hora durante ese período de 6 horas. Se recomienda realizar un ECG antes y al final del período de 6 horas.

Se recomienda un monitoreo adicional tras 6 horas, en pacientes con:

• una frecuencia cardíaca inferior a 45 lpm;

• una frecuencia cardíaca cuyo valor es el más bajo alcanzado tras la administración, lo que sugiere que aún no ha alcanzado la disminución máxima;

• indicios de bloqueo AV de segundo grado o mayor de nueva aparición en el ECG a las 6 horas tras la administración;

• un intervalo QTc ≥500 ms.

En estos casos, se debe iniciar un tratamiento adecuado y continuar la observación hasta que los síntomas/signos hayan desaparecido. Si se necesita tratamiento médico, se debe continuar el monitoreo hasta el día siguiente, y se debe repetir el período de monitoreo de 6 horas tras la segunda dosis de ozanimod.

Se debe obtener asesoramiento de un cardiólogo antes de iniciar ozanimod en los siguientes pacientes para decidir si es seguro iniciar el tratamiento con ozanimod y determinar la estrategia de monitoreo más adecuada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

• Pacientes con antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada o apnea del sueño grave sin tratar, antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática.
• Pacientes con prolongación del intervalo QT significativa preexistente (QTc superior a 500 ms) u otros riesgos de prolongación del intervalo QT, y pacientes que reciben medicamentos distintos de betabloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio que pueden potenciar la bradicardia.
• Pacientes que toman antiarrítmicos de clase Ia (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), que se han asociado con casos de *torsades de pointes* en pacientes con bradicardia, ya que no se ha estudiado su uso con ozanimod.

Función hepática

Se puede producir un aumento de las aminotransferasas en pacientes que reciben ozanimod *(ver sección Efectos no deseados).* Se debe disponer de valores recientes (es decir, de los últimos 6 meses) de las transaminasas y la bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con ozanimod. En ausencia de síntomas clínicos, se deben controlar los niveles de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina en los Meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Si las transaminasas hepáticas aumentan por encima de 5 veces el límite superior del rango normal (ULN), se debe iniciar un control más frecuente. Si se confirma que las transaminasas hepáticas están por encima de 5 veces el ULN, se debe interrumpir el tratamiento con ozanimod y únicamente se reiniciará cuando las transaminasas hepáticas vuelvan a los valores normales.
A los pacientes con síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, se les debe realizar un control de las enzimas hepáticas y, si se confirma daño hepático significativo, se debe suspender el tratamiento con ozanimod. La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina otra causa que justifique el daño hepático y de los beneficios de reanudar el tratamiento para el paciente frente a los riesgos de reaparición de la disfunción hepática.
Los pacientes con enfermedad hepática preexistente pueden correr un mayor riesgo de presentar aumentos de las enzimas hepáticas al tomar ozanimod *(ver sección Posología).*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No se ha estudiado ozanimod en pacientes con daño hepático grave preexistente (clase C de Child-Pugh) y no se debe utilizar en estos pacientes *(ver sección Contraindicaciones).*

Efectos inmunosupresores

Ozanimod tiene un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluidas infecciones oportunistas, y puede aumentar el riesgo de presentar neoplasias malignas, incluidas las cutáneas. Los médicos deben supervisar estrechamente a los pacientes, en especial a aquellos con afecciones concurrentes o factores de riesgo conocidos, como haber recibido tratamiento previo con inmunosupresores. En caso de sospecha de este riesgo, el médico debe considerar caso por caso la suspensión del tratamiento *(ver sección Contraindicaciones).*

Infecciones

Ozanimod produce una reducción media del recuento de linfocitos en sangre periférica a un 45 % de los valores basales debido a la retención reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Ozanimod puede, por lo tanto, aumentar la susceptibilidad a las infecciones *(ver sección Efectos no deseados).*

Antes de iniciar el tratamiento con ozanimod, se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, de los últimos 6 meses o tras interrumpir el tratamiento anterior para la EM), incluido un recuento de linfocitos.

Se recomiendan asimismo evaluaciones periódicas del hemograma completo durante el tratamiento. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<0.2 \times 10^9/l$, se debe interrumpir el tratamiento con ozanimod hasta alcanzar un valor $>0.5 \times 10^9/l$, momento en que se podrá considerar reanudar el tratamiento con ozanimod.

El inicio de la administración de ozanimod se debe posponer en pacientes con una infección activa hasta su resolución.

Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de infección. Se deben utilizar estrategias diagnósticas y terapéuticas efectivas en pacientes con síntomas de infección durante el tratamiento. Si un paciente presenta una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ozanimod.

Ya que la eliminación de ozanimod tras la interrupción del tratamiento puede tardar hasta 3 meses, el control de las infecciones debe continuar durante todo este periodo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tratamiento previo y concomitante con antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores

En los estudios clínicos de EM, los pacientes que recibieron ozanimod no debían recibir tratamiento concomitante con antineoplásicos, inmunosupresores no corticosteroides o inmunomoduladores para el tratamiento de la EM. El uso concomitante de ozanimod con cualquiera de estos tratamientos podría aumentar el riesgo de inmunosupresión. Al cambiar de medicamentos inmunosupresores a ozanimod, se debe tener en cuenta la vida media y el mecanismo de acción para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Por lo general, se puede iniciar el tratamiento con ozanimod inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón (IFN).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

La PML es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus John Cunningham (JCV) que ocurre habitualmente en pacientes inmunocomprometidos y puede ser mortal o producir discapacidad grave. Se ha observado infección por el JCV que da lugar a PML en pacientes que reciben tratamientos para la EM y se ha asociado con ciertos factores de riesgo (por ejemplo, politerapia con inmunosupresores, pacientes gravemente inmunocomprometidos). Los síntomas típicos asociados con la PML son diversos, evolucionan en días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que producen confusión y cambios de personalidad.

Los médicos deben estar atentos por si aparecen síntomas clínicos o si los hallazgos de la RM (resonancia magnética) son indicativos de PML. Los hallazgos de la RM pueden ser evidentes antes de que se presenten signos o síntomas clínicos. Si se sospecha PML, se debe interrumpir el tratamiento con ozanimod hasta que la PML se haya descartado. Si se confirma la PML, se debe suspender el tratamiento con ozanimod.

Vacunación

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas en pacientes que toman ozanimod. Se debe evitar el uso de vacunas a virus vivos atenuados durante el tratamiento con ozanimod y durante 3 meses después de terminar el mismo.

Si se requiere la inmunización con vacunas atenuadas, se deben administrar al menos 1 mes antes de iniciar el tratamiento con ozanimod. Se recomienda la vacunación contra el

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

virus varicela zóster (VZV) en pacientes sin inmunidad documentada frente al VZV antes de iniciar el tratamiento con ozanimod.

Neoplasias cutáneas

La mitad de las neoplasias notificadas con ozanimod en los estudios de Fase 3 controlados fueron cáncer de piel no melanómico, siendo el carcinoma basocelular la neoplasia cutánea más frecuente y con tasas de incidencia similares en los grupos combinados de ozanimod (0.2%, 3 pacientes) e IFN ß-1a (0.1%, 1 paciente).

Debido al posible riesgo de neoplasias malignas cutáneas, se debe advertir a los pacientes tratados con ozanimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB o fotoquimioterapia PUVA.

Edema macular

Se ha observado edema macular con o sin síntomas visuales con ozanimod (ver sección 4.8) en pacientes con factores de riesgo preexistentes o comorbilidades.

Los pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus o enfermedad retiniana subyacente / coexistente tienen un mayor riesgo de presentar edema macular (ver sección 4.8). Se recomienda que a los pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de enfermedad retiniana se les realice una evaluación oftalmológica antes de iniciar el tratamiento con ozanimod y evaluaciones de seguimiento durante el tratamiento.

Se debe evaluar a los pacientes que presenten síntomas visuales de edema macular y, si se confirma, se debe suspender el tratamiento con ozanimod. La decisión sobre si se debe reanudar ozanimod tras la resolución del edema macular debe tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos para el paciente en cuestión.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

El PRES es un síndrome caracterizado por el inicio repentino de cefalea intensa, confusión, convulsiones y pérdida de visión. Los síntomas del PRES normalmente son reversibles, pero pueden derivar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o una hemorragia cerebral. En los ensayos clínicos controlados con ozanimod, se notificó un caso de PRES en un paciente con síndrome de Guillain-Barré. Si se sospecha PRES, se debe suspender el tratamiento con ozanimod.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efectos en la tensión arterial

En los estudios clínicos de EM, la hipertensión se notificó con más frecuencia en los pacientes tratados con ozanimod que en aquellos tratados con IFN β-1a IM o que recibieron ozanimod junto con SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) o SNRI (inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina) (*ver sección Efectos no deseados).* La tensión arterial se debe monitorear periódicamente durante el tratamiento con ozanimod.

Efectos respiratorios

Ozanimod se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Medicamentos concomitantes

No se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o inductores de CYP2C8 (rifampicina) con ozanimod *(ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).*

Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo para el feto, ozanimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz. Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo para el feto, deben disponer de una prueba de embarazo negativa, y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses tras la suspensión del tratamiento (*ver las secciones Contraindicaciones y Fertilidad, embarazo y lactancia*, y la información incluida en la lista de verificación para profesionales sanitarios).

Recurrencia de la actividad de la enfermedad (rebote) tras la suspensión del tratamiento con ozanimod

La notificación de reagudizaciones graves de la enfermedad, incluido el rebote, ha sido infrecuente tras la suspensión de la administración de otro modulador de los receptores S1P. Se debe considerar la posibilidad de que se presente una reagudización grave de la enfermedad tras suspender el tratamiento con ozanimod. Es necesario vigilar a los pacientes para detectar signos importantes de una posible reagudización grave o una

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

recurrencia de la actividad de la enfermedad elevada tras la suspensión del tratamiento con ozanimod, y se debe iniciar el tratamiento adecuado según se requiera.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) sobre ozanimod

Un inhibidor de la BCRP (ciclosporina) duplicó la exposición (AUC) de los metabolitos activos de menor importancia, lo que puede dar lugar posteriormente a un aumento similar en los metabolitos activos principales y aumentar el riesgo de reacciones adversas. No se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la BCRP (por ejemplo, ciclosporina y eltrombopag) con ozanimod *(ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).*

Efecto de los inhibidores de CYP2C8 sobre ozanimod

La administración conjunta de 600 mg de gemfibrozilo (un inhibidor potente de CYP2C8) dos veces al día, en concentración estable, y una dosis única de 0.46 mg de ozanimod aumentó la exposición (AUC) de los metabolitos activos principales en aproximadamente un 47% a 69%. Se debe tener precaución con el uso concomitante de ozanimod con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo, clopidogrel).

Efecto de los inductores de CYP2C8 sobre ozanimod

La administración conjunta de 600 mg de rifampicina (un inductor potente de CYP3A y P-gp, y un inductor moderado de CYP2C8) una vez al día, en concentración estable, y una dosis única de 0.92 mg de ozanimod redujo la exposición (AUC) de los metabolitos activos principales en aproximadamente un 60% a través de la inducción de CYP2C8, lo que puede dar lugar a una reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la administración conjunta de inductores de CYP2C8 (es decir, rifampicina) con ozanimod *(ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).*

Efecto de los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) sobre ozanimod

No se ha estudiado el potencial de interacciones clínicas con los inhibidores de la MAO. Sin embargo, la administración junto con inhibidores de la MAO-B puede reducir la exposición de los metabolitos activos principales y puede dar lugar a una reducción de la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

respuesta clínica. No se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la MAO (por ejemplo, selegilina, fenelzina) con ozanimod *(ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso)*

Efectos de ozanimod sobre medicamentos que ralentizan la frecuencia cardíaca o la conducción aurículoventricular (por ejemplo, betabloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio)

Una dosis única de 0.23 mg de ozanimod en sujetos sanos, con 80 mg de propranolol de acción prolongada una vez al día o 240 mg de diltiazem una vez al día, ambos en concentraciones estables, no produjo ningún cambio adicional clínicamente significativo en la frecuencia cardíaca ni en el intervalo PR en comparación con propranolol o diltiazem solos. Se debe tener precaución cuando se inicia ozanimod en pacientes que reciben tratamiento con un betabloqueante o un bloqueante de los canales de calcio *(ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).* No se ha estudiado a pacientes que reciben otros medicamentos bradicárdicos y antiarrítmicos (que se han asociado con casos de *torsades de pointes* en pacientes con bradicardia) junto con ozanimod.

Vacunación

Durante y hasta 3 meses después del tratamiento con ozanimod, la vacunación puede ser menos eficaz. El uso de vacunas a virus vivos atenuados puede conllevar un riesgo de infecciones y, por lo tanto, se debe evitar durante el tratamiento con ozanimod y hasta 3 meses después de terminar el mismo *(ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso)*

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no corticosteroides

No se debe administrar junto con tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no corticosteroides debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario *(ver las secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de uso)*

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres

Zeposia está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz *(ver sección Contraindicaciones).* Por ello, antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe disponer de una prueba de embarazo negativa y se les debe brindar orientación sobre el riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ozanimod y durante 3 meses tras la suspensión del tratamiento *(ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso)*

En la lista de verificación para profesionales sanitarios también se incluyen medidas específicas, que se deben implementar antes de recetar ozanimod a las pacientes y durante el tratamiento.

En caso de que se interrumpa el tratamiento con ozanimod debido a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad *(ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso)*

Embarazo

No hay datos o hay datos limitados relativos al uso de ozanimod en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluida pérdida fetal y anomalías, especialmente malformaciones en los vasos sanguíneos, edema generalizado (anasarca), y vértebras y testículos desplazados *(ver sección Datos preclínicos sobre seguridad*). Se sabe que el receptor sobre el que actúa ozanimod (receptor esfingosina 1-fosfato) interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis *(ver sección Datos preclínicos sobre seguridad*).

Por consiguiente, Zeposia está contraindicado durante el embarazo *(ver sección Contraindicaciones).* El tratamiento con Zeposia se debe interrumpir 3 meses antes de planificar un embarazo *(ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).* Si una mujer queda embarazada mientras está en tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con Zeposia. Se debe brindar asesoramiento médico sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento, y se deben realizar ecografías.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Lactancia

Ozanimod y sus metabolitos se excretan en la leche de animales tratados durante la lactancia *(ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).* Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves a ozanimod o a sus metabolitos en lactantes, las mujeres en tratamiento con ozanimod no deben amamantar.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad en seres humanos. En los estudios realizados en animales no se han observado efectos en la fertilidad *(ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).*

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zeposia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son nasofaringitis (11%), alanina aminotransferasa elevada (5%) y gamma glutamiltransferasa elevada (5%).

Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento estaban relacionadas con aumentos de las enzimas hepáticas (1.1%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con ozanimod se enumeran a continuación de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos (SOC) y la frecuencia de todas las reacciones adversas. Dentro de cada SOC y grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000).

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas notificadas en la EM

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Frecuentes	Faringitis, infección vírica del tracto respiratorio, infección del tracto urinario*
	Poco frecuentes	Herpes zóster
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad (incluye erupción y urticaria*)
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Edema macular**
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Bradicardia*
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*†, hipotensión ortostática
Investigacion	Frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada, gamma glutamiltransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, prueba de función pulmonar anormal***

*Al menos una de estas reacciones adversas se notificó como grave.

†Incluye hipertensión, hipertensión esencial y aumento de la tensión arterial *(ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).*

**En pacientes con factores de riesgo preexistentes *(ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso).*

***Incluye prueba de función pulmonar disminuida, espirometría anormal, capacidad vital forzada disminuida, capacidad de difusión de monóxido de carbono disminuida, volumen espiratorio forzado disminuido.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enzimas hepáticas elevadas

En los estudios clínicos de EM, se produjeron aumentos de ALT de hasta 5 veces el límite superior del rango normal (ULN) o mayores, en el 1.6% de los pacientes tratados con 0.92 mg de ozanimod y en el 1.3% de los pacientes tratados con IFN β-1a IM. Se

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

produjeron aumentos de hasta 3 veces el ULN o mayores, en el 5.5% de los pacientes con ozanimod y en el 3.1% de los pacientes con IFN β-1a IM. La mediana del tiempo hasta el aumento a 3 veces el ULN fue de 6 meses. La mayoría (79%) continuó el tratamiento con ozanimod, con valores que volvieron a <3 veces el ULN al cabo de 2-4 semanas aproximadamente. En los estudios clínicos de EM, se suspendió el tratamiento con ozanimod cuando se confirmaba el aumento por encima de 5 veces el ULN. En general, la tasa de suspensión debido a los aumentos de las enzimas hepáticas fue del 1.1% en los pacientes tratados con 0.92 mg de ozanimod y del 0.8% en los pacientes tratados con IFN beta-1a IM.

Bradiarritmia

En los estudios clínicos de EM, después de la dosis inicial de ozanimod 0.23 mg, la reducción media máxima respecto del valor basal en la frecuencia cardíaca en sedestación / posición supina de 1.2 lpm se produjo a las 5 horas del Día 1, volviendo a un nivel cercano al valor basal a las 6 horas. Al continuar el aumento escalonado de la dosis, no se observaron disminuciones clínicamente relevantes de la frecuencia cardíaca.

En los estudios clínicos de EM, se comunicó bradicardia en el 0.5% de los pacientes tratados con ozanimod frente al 0% de los pacientes tratados con IFN β-1a IM el día que se inició el tratamiento (Día 1). Después del Día 1, la incidencia de bradicardia fue del 0.8% con ozanimod frente al 0.7% con IFN β-1a IM (ver sección 5.1). Los pacientes que presentaron bradicardia fueron generalmente asintomáticos. No se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 latidos por minuto.

En los estudios clínicos de EM, se comunicó bloqueo aurículoventricular de primer grado en el 0.6% (5/882) de los pacientes tratados con ozanimod frente al 0.2% (2/885) de los pacientes tratados con IFN β-1a IM. De los casos notificados con ozanimod, el 0.2% se notificaron el Día 1 y el 0.3% se notificaron después del Día 1.

Tensión arterial elevada

En los estudios clínicos de EM, los pacientes tratados con ozanimod presentaron un aumento promedio de aproximadamente 1-2 mm Hg en la tensión sistólica con respecto al IFN β-1a IM, y de aproximadamente 1 mm Hg en la tensión diastólica con respecto al IFN β-1a IM. Este aumento de la tensión sistólica se detectó por primera vez aproximadamente 3 meses después del inicio del tratamiento y se mantuvo estable durante el mismo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se notificaron eventos relacionados con hipertensión (hipertensión, hipertensión esencial y tensión arterial elevada) como reacciones adversas en el 4.5% de los pacientes tratados con ozanimod 0.92 mg y en el 2.3% de los pacientes tratados con IFN β-1a IM.

Reducción del recuento de linfocitos en sangre

En los estudios clínicos de EM, el 3.3% de los pacientes presentó recuentos de linfocitos inferiores a 0.2 x 10^9/l, con valores que por lo general volvieron a niveles superiores a 0.2 x 10^9/l mientras seguían recibiendo tratamiento con ozanimod.

Infecciones

En los estudios clínicos de EM, la tasa global de infecciones (35%) con ozanimod 0.92 mg fue similar a la de IFN β-1a IM. Ozanimod aumentó el riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior y de infecciones del tracto urinario. La tasa global de infecciones graves fue similar entre ozanimod (1%) e IFN β-1a IM (0.8%) en los estudios clínicos de EM.

Herpes zóster

En los estudios clínicos de EM, se comunicó herpes zóster como reacción adversa en el 0.6% de los pacientes tratados con Zeposia 0.92 mg y en el 0.2% de los pacientes tratados con IFN β-1a IM.

Sistema respiratorio

Se observaron leves disminuciones dependientes de la dosis en los valores del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y de la capacidad vital forzada (FVC) durante el tratamiento con ozanimod. En los estudios clínicos de EM a los 3 y 12 meses de tratamiento, las variaciones en la mediana del FEV1 (FVC) con respecto al valor inicial en el grupo de ozanimod 1 mg fueron de −0.07 L y −0.1 L (−0.05 L y −0.065 L), respectivamente, con variaciones más pequeñas con respecto al valor inicial en el grupo de IFN ß-1a (FEV1: −0.01 L y −0.04 L; FVC: 0.00 L y −0.02 L).

<u>Notificación de sospechas de reacciones adversas</u>

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA38

Mecanismo de acción

Ozanimod es un modulador de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P), que se une de forma selectiva a los subtipos 1 y 5 de los receptores de esfingosina-1-fosfato. Ozanimod produce la retención de los linfocitos en los tejidos linfoides. Se desconoce el mecanismo por el que ozanimod ejerce sus efectos terapéuticos en la EM, pero puede ser la reducción de la migración de los linfocitos al sistema nervioso central (SNC).

Ozanimod es 10 veces más selectivo para $S1P_1$ en relación con $S1P_5$ y tiene poca actividad en otros receptores de S1P ($S1P_2$, $S1P_3$ y $S1P_4$). Ozanimod se metaboliza ampliamente en los seres humanos para formar diversos metabolitos activos circulantes (ver sección 5.2). *In vitro*, ozanimod y sus metabolitos activos demostraron una actividad y una selectividad similares para $S1P_1$ y $S1P_5$. En los seres humanos, aproximadamente el 94% de la exposición total al medicamento activo circulante se debe a ozanimod (6%) y a los dos metabolitos principales CC112273 (73%) y CC1084037 (15%) *(ver sección Propiedades farmacocinéticas)*

Efectos farmacodinámicos

Reducción de los linfocitos en sangre periférica

Ozanimod induce una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos en sangre periférica en el plazo de 6 horas tras la primera dosis, debido a la retención reversible de los linfocitos en los tejidos linfoides. En los estudios clínicos de EM controlados con tratamiento activo, los recuentos de linfocitos medios disminuyeron aproximadamente al 45% de los valores basales a los 3 meses (recuento de linfocitos medio aproximado en sangre de 0.8 x 10^9/l) y permanecieron estables durante el tratamiento con ozanimod. Tras suspender el tratamiento con 0.92 mg de ozanimod, la mediana del tiempo hasta la recuperación de los linfocitos en sangre periférica a los valores normales fue de 30 días, con un 90% de los pacientes alcanzando los valores normales en el plazo de 3 meses *(ver las secciones Advertencias y precauciones especiales de uso y Efectos no deseados)*

Frecuencia y ritmo cardíacos

Ozanimod puede producir una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca al iniciar la administración *(ver las secciones Advertencias y precauciones especiales de uso y*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efectos no deseados). Este efecto cronotrópico negativo está mecanísticamente relacionado a la activación de los canales de potasio de rectificación interna acoplados a la proteína G (GIRK) a través de la estimulación del receptor $S1P_1$ por ozanimod y sus metabolitos activos, dando lugar a una hiperpolarización celular y a una excitabilidad reducida, observándose el efecto máximo en la frecuencia cardíaca en el plazo de 5 horas tras la administración. Debido a su antagonismo funcional en los receptores $S1P_1$, una pauta posológica de aumento escalonado de la dosis con 0.23 mg de ozanimod seguido de 0.46 mg y 0.92 mg desensibiliza sucesivamente los canales GIRK hasta que se alcanza la dosis de mantenimiento. Después del período de aumento escalonado de la dosis, con la administración continuada de ozanimod, la frecuencia cardíaca vuelve a los valores basales.

Potencial para prolongar el intervalo QT

En un estudio aleatorizado, controlado con tratamiento activo y placebo, para analizar exhaustivamente el intervalo QT, con una pauta posológica de aumento escalonado de la dosis de 14 días de 0.23 mg al día durante 4 días, 0.46 mg al día durante 3 días, 0.92 mg al día durante 3 días y 1.84 mg al día durante 4 días en sujetos sanos, no se observaron indicios de prolongación del intervalo QTc, como demostró el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95% unilateral que estaba por debajo de 10 ms. El análisis de la concentración y el intervalo QTc con ozanimod y los metabolitos activos principales CC112273 y CC1084037, utilizando datos de otro estudio de Fase 1,

demostró que el límite superior del IC del 95% para el intervalo QTc derivado del modelo (corregido para el placebo y el valor basal) estaba por debajo de 10 ms a las concentraciones máximas alcanzadas con dosis ≥0.92 mg de ozanimod una vez al día. --

Eficacia clínica y seguridad

Ozanimod se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos y controlados con tratamiento activo, con diseños y variables similares, en pacientes con EM remitente-recurrente (RRMS). El estudio 1, SUNBEAM, fue un estudio de 1 año con pacientes que continuaban con el tratamiento asignado después del mes 12 hasta que el último paciente incluido completó el estudio. El estudio 2, RADIANCE, fue un estudio de 2 años.

La dosis de ozanimod fue de 0.92 mg y 0.46 mg administrada por vía oral una vez al día, con una dosis inicial de 0.23 mg los días 1-4, seguida de un aumento escalonado hasta

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

0.46 mg los días 5-7 y la dosis asignada desde el día 8 en adelante. La dosis de IFN β-1a, el comparador activo, fue de 30 μg por vía intramuscular una vez por semana.

Los dos estudios incluyeron a pacientes con enfermedad activa, definida como la presencia de al menos un brote el año anterior, o un brote en los dos años anteriores con indicios de al menos una lesión realzada con gadolinio (GdE) en el año anterior y tenían una puntuación de 0 a 5.0 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS). -

Se realizaron evaluaciones neurológicas en la visita basal, cada 3 meses y en el momento de sospecha de un brote. Se realizaron RM en la visita basal (estudios 1 y 2), a los 6 meses (SUNBEAM), al año (estudios 1 y 2) y a los 2 años (RADIANCE).

El objetivo primario en el SUNBEAM y el RADIANCE fue la tasa anualizada de brotes (ARR) durante el período de tratamiento (mínimo de 12 meses) en el SUNBEAM y durante 24 meses en el RADIANCE. Los objetivos secundarios claves incluyeron: 1) el número de lesiones hiperintensas en T2 en la RM, nuevas o aumentadas de tamaño, durante 12 y 24 meses; 2) el número de lesiones realzadas con gadolinio en T1 en la RM a los 12 y 24 meses; y 3) el tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad, definida como un aumento de al menos 1 punto respecto a la puntuación basal del EDSS sostenido durante 12 semanas. La progresión confirmada de la discapacidad se evaluó de forma prospectiva en un análisis agrupado de los estudios 1 y 2.

En el SUNBEAM, 1346 pacientes fueron aleatorizados para recibir ozanimod 0.92 mg (n = 447), ozanimod 0.46 mg (n = 451) o IFN β-1a IM (n = 448). El 94% de los pacientes tratados con ozanimod 0.92 mg, el 94% de los pacientes tratados con ozanimod 0.46 mg y el 92% de los pacientes tratados con IFN β-1a IM completaron el estudio. En el RADIANCE, 1313 pacientes fueron aleatorizados para recibir ozanimod 0.92 mg (n = 433), ozanimod 0.46 mg (n = 439) o IFN β-1a IM (n = 441); el 90% de los pacientes tratados con ozanimod 0.92 mg, el 85% de los pacientes tratados con ozanimod 0.46 mg y el 85% de los pacientes tratados con IFN β-1a IM completaron el estudio. Los pacientes incluidos en los 2 estudios tenían una edad media de 35.5 años (intervalo: 18-55), el 67% eran mujeres, y el tiempo medio desde la aparición de los síntomas de EM era de 6.7 años. La mediana de la puntuación en EDSS en la visita basal era de 2.5; aproximadamente un tercio de los pacientes había recibido tratamiento modificador de la enfermedad (DMT), principalmente interferón o acetato de glatiramer. En la visita basal, el número medio de brotes en el año anterior era de 1.3, y el 45% de los pacientes presentaba una o más lesiones realzadas con Gd en T1 (media: 1.7).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los resultados del SUNBEAM y el RADIANCE se presentan en la Tabla 3. Se ha demostrado la eficacia para 0.92 mg de ozanimod. El efecto de la dosis observado para los objetivos del estudio se muestra en la Tabla 3. La demostración de la eficacia de 0.46 mg fue menos sólida, ya que esta dosis no mostró un efecto significativo para el objetivo primario en el RADIANCE al tener en cuenta la estrategia preferida de distribución binomial negativa.

Tabla 3: Variables clínicas y de RM clave en pacientes con RMS del estudio 1, SUNBEAM, y el estudio 2, RADIANCE

Variables (endpoints)	**SUNBEAM (≥1 año)***		**RADIANCE (2 años)**	
	Ozanimod 0.92 mg (n = 447) %	**IFN β-1a IM 30 µg (n = 448) %**	**Ozanimod 0.92 mg (n = 433) %**	**IFN β-1a IM 30 µg (n = 441) %**
Variables clínicas				
Reducción relativa de la tasa anualizada de brotes (variable principal)	0.181	0.350	0.172	0.276
	48% (p <0.0001)		38% (p <0.0001)	
Proporción sin recaídas**	78% *(p = 0.0002)*[1]	66%	76% *(p = 0.0012)*[1]	64%
Proporción con progresión confirmada de la discapacidad (CDP) a los 3 meses†[2] Cociente de riesgos (IC del 95%)	7.6% con ozanimod frente al 7.8% con IFN β-1a IM 0.95 (0.679, 1.330)			
Proporción con CDP a los 6 meses†[2#] Cociente de riesgos (IC del 95%)	5.8% con ozanimod frente al 4.0% con IFN β-1a IM 1.413 (0.922, 2.165)			
Variables de RM				
Número promedio de lesiones hiperintensas en T2,	1.465	2.836	1.835	3.183
	48% (p <0.0001)		42% (p <0.0001)	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

nuevas o aumentadas, en la RM[3] Reducción relativa				
Número promedio de lesiones realzadas con Gd en T1[4]	0.160	0.433	0.176	0.373
Reducción relativa	63% (p <0.0001)		53% (p = 0.0006)	

*La duración media fue de 13.6 meses.

**El valor p nominal para las variables no se incluyó en las pruebas jerárquicas y no se ajustó para la multiplicidad.

†Progresión de la discapacidad definida como el aumento de 1 punto en EDSS confirmado 3 meses o 6 meses después.

#En un análisis *post hoc* con CDP a los 6 meses, que incluyó datos del estudio de extensión abierto (Estudio 3), la frecuencia cardíaca (IC del 95%) fue de 1.040 (0.730, 1.482).

[1]Prueba de rango logarítmico.

[2]Análisis agrupado planificado de forma prospectiva de los Estudios 1 y 2.

[3]Durante 12 meses en el Estudio 1 y durante 24 meses en el Estudio 2.

[4]A los 12 meses en el Estudio 1 y a los 24 meses en el Estudio 2.

En el SUNBEAM y el RADIANCE, el tratamiento con ozanimod 0.92 mg dio lugar a reducciones en el cambio porcentual medio respecto del valor basal, en el volumen cerebral normalizado en comparación con IFN beta-1a IM (–0.41% frente a –0.61%, y –0.71% frente a –0.94%, respectivamente, valor p nominal <0.0001 en ambos estudios). -

En los estudios se incluyeron pacientes con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas y de estudios por imágenes, que recibieron y no recibieron previamente tratamiento modificador de la enfermedad. Los análisis *post hoc* de poblaciones de pacientes con distintos niveles basales de actividad de la enfermedad, lo que incluye la enfermedad activa y la enfermedad muy activa, evidenciaron que la eficacia de ozanimod en las variables clínicas y de estudios por imágenes concordaba con la de la población general.

Datos a largo plazo

Los pacientes que completaron los estudios de Fase 3 SUNBEAM y RADIANCE pudieron entrar en un estudio de extensión abierto (Estudio 3, DAYBREAK). Entre los 751 pacientes inicialmente aleatorizados a ozanimod 0.92 mg y tratados durante un máximo de 3 años, la tasa anualizada de brotes (ajustada) fue de 0.124 tras el segundo año de tratamiento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Propiedades farmacocinéticas

Ozanimod se metaboliza de forma extensa en seres humanos para formar diversos metabolitos activos circulantes, incluidos dos metabolitos activos principales, CC112273 y CC1084037, con una actividad y una selectividad para $S1P_1$ y $S1P_5$ similares al compuesto original. La concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y el área bajo la curva (AUC) de ozanimod, CC112273 y CC1084037 aumentaron de forma proporcional en el intervalo de dosis de ozanimod de 0.46 mg a 0.92 mg (0.5 a 1 vez la dosis recomendada). Tras la administración de dosis múltiples, aproximadamente el 94% de la exposición total al medicamento activo circulante se debe a ozanimod (6%), CC112273 (73%) y CC1084037 (15%). A una dosis de 0.92 mg por vía oral una vez al día en la RRMS, las medias geométricas [coeficiente de variación (CV%)] de la $C_{máx}$ y del AUC_{0-24h} en estado estacionario (concentración estable) fueron de 231.6 pg/ml (37.2%) y 4223 pg*h/ml (37.7%), respectivamente, con ozanimod, y de 6378 pg/ml (48.4%) y 132861 pg*h/ml (45.6%), respectivamente, con CC112273. La $C_{máx}$ y el AUC_{0-24h} de CC1084037 son aproximadamente el 20% de los valores de CC112273. Los factores que afectan a CC112273 son aplicables a CC1084037, ya que son metabolitos interconvertibles.-------

Absorción

El $T_{máx}$ de ozanimod es aproximadamente de 6-8 horas. El $T_{máx}$ de CC112273 es aproximadamente de 10 horas. La administración de ozanimod con una comida rica en grasas y con alto contenido calórico no tuvo ningún efecto en la exposición de ozanimod ($C_{máx}$ y AUC). Por lo tanto, ozanimod se puede tomar sin tener en cuenta las comidas. --

Distribución

El volumen de distribución aparente medio (CV%) de ozanimod (Vz/F) fue de 5590 litros (27%), lo que indica una distribución extensa en los tejidos. La unión de ozanimod a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 98.2%. La unión de CC112273 y CC1084037 a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 99.8% y del 99.3%, respectivamente.

Biotransformación

Ozanimod se metaboliza ampliamente por múltiples vías de biotransformación, que incluyen la aldehído deshidrogenasa y la alcohol deshidrogenasa (ALDH/ADH), las

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

isoformas 3A4 y 1A1 del citocromo P450 (CYP), y la microflora intestinal, sin que predomine ningún sistema enzimático único en el metabolismo global. Tras la administración de dosis repetidas, las AUC de los dos metabolitos activos principales, CC112273 y CC1084037, exceden el AUC de ozanimod en 13 veces y 2.5 veces, respectivamente. Los estudios *in vitro* indicaron que la monoaminooxidasa B (MAO-B) es responsable de la formación de CC112273 (a través de un metabolito activo intermedio de menor importancia, RP101075) mientras que la CYP2C8 y las oxidorreductasas desempeñan un papel en el metabolismo de CC112273. CC1084037 se forma directamente a partir de CC112273 y se somete a un metabolismo reversible para formar CC112273. La interconversión entre estos 2 metabolitos activos está mediada por las carbonilo reductasas (CBR), la aldoceto reductasa (AKR) 1C1/1C2, y/o la 3β- y 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD).

Eliminación

El aclaramiento oral aparente medio (CV%) de ozanimod fue de aproximadamente 192 l/h (37%). La vida media ($t_{1/2}$) plasmática (CV%) de ozanimod fue de aproximadamente 21 horas (15%). La concentración estable de ozanimod se alcanzó en un plazo de 7 días, con una proporción de acumulación estimada de aproximadamente 2, tras la administración oral repetida de 0.92 mg una vez al día.

La vida media ($t_{1/2}$) efectiva (CV%) basada en el modelo de CC112273 fue de aproximadamente 11 días (104%) en los pacientes con RMS, con un tiempo medio (CV%) hasta alcanzar la concentración estable de aproximadamente 45 días (45%) y una proporción de acumulación de aproximadamente 16 (101%), lo que indica el predomino de CC112273 sobre ozanimod. Los niveles plasmáticos de CC112273 y de su metabolito directo interconvertible, CC1084037, disminuyeron de forma paralela en la fase terminal, dando lugar a valores de $t_{1/2}$ similares para los dos metabolitos. Se espera que el tiempo hasta alcanzar la concentración estable y la proporción de acumulación de CC1084037 sean similares a CC112273.

Tras una dosis única por vía oral de 0.92 mg de [^{14}C]-ozanimod, aproximadamente el 26% y el 37% de la radioactividad se recuperaron en la orina y las heces, respectivamente, principalmente en forma de metabolitos inactivos. Las concentraciones de ozanimod, de CC112273 y de CC1084037 en la orina fueron insignificantes, lo que indica que el aclaramiento renal no es una vía de excreción importante de ozanimod, CC112273 y CC1084037.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Farmacocinética en grupos específicos de pacientes

Insuficiencia renal

En un ensayo específico de insuficiencia renal, tras una dosis única por vía oral de ozanimod 0.23 mg, las exposiciones ($AUC_{últ}$) de ozanimod y de CC112273 fueron aproximadamente 27% más alta y 23% más baja, respectivamente, en pacientes con enfermedad renal terminal (N = 8) en comparación con los pacientes con función renal normal (n = 8). En función de este ensayo, la insuficiencia renal no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ozanimod o de CC112273. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

En un ensayo específico de insuficiencia hepática, tras una dosis única por vía oral de ozanimod 0.23 mg, las exposiciones ($AUC_{últ}$) de ozanimod y de CC112273 fueron aproximadamente 11% más baja y 31% más baja, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh; n = 8) en comparación con los pacientes con función hepática normal (n = 7). Las exposiciones ($AUC_{últ}$) de ozanimod y CC112273 fueron aproximadamente 27% más alta y 33% más baja, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh; N = 8) en comparación con los pacientes con función hepática normal (n = 8). Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. No se ha evaluado la farmacocinética de ozanimod en pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). El uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) está contraindicado *(ver sección Contraindicaciones)*

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos farmacocinéticos relativos a la administración de ozanimod a pacientes de 55 años o mayores.

Población pediátrica

No se dispone de datos relativos a la administración de ozanimod a pacientes pediátricos o adolescentes (<18 años).

Datos preclínicos sobre seguridad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En los estudios de toxicología a dosis repetidas en ratones (hasta 4 semanas), en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 39 semanas), ozanimod afectó notablemente el sistema linfoide (linfopenia, atrofia linfoide y respuesta reducida de anticuerpos) y aumentó los pesos de los pulmones y la incidencia de infiltrados alveolares mononucleares, lo que es compatible con su actividad primaria en los receptores $S1P_1$ (ver sección 5.1). En las concentraciones sin efecto adverso observado en los estudios de toxicidad crónica, las exposiciones sistémicas a los desproporcionados metabolitos activos principales y persistentes en seres humanos CC112273 y CC1084037 (ver sección 5.2), e incluso al fármaco activo humano total (ozanimod combinado con los metabolitos mencionados), fueron inferiores a las esperadas en los pacientes que recibieron la dosis máxima en humanos de 0.92 mg de ozanimod.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Ozanimod y sus principales metabolitos activos en seres humanos no mostraron potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo*.

Se evaluó ozanimod para determinar su carcinogenicidad en un bioensayo de 6 meses en ratones Tg.rasH2 y en un bioensayo de 2 años en ratas. En el bioensayo de 2 años en ratas, no se observaron tumores relacionados con el tratamiento a ninguna dosis de ozanimod. Sin embargo, la exposición de los metabolitos a la dosis más alta analizada fue de un 62% de la exposición en seres humanos para CC112273 y de un 18% de la exposición en seres humanos para CC1084037 a la dosis clínica máxima de 0.92 mg de ozanimod.

En el estudio de 6 meses en ratones Tg.rasH2, se observó un aumento de los hemangiosarcomas relacionado con la dosis, estadísticamente significativo. A la dosis baja (8 mg/kg/día), la incidencia de hemangiosarcomas aumentó de manera estadísticamente significativa en machos, y tanto en machos como en hembras a las dosis media y alta (25 mg/kg/día y 80 mg/kg/día), en comparación con los controles simultáneos. A diferencia de las ratas y los seres humanos, los agonistas de los receptores de $S1P_1$ en los ratones dan lugar a una producción sostenida del factor de crecimiento placentario 2 (PLGF2) y, posteriormente, a mitosis persistente de las células endoteliales vasculares, lo que posiblemente produce los hemangiosarcomas específicos de la especie con los agonistas de $S1P_1$. Por lo tanto, los hemangiosarcomas relacionados con los agonistas de los receptores de $S1P_1$ en ratones pueden ser específicos de la especie y no predictivos de riesgos en los seres humanos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No se observaron otros tumores relacionados con el tratamiento con ninguna dosis en el estudio en ratones Tg.rasH2. A la dosis más baja analizada, la exposición en ratones Tg.rasH2 a los dos metabolitos activos principales desproporcionados CC112273 y CC1084037 en seres humanos alcanzó niveles 2.95 veces y 1.4 veces superiores a la exposición en seres humanos a la dosis clínica máxima de 0.92 mg de ozanimod, respectivamente.

Toxicidad para la reproducción

Ozanimod no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina ni femenina hasta aproximadamente 150 veces la exposición sistémica al fármaco activo total (ozanimod combinado con los metabolitos CC112273 y CC1084037) a la dosis máxima en seres humanos de 0.92 mg de ozanimod.

El desarrollo embriofetal se vio perjudicado por el tratamiento materno con ozanimod, observándose márgenes de seguridad bajos (ratas) o ausencia de los mismos (conejos) en comparación con las exposiciones sistémicas al fármaco activo total, lo que dio lugar a mortalidad embrionaria y teratogenicidad (edema generalizado/anasarca y testículos desplazados en ratas, y vértebras caudales desplazadas y malformaciones de los grandes vasos en conejos). Los hallazgos vasculares en ratas y conejos coinciden con la farmacología de $S1P_1$ prevista.

El desarrollo prenatal y posnatal no se vio afectado por la administración de ozanimod hasta 5.6 veces la exposición sistémica al fármaco activo total a la dosis máxima en seres humanos de 0.92 mg de ozanimod. Ozanimod y sus metabolitos estaban presentes en la leche de las ratas.

Sobredosis

En pacientes con sobredosis de ozanimod, se debe supervisar la posible aparición de signos y síntomas de bradicardia, lo que puede incluir la vigilancia durante la noche. Se requieren determinaciones periódicas de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial, y se deben realizar ECG *(ver las secciones Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas).* La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por ozanimod se puede revertir con atropina o isoprenalina por vía parenteral.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Almacenamiento

No almacenar por encima de 25 °C.

Presentaciones

Envase de inicio del tratamiento: Zeposia 0.23 mg y 0.46 mg

Envase conteniendo: (4) cápsulas de 0.23 mg y (3) cápsulas de 0.46 mg.

Contenido total 7 cápsulas duras.

Envase de mantenimiento: Zeposia 0.92 mg

Envase conteniendo 4 Blisters de 7 cápsulas cada uno.

Contenido total 28 cápsulas duras de 0,92 mg.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº

Fabricado por: Celgene International Sàrl: Route de Perreux 1, Boudry, Suiza

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. Nº

Fecha de la última revisión:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Marzo 2020

VICECONTE Alejandra Mariel
CUIL 27332031592

PUGLIARELLO CALVO Adriana Paula
CUIL 27214645551

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Avenida del Libertador 101, Piso 6
(B1638BEA) – Vicente Lopez, Buenos Aires, Argentina
Teléfono +54-11-5198-8400

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO
ZEPOSIA 0,23 mg

Bristol-Myers Squibb

ZEPOSIA
OZANIMOD
0,23 mg

Lote:
Vto.:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

VICECONTE Alejandra Mariel
CUIL 27332031592

PUGLIARELLO CALVO Adriana Paula
CUIL 27214645551

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Avenida del Libertador 101, Piso 6
(B1638BEA) – Vicente Lopez, Buenos Aires, Argentina
Teléfono +54-11-5198-8400

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO
ZEPOSIA 0,46 mg

Bristol-Myers Squibb

ZEPOSIA
OZANIMOD
0,46 mg

Lote:
Vto.:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

VICECONTE Alejandra Mariel
CUIL 27332031592

PUGLIARELLO CALVO Adriana Paula
CUIL 27214645551

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Avenida del Libertador 101, Piso 6
(B1638BEA) – Vicente Lopez, Buenos Aires, Argentina
Teléfono +54-11-5198-8400

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO
ZEPOSIA 0,92 mg

Bristol-Myers Squibb

ZEPOSIA
OZANIMOD
0,92 mg

Lote:
Vto.:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

VICECONTE Alejandra Mariel
CUIL 27332031592

PUGLIARELLO CALVO Adriana Paula
CUIL 27214645551

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Bristol Myers Squibb™

Avenida del Libertador 101, Piso 6
(B1638BEA) – Vicente Lopez, Buenos Aires, Argentina
Teléfono +54-11-5198-8400

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
ZEPOSIA 0,23 mg

ZEPOSIA
OZANIMOD
0,23 mg

Cápsulas duras

Para Uso Oral

Envase de inicio de tratamiento
Cada envase de 7 capsulas duras para un cronograma de tratamiento de 1 semana contiene:
4 cápsulas duras de 0,23 mg y 3 cápsulas duras de 0,46 mg

Cada cápsula dura de 0,23 mg contiene 0,23 mg de ozanimod base, equivalente a 0,25 mg de Ozanimod clorhidrato. Excipientes Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Croscarmelosa de sodio; Estearato de Magnesio

Leer el prospecto antes de usar.

Venta bajo receta archivada

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

No almacenar por encima de 25 °C

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°
Venta bajo receta archivada
Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

Fabricado por: Celgene International Sàrl: Route de Perreux 1, Boudry, Suiza

Lote:
Vto.:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

anmat
VICECONTE Alejandra Mariel
CUIL 27332031592

anmat
anmat
PUGLIARELLO CALVO Adriana Paula
CUIL 27214645551

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Bristol Myers Squibb™

Avenida del Libertador 101, Piso 6
(B1638BEA) – Vicente Lopez, Buenos Aires, Argentina
Teléfono +54-11-5198-8400

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
ZEPOSIA 0,46 mg

ZEPOSIA
OZANIMOD
0,46 mg

Cápsulas duras

Para Uso Oral

Envase de inicio de tratamiento
Cada envase de 7 capsulas duras para un cronograma de tratamiento de 1 semana contiene:
4 cápsulas duras de 0,23 mg y 3 cápsulas duras de 0,46 mg

Cada cápsula dura de 0,46 mg contiene 0,46 mg de ozanimod base, equivalente a 0,5 mg de Ozanimod clorhidrato. Excipientes Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Croscarmelosa de sodio; Estearato de Magnesio

Leer el prospecto antes de usar.

Venta bajo receta archivada.

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

No almacenar por encima de 25 °C

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°
Venta bajo receta archivada
Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

Fabricado por: Celgene International Sàrl: Route de Perreux 1, Boudry, Suiza

Lote:
Vto.:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

anmat
VICECONTE Alejandra Mariel
CUIL 27332031592

anmat
anmat
PUGLIARELLO CALVO Adriana Paula
CUIL 27214645551

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

Buenos Aires, 05 DE JULIO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 4751

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59478

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: CELGENE EUROPE BV

Representante en el país: BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

Nº de Legajo de la empresa: 7206

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ZEPOSIA

Nombre Genérico (IFA/s): OZANIMOD

Concentración: 0,23 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
OZANIMOD 0,23 mg COMO OZANIMOD CLORHIDRATO 0,25 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 112) 87,75 mg POLVO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 105) 10 mg POLVO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,5 mg POLVO
CROSCARMELOSA SODICA 1 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg POLVO
GELATINA 37,21 mg CAPSULA DURA
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,76 mg CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E172) 0,024 mg CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,0068 mg CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,0024 mg CAPSULA DURA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 4 CAPSULAS DURAS DE 0,23 MG Y 3 CAPSULAS DURAS DE 0,46 MG

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN BLISTER CON 4 CAPSULAS DURAS DE 0,23 MG Y 3 CAPSULAS DURAS DE 0,46 MG

Presentaciones: 7

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25º C

Otras condiciones de conservación: NO ALMACENAR POR ENCIMA DE 25°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA38

Acción terapéutica: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (RRMS) con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELGENE INTERNATIONAL SÀRL	ROUTE DE PERREUX 1	BOUDRY	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELGENE INTERNATIONAL SÀRL	ROUTE DE PERREUX 1	BOUDRY	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELGENE INTERNATIONAL SÀRL	ROUTE DE PERREUX 1	BOUDRY	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

d)Control de calidad:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.	1547/12-3666/12	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

País de origen: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

País de procedencia del producto: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

Nombre comercial: ZEPOSIA

Nombre Genérico (IFA/s): OZANIMOD

Concentración: 0,46 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
OZANIMOD 0,46 mg COMO OZANIMOD CLORHIDRATO 0,5 mg

Excipiente (s)
GELATINA 37,17 mg CAPSULA DURA
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,66 mg CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,013 mg CAPSULA DURA
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 105) 10 mg POLVO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,5 mg POLVO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,15 mg CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E172) 0,015 mg CAPSULA DURA
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 112) 87,5 mg POLVO
CROSCARMELOSA SODICA 1 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg POLVO

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 4 CAPSULAS DURAS DE 0,23 MG Y 3 CAPSULAS DURAS DE 0,46 MG

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO BLISTER CON 4 CAPSULAS DURAS DE 0,23 MG Y 3 CAPSULAS DURAS DE 0,46 MG

Presentaciones: 7

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25º C

Otras condiciones de conservación: NO ALMACENAR POR ENCIMA DE 25 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA38

Acción terapéutica: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (RRMS) con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELGENE INTERNATIONAL SÀRL	ROUTE DE PERREUX 1	BOUDRY	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

firma digital
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELGENE INTERNATIONAL SÀRL	ROUTE DE PERREUX 1	BOUDRY	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELGENE INTERNATIONAL SÀRL	ROUTE DE PERREUX 1	BOUDRY	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.	1547/12-3666/12	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

País de origen: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

País de procedencia del producto: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

Nombre comercial: ZEPOSIA

Nombre Genérico (IFA/s): OZANIMOD

Concentración: 0,92 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
OZANIMOD 0,92 mg COMO OZANIMOD CLORHIDRATO 1 mg

Excipiente (s)
CROSCARMELOSA SODICA 1 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg POLVO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 112) 87 mg POLVO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 105) 10 mg POLVO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,5 mg POLVO
GELATINA 37,1 mg CAPSULA DURA
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,51 mg CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,36 mg CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,03 mg CAPSULA DURA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE

Contenido por envase primario: 4 BLISTER CONTENIENDO 7 CAPSULAS DURAS DE 0,92 MG CADA UNO, 28 CAPSULAS DURAS EN TOTAL

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 4 BLISTER CON 7 CAPSULAS DURAS DE 0,92 MG CADA UNO, 28 CAPSULAS DURAS EN TOTAL

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25º C

Otras condiciones de conservación: NO ALMACENAR POR ENCIMA DE 25 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA38

Acción terapéutica: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (RRMS) con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELGENE INTERNATIONAL SÀRL	ROUTE DE PERREUX 1	BOUDRY	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELGENE INTERNATIONAL SÀRL	ROUTE DE PERREUX 1	BOUDRY	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELGENE INTERNATIONAL SÀRL	ROUTE DE PERREUX 1	BOUDRY	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

d)Control de calidad:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.	1547/12-3666/12	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

País de origen: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

País de procedencia del producto: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

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

Expediente Nº: 1-0047-2001-000597-20-2

anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

firma digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-