



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-7150-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 7 de Septiembre de 2022

Referencia: 1-0047-2001-000575-21-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000575-21-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA 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. 4° 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. 4° 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_VERSION01.PDF / 0 - 26/05/2022 20:54:05 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 2021-87086522-APN-DGA#ANMAT .

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 EVIVORY y nombre/s genérico/s PONESIMOD, 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 JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA.

ARTICULO 2º: Autorízase 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 - 18/07/2022 17:24:40, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 18/07/2022 17:24:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 26/05/2022 20:54:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 26/05/2022 20:54:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 26/05/2022 20:54:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 26/05/2022 20:54:05 .

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

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 JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA 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. Inscríbese 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: 1-0047-2001-000575-21-5

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.09.07 13:15:11 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: 2022.09.07 13:15:22 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

Envase secundario

EVIVORY®

PONESIMOD 20 mg

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Industria francesa

Venta bajo receta

28 comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene: ponesimod 20 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona K30, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sodica, silice coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry® II (hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro amarillo, lactosa monohidrato, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio y triacetina).

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Patheon France, 40, boulevard de Champaret, Bourgoin Jallieu, Francia.

Acondicionado primario y secundario por: Konapharma AG, Im Wannenboden 16, Pratteln, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Lote:

Vencimiento:



SOBRE

EVIVORY®

PONESIMOD 20 mg

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta bajo receta

28 comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene: ponesimod 20 mg

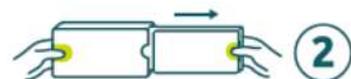
Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener en el envase original.

Presionar y mantener



Extraer



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Lote:

Vencimiento:



GIORLANDO Verónica Dana
CUIL 27345065879



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO

Envase secundario

EVIVORY®

PONESIMOD 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg.

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Industria francesa

Venta bajo receta

Envase para inicio de tratamiento

14 comprimidos recubiertos

Cada envase de 14 comprimidos recubiertos para el tratamiento de 2 semanas contiene:
2 comprimidos recubiertos de 2 mg, 2 comprimidos recubiertos de 3 mg, 2 comprimidos recubiertos de 4 mg, 1 comprimido recubierto de 5 mg, 1 comprimido recubierto de 6 mg, 1 comprimido recubierto de 7 mg, 1 comprimido recubierto de 8 mg, 1 comprimido recubierto de 9 mg, 3 comprimidos recubiertos de 10 mg.

Cada comprimido recubierto contiene: ponesimod 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg o 10 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona K30, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sodica, silice coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry®II (hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro rojo (incluido en los comprimidos recubiertos de 3 mg, 4 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg y 10 mg), óxido de hierro negro (incluido en los comprimidos recubiertos de 4 mg, 5 mg, 8 mg y 9 mg), óxido de hierro amarillo (incluido en los comprimidos recubiertos de 3 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 10 mg), lactosa monohidrato, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio y triacetina).

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Patheon France, 40, boulevard de Champaret, Bourgoin Jallieu, Francia.
Acondicionado primario y secundario por: Konapharma AG, Im Wannenboden 16, Pratteln, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Lote:
Vencimiento:



SOBRE

EVIVORY®

PONESIMOD 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg.
Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta bajo receta

Envase para inicio de tratamiento

14 comprimidos recubiertos

Cada envase de 14 comprimidos recubiertos para el tratamiento de 2 semanas contiene:
2 comprimidos recubiertos de 2 mg, 2 comprimidos recubiertos de 3 mg, 2 comprimidos recubiertos de 4 mg, 1 comprimido recubierto de 5 mg, 1 comprimido recubierto de 6 mg, 1 comprimido recubierto de 7 mg, 1 comprimido recubierto de 8 mg, 1 comprimido recubierto de 9 mg, 3 comprimidos recubiertos de 10 mg

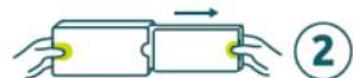
Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C. Mantener en el envase original.

Presionar y mantener



Extraer



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Lote:

Vencimiento:



GIORLANDO Verónica Dana
CUIL 27345065879



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO

Envase primario

TARJETA

EVIVORY®

PONESIMOD 20 mg

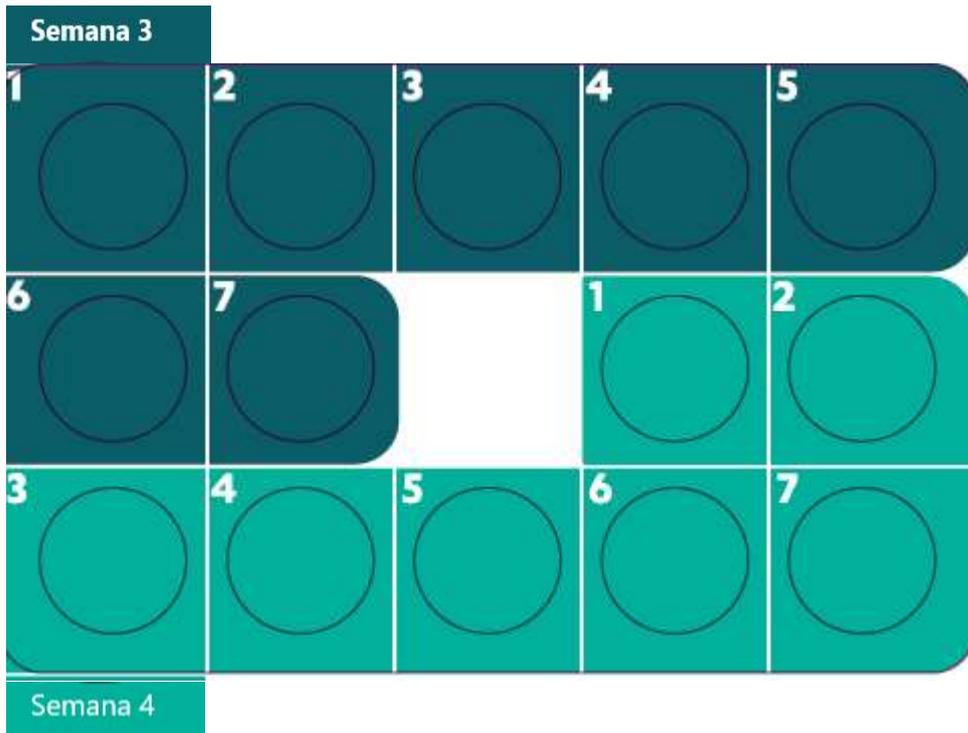
Comprimidos recubiertos

Tomar 1 comprimido por dia

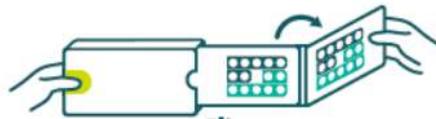
Fecha de inicio



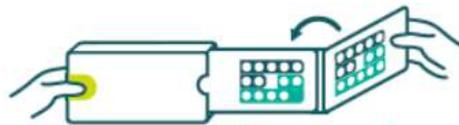
Semana 1				
1	2	3	4	5
6	7		1	2
3	4	5	6	7
Semana 2				



Tapa abierta



Doblar para cerrar



Lote:

Vencimiento:



GIORLANDO Verónica Dana
CUIL 27345065879



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO

Envase primario

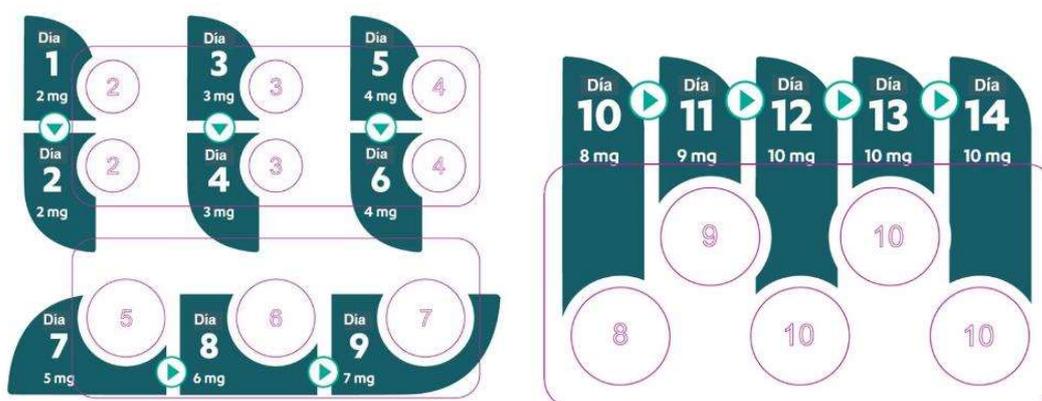
TARJETA

EVIVORY®

PONESIMOD 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg.
Comprimidos recubiertos

Tomar 1 comprimido por día

Fecha de inicio



Tapa abierta



Doblar para cerrar



Lote:

Vencimiento:



GIORLANDO Verónica Dana
CUIL 27345065879



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

EVIVORY®
PONESIMOD
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 20 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

Industria francesa

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

EVIVORY® 2 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 2 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 4.0 mg, lactosa monohidrato 23.50 mg, estearato de magnesio 0.25 mg, celulosa microcristalina 17.50 mg, povidona K30 1.50 mg, sílice coloidal anhidra 0.25 mg y laurilsulfato de sodio 1.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 0.8 mg, lactosa monohidrato 0.42 mg, polietilenglicol 3350 0.16 mg, dióxido de titanio 0.5 mg y triacetina 0.12 mg).

EVIVORY® 3 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 3 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 4.0 mg, lactosa monohidrato 22.50 mg, estearato de magnesio 0.25 mg, celulosa microcristalina 17.50 mg, povidona K30 1.50 mg, sílice coloidal anhidra 0.25 mg y laurilsulfato de sodio 1.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 0.8 mg, óxido de hierro rojo 0.11 mg, óxido de hierro amarillo 0.03 mg, lactosa monohidrato 0.42 mg, polietilenglicol 3350 0.16 mg, dióxido de titanio 0.34 mg y triacetina 0.12 mg).

EVIVORY® 4 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 4 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 4.0 mg, lactosa monohidrato 21.50 mg, estearato de magnesio 0.25 mg, celulosa microcristalina 17.50 mg, povidona K30 1.50 mg, sílice coloidal anhidra 0.25 mg y laurilsulfato de sodio 1.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 0.80 mg, óxido de hierro rojo 0.02 mg, óxido de hierro negro 0.03 mg, lactosa monohidrato 0.42 mg, polietilenglicol 3350 0.16 mg, dióxido de titanio 0.46 mg y triacetina 0.12 mg).

EVIVORY® 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 5 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 122.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 4.0 mg, óxido de hierro negro 0.60 mg, óxido de hierro amarillo 1.38 mg, lactosa monohidrato 2.10 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 0.52 mg y triacetina 0.60 mg).

EVIVORY® 6 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 6 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 121.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 4.0 mg, lactosa monohidrato 2.10 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 2.50 mg y triacetina 0.60 mg).

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

EVIVORY® 7 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 7 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 120.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 4.0 mg, óxido de hierro rojo 0.57 mg, óxido de hierro amarillo 0.23 mg, lactosa monohidrato 2.10 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 1.70 mg y triacetina 0.60 mg).

EVIVORY® 8 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 8 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 119.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 4.0 mg, óxido de hierro rojo 0.08 mg, óxido de hierro negro 0.13 mg, lactosa monohidrato 2.10 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 2.30 mg y triacetina 0.60 mg).

EVIVORY® 9 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 9 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 118.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 3.80 mg, óxido de hierro rojo 1.05 mg, óxido de hierro negro 0.96 mg, óxido de hierro amarillo 0.36 mg, lactosa monohidrato 3.80 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 0.33 mg y triacetina 0.60 mg).

EVIVORY® 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 10 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 117.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 4.0 mg, óxido de hierro rojo 0.12 mg, óxido de hierro amarillo 0.32 mg, lactosa monohidrato 2.10 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 2.07 mg y triacetina 0.60 mg).

EVIVORY® 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 20 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 107.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry® II (hidroxipropilmetilcelulosa 4.0 mg, óxido de hierro amarillo 0.27 mg, lactosa monohidrato 2.10 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 2.23 mg y triacetina 0.60 mg).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA50.

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

INDICACIONES

EVIVORY® (Ponesimod) está indicado para:

El tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR).

EVIVORY® solo debe ser prescrito por neurólogos con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple y que conozcan el perfil de eficacia y seguridad de EVIVORY® y puedan discutir los beneficios/riesgos con los pacientes.

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos. EVIVORY® no está indicado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Pacientes de edad avanzada (\geq 65 años de edad): Los estudios clínicos de EVIVORY® no incluyeron pacientes de 65 años o más. Por lo tanto, se desconoce si la seguridad y la eficacia difieren en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (ver “Farmacología clínica, Farmacocinética, Poblaciones y condiciones especiales, Pacientes de edad avanzada”).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Ponesimod es un modulador de los receptores de la esfingosina 1-fosfato (S1P). Ponesimod activa con alta potencia el receptor de S1P subtipo 1 (S1P1).

La unión de ponesimod a los receptores S1P1 de los linfocitos impide la salida de estos de los ganglios linfáticos, reduciendo el número de linfocitos en la sangre periférica. Se desconoce el mecanismo por el que ponesimod ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple, pero puede implicar la reducción de la migración de linfocitos al sistema nervioso central.

Farmacodinamia

Sistema inmunitario

En voluntarios sanos, ponesimod induce una reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos en sangre periférica a partir de una dosis única de 5 mg en adelante, con la mayor reducción observada 6 horas después de la administración de la dosis, causada por el secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides.

Después de 7 dosis diarias de 20 mg, la mayor disminución del recuento medio absoluto de linfocitos fue del 26% del valor inicial (650 células/ μ l), observada 6 horas después de la administración. Los subconjuntos de células B [CD19+] y T [CD3+], linfocitos T auxiliares [CD3+CD4+] y T citotóxicos [CD3+CD8+] de la sangre periférica son afectados, mientras que las células NK no lo son. Las células T auxiliares fueron más sensibles a los efectos de

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

ponesimod que las células T citotóxicas.

Los modelos PK/PD indican que los recuentos de linfocitos volvieron al rango normal ($\geq 1,0 \times 10^9$ células/L) en >90 % de los sujetos sanos en el plazo de 1 semana luego de la interrupción del tratamiento. En el programa de desarrollo, los recuentos de linfocitos periféricos volvieron al rango normal en el plazo de 1 semana luego de la interrupción de EVIVORY®.

Frecuencia y ritmo cardíaco

Ponesimod provoca una reducción transitoria dosis dependiente de la frecuencia cardíaca (FC) y retrasos en la conducción AV al iniciar el tratamiento (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares, Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular”). Los descensos de la frecuencia cardíaca se estancaron a dosis mayores o iguales a 40 mg, y se detectaron eventos bradiarrítmicos (bloqueos AV) con mayor incidencia bajo el tratamiento con EVIVORY®, en comparación con el placebo. Este efecto se inicia en la primera hora de la administración y es máximo a las 2-4 horas postdosis y la FC generalmente vuelve a los valores previos a la dosis a las 4-5 horas postdosis en el día 1 y el efecto disminuye con la administración repetida, lo que indica tolerancia.

Con el ajuste de dosis ascendente gradual de ponesimod, la reducción de la FC es menos pronunciada. No se observaron bloqueos AV de segundo grado de Mobitz tipo II o superior.

La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por ponesimod puede revertirse con atropina.

Betabloqueantes

El efecto cronotrópico negativo de la coadministración de ponesimod y propranolol se evaluó en un estudio de seguridad farmacodinámico específico. La adición de ponesimod a propranolol en el equilibrio tiene un efecto aditivo sobre el efecto de la FC. La mayor diferencia en la diferencia máxima media de la FC horaria con respecto al valor inicial emparejado en el tiempo ($E_{m\acute{a}xFC}$) entre la combinación de ponesimod con propranolol en comparación con ponesimod solo fue de -12,4 lpm (IC del 90%: -15,61 a -9,14 lpm) y esto se observó en la primera dosis de ponesimod 2 mg más 80 mg de propranolol en el equilibrio. La diferencia entre los tratamientos disminuyó con las dosis posteriores, alcanzando -7,4 lpm (IC del 90%: -10,89 a -3,88 lpm) en la primera dosis de 20 mg de ponesimod (después del ajuste ascendente) más propranolol en el equilibrio. El valor más bajo de la media del mínimo de la FC media horaria (FC_{nadir}) en la rama de la combinación fue de 48,9 lpm (IC del 95%: 46,43 a 51,27 lpm) observado en el tercer día del régimen de ajuste ascendente de ponesimod (3 mg) y aumentó a 54,1 lpm (51,72 a 56,53 lpm) con la primera dosis de 20 mg de ponesimod.

Efecto sobre el intervalo QT/QTc y electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y con medicamento activo, de dosis múltiples, de evaluación del ECG en sujetos adultos sanos (58 sujetos por grupo de tratamiento), se administró ponesimod por vía oral de acuerdo con el siguiente ajuste ascendente de dosis múltiples; 10 mg en los días 2-4, 20 mg en los días 5-7, 40 mg en los días 8-12, 60 mg en los días 13-15, 80 mg en los días 16-18 y 100 mg en los días 19-23. Ponesimod aumentó el intervalo QTcI medio ajustado por el valor inicial y corregido con placebo ($\Delta\Delta QTcI$) con un efecto medio máximo de 6,9 EMeg (IC del 90%: 2,5 a 11,3) con 40 mg de ponesimod y 9,1 EM (IC del 90 %: 4,1, 14) con 100 mg de ponesimod. El efecto máximo de prolongación del intervalo QTc se produjo a las 2,5 horas después de la dosis de 40 mg de ponesimod y a las 8 horas después de la dosis de 100 mg de ponesimod. No hubo ninguna señal

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

homogénea de aumento de la incidencia de valores atípicos del intervalo QTcI asociados al tratamiento con ponesimod, ya sea como valores absolutos (QTcI >480 EM) o cambio (aumento del intervalo QTcI >60 EM) con respecto al valor inicial.

La máxima reducción observada en la FC media con respecto al valor inicial de 9 lpm tanto para la FC de las constantes vitales como para la FC del ECG de 12 derivaciones se observó a las 2,5 horas después de la dosis inicial de ponesimod de 10 mg.

Función pulmonar

En los sujetos tratados con ponesimod se observaron reducciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado absoluto en 1 segundo y fueron mayores que en los sujetos que recibieron placebo (ver “Advertencias y precauciones, Efectos respiratorios). Los efectos observados en la función pulmonar pueden revertirse con la administración de un agonista beta-2 de acción corta.

Farmacocinética

Tabla 1: Resumen de los parámetros farmacocinéticos de ponesimod en sujetos sanos de control

	MC _{áx}	T _{máx}	T _{1/2} (h)	AUC _{0-inf}	CL	Vd
Dosis única media*	91,7 ng/ml	2-4 h	33	1318 h.ng/ml	3,8 L/h	160 L

*La MC_{áx}, T_{máx}, T_{1/2} y AUC se obtuvieron con una dosis única de 20 mg de ponesimod. CL y Vd se determinaron con una dosis i.v. de 5 mg de ponesimod.

Absorción

El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de ponesimod es de 2 a 4 horas después de la dosis. La absorción de ponesimod es amplia. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis de 10 mg es del 84%.

Luego de la administración de ponesimod por vía oral, la MC_{áx} y el AUC aumentaron de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado (1-75 mg). Los niveles en el equilibrio son aproximadamente de 2,0 a 2,6 veces mayores que con una dosis única y se alcanzan luego de 3 días de administración de la dosis de mantenimiento de ponesimod.

El perfil farmacocinético de ponesimod se caracteriza por una baja variabilidad intersujeto, de aproximadamente un 25% entre los estudios.

La farmacocinética de ponesimod es similar en sujetos sanos y en sujetos con esclerosis múltiple.

Efecto de los alimentos

El perfil PK de ponesimod fue similar en estado de alimentación y de ayuno. En comparación con el estado de ayuno, se observó una MC_{áx} ligeramente superior y un retraso en la t_{máx} en condiciones de alimentación, aunque estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de ponesimod, por lo que EVIVORY® puede administrarse con o sin alimentos.

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Distribución

Ponesimod se distribuye a los tejidos corporales con un volumen medio de distribución moderado de 160 L. Ponesimod y M13 están altamente unidos a las proteínas plasmáticas ($\geq 99\%$) y se distribuyen principalmente en la fracción plasmática de la sangre entera, con valores de coeficiente de partición plasmática del 78,5% y prácticamente del 100%, respectivamente.

Metabolismo

Ponesimod se metaboliza ampliamente antes de su excreción en los seres humanos, aunque ponesimod inalterado fue el principal componente circulante en el plasma. También se han identificado en el plasma humano un metabolito principal, M13, y un metabolito menor, M12, que representan respectivamente el 20% y el 6% de la exposición total al medicamento. Como ambos metabolitos son más de 10 veces menos activos que ponesimod en los ensayos de potencia *in vitro*, no se espera que ninguno de ellos contribuya de forma significativa en la actividad a la dosis terapéutica de ponesimod.

El metabolismo de ponesimod a M13 se produce principalmente a través de una combinación de enzimas que no son del citocromo P450 (CYP450). Varias enzimas del CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A y CYP4F12) y enzimas no CYP450 catalizan la oxidación de ponesimod a M12. Las enzimas no CYP450 implicadas en la formación de M12 y M13 no se han identificado de forma concluyente. Ponesimod también sufre una glucuronidación directa (principalmente a través de UGT1A1 y UGT2B7, pero también a través de UGT1A3, UGT1A4 y UGT2B4).

Eliminación

Se estimó un clearance sistémico de 3,8 L/hora en sujetos sanos. La vida media de eliminación luego de la administración oral es de aproximadamente 33 horas.

Luego de una administración oral única de ^{14}C -ponesimod, se recuperó entre el 57% y el 80% de la dosis en las heces (el 16% como ponesimod inalterado), y entre el 10% y el 18% en la orina (sin ponesimod inalterado), y el 14% y el 0,3% de la dosis se recuperó como M12 en las heces y la orina, respectivamente, y el 1,7% y <1% de la dosis se recuperó como M13 en las heces y la orina, respectivamente.

Poblaciones y condiciones especiales

- **Pacientes pediátricos:** No se han realizado estudios con EVIVORY® en pacientes pediátricos.
- **Pacientes de edad avanzada:** Los resultados de la farmacocinética poblacional sugieren que no hubo un efecto significativo de la edad en la farmacocinética de ponesimod, sin embargo, los estudios clínicos de ponesimod no incluyeron pacientes de 65 años o más. EVIVORY® debe utilizarse con precaución en esta población.
- **Sexo:** El sexo no tiene una influencia clínicamente significativa en la farmacocinética de ponesimod.
- **Embarazo y lactancia:** Basado en estudios en animales, EVIVORY® puede causar daño fetal. EVIVORY® está contraindicado durante el embarazo (ver “Contraindicaciones”; “Advertencias y precauciones, Mujeres embarazadas”, “Advertencias y precauciones, Lactancia”).
- **Polimorfismo genético:** No hay pruebas de que el polimorfismo afecte al metabolismo de ponesimod a partir de estudios preclínicos. No es necesario realizar pruebas de

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

genotipificación en pacientes con EM, ya que no existe un metabolismo importante a través de los CYP polimórficos.

- **Origen étnico:** No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre sujetos japoneses y caucásicos.
- **Insuficiencia/deterioro hepático:** Un estudio de dosis única con ponesimod 10 mg en sujetos adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (n=8 de cada uno; Child-Pugh clases A, B y C, respectivamente), no mostró cambios en la $C_{máx}$ de ponesimod, pero el $AUC_{0-\infty}$ de ponesimod aumentó 1,3, 2,0 y 3,1 veces, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. La vida media de eliminación de ponesimod también aumentó 1,5, 1,8 y 2,6 veces en estos grupos, respectivamente. La insuficiencia hepática también alteró los parámetros PK de los metabolitos M12 y M13 en comparación con los sujetos sanos. En el caso de M12, el $t_{1/2}$ de eliminación fue aproximadamente 1,5, 2,1 y 2,5 veces mayor en los grupos de insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Esto dio lugar a un aumento de la exposición (AUC) a M12 de 1,3, 4,3 y 5,6 veces, respectivamente. Para M13, la vida media de eliminación fue 2,1, 2,4 y 3,1 veces mayor en los grupos de insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. Esto dio lugar a un aumento de la exposición (AUC) a M13 de 1,2, 1,7 y 2,1 veces, respectivamente. EVIVORY® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, ya que el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor (ver “Contraindicaciones”). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).
- **Insuficiencia/deterioro renal:** Un estudio de dosis única oral con 10 mg de ponesimod en sujetos con insuficiencia renal moderada y grave (n=8 para cada grupo) sugiere que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En sujetos adultos con insuficiencia renal moderada o grave (clearance estimado de creatinina (CrCl) determinado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault entre 30-59 ml/min para la insuficiencia moderada y <30 ml/min para la insuficiencia grave), no hubo cambios significativos en la $MC_{áx}$ y el AUC de ponesimod en comparación con los sujetos con función renal normal (CrCl >90 ml/min). No se ha estudiado el efecto de la diálisis en la PK de ponesimod. Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas (superior al 99%) de ponesimod, no se espera que la diálisis altere la concentración total y no unida de ponesimod y no se prevén ajustes de la dosis basados en estas consideraciones.

ENSAYOS CLÍNICOS

La eficacia y la seguridad de EVIVORY® (ponesimod) se demostró en el estudio de fase 3, OPTIMUM, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y de superioridad controlada con medicamento activo en pacientes con EM recurrente tratados durante 108 semanas (Tabla 2).

Diseño del ensayo y datos demográficos del estudio

Tabla 2: Resumen de los datos demográficos de los pacientes del estudio OPTIMUM en EM recurrente

Estudio #	Diseño del ensayo	Dosificación, Vía	Sujetos del	Edad	Sexo
-----------	-------------------	-------------------	-------------	------	------

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

		de administración y Duración	estudio (n)	promedio (rango)	
AC-058-B301 (OPTIMUM)	Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, de superioridad controlada con fármaco activo, con teriflunomida como comparador activo.	EVIVORY® 20 mg o teriflunomida 14 mg Una vez al día (por vía oral) durante 108 semanas.	Total=1133 EVIVORY® (n = 567) Teriflunomida (n=566)	37 años (18-55)	Hombres: 35% Mujeres: 65%

En el estudio OPTIMUM, 1133 pacientes fueron aleatorizados para recibir EVIVORY® (N=567) o teriflunomida (N=566), comenzando con un ajuste de la dosis de 14 días que se inició con 2 mg. (ver “Posología y administración, Dosis recomendada y ajuste de la dosis”).

El estudio incluyó a pacientes con EM en curso de recaída desde su aparición (EMRR o SPEM) con recaídas superpuestas y una puntuación de la Escala de Estado de Discapacidad Expandida (EDSS) de 0 a 5,5, que hubieran experimentado al menos una recaída en el año anterior, o dos recaídas en los dos años anteriores, o que tuvieran al menos una lesión potenciada con gadolinio (Gd+) en una MRI cerebral en los 6 meses anteriores o en el inicio del estudio.

La media (mediana) del tiempo transcurrido desde los primeros síntomas de EM hasta la aleatorización en el estudio fue de 7,6 (5,7) años, y las características demográficas y de la enfermedad iniciales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento (Tabla 3).

La exposición media al tratamiento fue de 96,7 semanas para los pacientes tratados con EVIVORY® y de 97,5 semanas para los pacientes tratados con teriflunomida.

Tabla 3: Características iniciales, conjunto de análisis completo

Características	EVIVORY® N = 567	Teriflunomida N = 566
EDSS inicial (media)	2,57 (SD 1,17)	2,56 (SD 1,22)
Número de recaídas en el último año antes de entrar en el estudio (media)	1,2	1,3
Cualquier DMT* recibido en los 2 años anteriores a la aleatorización		
• Sí	37,6%	37,3%
• No	62,4%	62,7%
Presencia de lesiones en T1 potenciadas con Gd en el inicio	39,9%	45,4%
Presencia de lesiones en T2 en el inicio		
• <9	11%	8%
• ≥9	89%	92%
Tiempo medio desde la recaída más reciente (meses) en la selección	5,4	5,0
(Min, Máx)	(0,2, 44,9)	(0,3, 26,2)
Subtipo de esclerosis múltiple		
• EMRR	97,4%	97,5%
• SPEM con recaídas superpuestas	2,6%	2,5%
Enfermedad altamente activa [#]	35,6%	35,3%

*DMT = agente modificador de la enfermedad de EM; SD = desviación estándar

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Se consideró que un sujeto presentaba enfermedad altamente activa si se cumplían una o ambas de las siguientes condiciones:

1) Cualquier DMT para la EM recibido dentro de los 12 meses anteriores a la aleatorización y uno o ambos de los siguientes:

- ≥ 1 recaída en el plazo de 1 año antes del ingreso en el estudio y la MRI inicial leída a nivel central mostraba ≥ 1 lesión en T1 potenciada con Gd y/o ≥ 9 lesiones en T2
- Número de recaídas en el plazo de 1 año antes del ingreso en el estudio \geq número de recaídas entre 2 y 1 año antes del ingreso en el estudio, para los sujetos con al menos una recaída en los 2 años anteriores al ingreso en el estudio.

2) ≥ 2 recaídas en el plazo de 1 año antes del ingreso en el estudio y puntuación de EDSS inicial > 2 y MRI inicial leída a nivel central mostraba ≥ 1 lesión en T1 potenciada con Gd.

Se realizaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas, así como en el momento de una recaída sospechada. Se realizaron MRI cerebrales al inicio del estudio y en las semanas 60 y 108. De los pacientes aleatorizados, el 86,4 % de los pacientes tratados con EVIVORY® y el 87,5% de los tratados con teriflunomida completaron el estudio según el protocolo.

El principal criterio de valoración del estudio fue la tasa de recaídas anualizada (ARR, por sus siglas en inglés) desde el inicio del estudio hasta el final del estudio (EOS, por sus siglas en inglés).

La secuencia jerárquica preespecificada de pruebas fallidas incluía el criterio de valoración primario y los siguientes criterios de valoración secundarios:

- 1) Cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 108 en los síntomas relacionados con la fatiga, medidos según el **dominio de Síntomas** del Cuestionario de Síntomas e Impactos de la Fatiga - Esclerosis múltiple recurrente (FSIQ-REM, por sus siglas en inglés).
- 2) Número acumulado de lesiones activas únicas combinadas (CUAL, por sus siglas en inglés, definidas como nuevas lesiones en T1 potenciadas con Gd más lesiones en T2 nuevas o en aumento [sin contar dos veces las lesiones]) desde el inicio del estudio hasta la semana 108.
- 3) Tiempo hasta la acumulación de discapacidad confirmada (CDA) a las 12 semanas desde el inicio del estudio hasta el EOS. Una CDA a las 12 semanas se definió como un aumento de al menos 1,5 en la EDSS para los sujetos con una puntuación inicial de EDSS de 0 o un aumento de al menos 1,0 en la EDSS para los sujetos con una puntuación inicial de EDSS de 1,0 a 5,0, que se confirmó después de 12 semanas.
- 4) Tiempo hasta la CDA a las 24 semanas desde el inicio del estudio hasta el EOS.

Otros criterios de valoración exploratorios de la eficacia basados en la RM, incluido el cambio porcentual en el volumen cerebral, se analizaron sin corrección por multiplicidad ni pruebas jerárquicas.

Resultados del estudio

Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de eficacia del estudio OPTIMUM

	EVIVORY®	Teriflunomida
	N=567	N=566
Tasa de recaídas anualizada		
Tasa de recaídas anualizada media ^a	0,202	0,290

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Reducción relativa de la ARR	30,5% (p=0,0003)*	
Pacientes con al menos una recaída confirmada	29,3%	39,4%
Puntuación de los síntomas de fatiga	N=449	N=458
Cambio medio desde el inicio del estudio en los Síntomas del FSIQ-REM ^b hasta la semana 108	-0,01	3,56
Diferencia media	-3,57 (p=0,0019)*	
Número acumulado de lesiones activas únicas combinadas (CUAL, por sus siglas en inglés)	N=539	N=536
Número medio de CUAL por año ^c	1,41	3,16
Reducción de la tasa relativa	56 % (p<0,0001)*	
Volumen cerebral	N=436	N=434
Cambio medio % del volumen cerebral desde el inicio del estudio hasta la semana 108 ^d	-0,91%	-1,25%
Diferencia media	0,34% ^{#*}	
Acumulación de discapacidad confirmada (CDA)	N=567	N=566
Pacientes ^e con una primera CDA a las 12 semanas	10,8%	13,2%
Reducción relativa del riesgo ^f	17% (p=NS)	
Pacientes con una primera CDA a las 24 semanas	8,7%	10,5%
Reducción relativa del riesgo ^f	16% (p=NS)	

Todos los análisis se basan en el conjunto de análisis completo (FAS), que incluye a todos los pacientes aleatorizados. N se refiere al número de pacientes incluidos en cada uno de los análisis de criterios de valoración, por grupo de tratamiento.

^a Definido como recaídas confirmadas por año hasta el EOS (modelo de regresión binomial negativa con variables de estratificación (EDSS ≤3,5 vs. EDSS >3,5; DMT en los últimos 2 años antes de la aleatorización [Sí/No]) y el número de recaídas en el año anterior al ingreso en el estudio (≤1, ≥2) como covariables).

^b Cuestionario de Síntomas e Impactos de la Fatiga - Esclerosis múltiple recurrente (FSIQ-REM), evaluado durante un periodo de 7 días en una escala normalizada de 0-100. Un cambio negativo con respecto al valor inicial indica una mejora de los síntomas de fatiga

^c Definido como nuevas lesiones en T1 potenciadas con Gd más lesiones en T2 nuevas o en aumento [sin contar dos veces las lesiones] por año desde el inicio del estudio hasta la semana 108 (modelo de regresión binomial negativa con factores de estratificación y lesiones en T1 potenciadas con Gd (presentes/ausentes) al inicio del estudio como covariables)

^d Modelo de efectos mixtos con efecto temporal lineal ajustado por factores de estratificación, lesiones en T1 potenciadas con Gd (presentes/ausentes) y volumen cerebral normalizado en el inicio del estudio

^e Basado en el tiempo hasta el primer evento de CDA a las 12 semanas/24 semanas hasta la semana 108 (estimaciones de Kaplan-Meier)

^f Definido como tiempo hasta una CDA a las 12 semanas/24 semanas desde el inicio del estudio hasta el EOS (modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox, valor p basado en la prueba estratificada de rangos logarítmicos)

* Estadísticamente significativo, según la estrategia de prueba de multiplicidad predefinida

p = NS: no significativo estadísticamente, comparaciones de tratamientos: Tasa/riesgo relativo (EVIVORY® vs. Teriflunomida) y Diferencia media (EVIVORY® - Teriflunomida).

Nominalmente significativo desde el punto de vista estadístico (valor p nominal <0,0001)

Principal criterio de valoración

Tasa de recaídas anualizada

EVIVORY® fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico a teriflunomida en cuanto a la reducción relativa de la tasa de recaídas anualizada (ARR) hasta el EOS en un

Specialist: CPB

MAF revision: SA

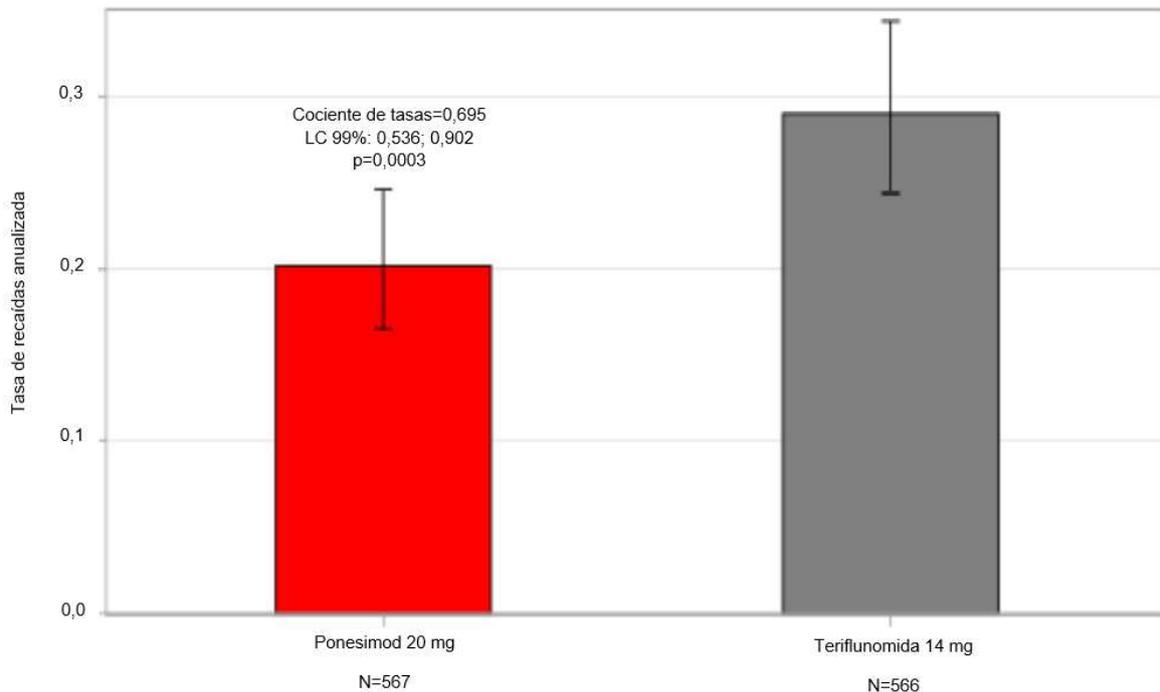
QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

30,5 % (p=0,0003) (Figura 1).

Figura 1: Recaídas confirmadas hasta el final del estudio - Tasa de recaídas anualizada a partir de la regresión binomial negativa (conjunto de análisis completo)



ARR = tasa de recaídas anualizada (recaídas confirmadas por año), cociente de tasas: ponesimod vs. teriflunomida. Se aplica un modelo binomial negativo con límites de confianza de Wald y valor p.

Compensación: log tiempo (años) hasta el EOS.

Covariables: Estratos de EDSS ($\leq 2,5$, $\geq 2,5$), DMT en los últimos 2 años antes de los estratos de aleatorización (Sí, No), número de recaídas en el año anterior al ingreso en el estudio (≤ 1 , ≥ 2).

Criterios de valoración secundarios

Cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 108 en los síntomas relacionados con la fatiga (FSIQ-REM)

El dominio de síntomas del FSIQ-REM (FSIQ-REM-S) consiste de 7 ítems con un recuerdo de 24 horas medido en una escala de valoración numérica de 11 puntos, que va de 0="Nada en absoluto" a 10="Muy grave". Se recolectan datos durante 7 días consecutivos para evaluar los síntomas relacionados con la fatiga. Las puntuaciones estandarizadas oscilan entre 0 y 100, y una puntuación más alta indica una mayor fatiga.

El criterio de valoración secundario de cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 108 en el dominio de **Síntomas** del FSIQ-REM, mostró que EVIVORY® tuvo un efecto superior en comparación con teriflunomida en la semana 108 sobre la diferencia media de los **síntomas** de fatiga: -3,57 [CL del 95%: -5,83, -1,32]; la diferencia fue estadísticamente significativa con p=0,0019.

El dominio de impactos del FSIQ-REM (FSIQ-REM-I) consiste de 13 ítems que evalúan los impactos de los síntomas relacionados con la fatiga en tres subdominios: impactos físicos, impactos cognitivos y emocionales, e impactos de afrontamiento. El instrumento tiene un periodo de recuerdo de 7 días con ítems medidos en una escala Likert de 5 puntos, que oscilan

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

entre ningún impacto (0) hasta impacto extremo (4). Las puntuaciones de los tres dominios del FSIQ-REM-I están estandarizadas para variar de 0 a 100, y las puntuaciones más altas indican un mayor impacto.

Los análisis exploratorios utilizando el cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 108 en las puntuaciones de **impacto** relacionadas con la fatiga medidas según el dominio de **impacto** del FSIQ-REM mostraron que la diferencia media de LS (EVIVORY® 20 mg - teriflunomida 14 mg) en el cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 108 para el subdominio de impacto físico no fue significativa con una diferencia media de -2,31 (CL del 95%: -5,26; 0,64; $p = 0,1247$); el subdominio de impacto cognitivo/emocional tampoco fue significativo con una diferencia media de -2,43 (CL del 95%: -4,93, 0,07; $p = 0,0568$); y el subdominio de impacto de afrontamiento fue significativo con una diferencia media de -2,94 (CL del 95%: -5,86, -0,01; $p = 0,0489$).

Número acumulado de CUAL desde el inicio del estudio hasta la semana 108

EVIVORY® fue estadísticamente superior a la teriflunomida en la reducción de la tasa relativa de CUAL en las MRI cerebrales desde el inicio del estudio hasta la semana 108 en un 56% ($p < 0,0001$).

Acumulación de discapacidad confirmada

EVIVORY® redujo el riesgo de CDA a las 12 y 24 semanas en un 17 % y un 16% respectivamente, en comparación con teriflunomida, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.

MICROBIOLOGÍA

No se requiere información microbiológica para este medicamento.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Toxicología general

Toxicidad por dosis repetidas

En el pulmón, se observó histiocitosis pulmonar y aumento del peso pulmonar en ratones, ratas y perros luego del tratamiento con ponesimod. Estos hallazgos se consideran secundarios al aumento de la permeabilidad vascular causado por la modulación de los receptores de S1P1. Los niveles sin efecto adverso observado (NOAEL) para los hallazgos pulmonares se identificaron en estudios de toxicidad de 4 semanas en ratas y perros y se asociaron con valores de AUC_{0-24} y $MC_{\acute{a}x}$ similares o inferiores a las exposiciones sistémicas totales y máximas en seres humanos luego de la dosis humana recomendada (RHD) de 20 mg/día.

En el corazón de los perros se observaron lesiones arteriales en los músculos papilares posteriores del ventrículo izquierdo, luego de 13, 26 y 52 semanas de tratamiento a ≥ 5 mg/kg/día. El hallazgo se considera secundario a cambios hemodinámicos y se sabe que el perro es sensible a los cambios hemodinámicos relacionados con ponesimod en el corazón. Cuando se compara con las exposiciones sistémicas en seres humanos a una RHD de 20 mg/día, el NOAEL en el perro fue 4,3 y 6,2 veces las exposiciones sistémicas en seres humanos, basado

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

en el AUC₀₋₂₄ y la MC_{áx}, respectivamente.

Carcinogenicidad y genotoxicidad

Se realizaron estudios de carcinogenicidad oral de ponesimod en ratones y ratas. En las ratas, ponesimod se administró a dosis orales de 3, 10 y 30 mg/kg/día en los machos y de 10, 30 y 100 mg/kg/día en las hembras durante un máximo de 2 años.

Ponesimod no indujo lesiones neoplásicas. Las dosis más altas examinadas (30/100 mg/kg/día) son de 3,6 y 18,7 veces las exposiciones sistémicas en seres humanos a una RHD de 20 mg/día basado en el AUC₀₋₂₄ clínica en el equilibrio.

En ratones, se administró ponesimod a dosis orales de 50, 150 y 400 mg/kg/día en los machos y de 30, 100 y 300 mg/kg/día en las hembras durante un máximo de 2 años. La incidencia de hemangiosarcoma y hemangioma combinados aumentó en los machos en todos los niveles de dosis tratados y en las hembras en el nivel de dosis alto. No se estableció un nivel sin efecto observado (NOEL) para la carcinogénesis en los machos y fue la dosis más baja en las hembras. Las AUC₀₋₂₄ para los machos y las hembras a las dosis más bajas examinadas (50 mg/kg/día y 30 mg/kg/día, respectivamente) son de 4,9 y 2,4 veces las exposiciones sistémicas en seres humanos a una RHD de 20 mg/día.

Ponesimod fue negativo en una batería de pruebas *in vitro* (Ames, aberración cromosómica en células de mamíferos) e *in vivo* (micronúcleos en ratas).

Toxicología reproductiva y del desarrollo

Cuando se administró ponesimod por vía oral (1, 10 y 40 mg/kg/día) a ratas gestantes durante el periodo de organogénesis, la supervivencia, el crecimiento y el desarrollo morfológico embrionarios se vieron gravemente comprometidos con 40 mg/kg/día.

Se observaron efectos teratogénicos con importantes anomalías esqueléticas y viscerales a dosis ≥ 10 mg/kg/día. Se estableció un NOAEL para la toxicidad del desarrollo embrionario en ratas de 1 mg/kg/día. Cuando se administró ponesimod por vía oral (0,25, 1 y 4 mg/kg/día) a conejas gestantes durante el periodo de organogénesis, se observó un ligero aumento de las pérdidas postimplantación y de los hallazgos fetales (viscerales y esqueléticos) con 4 mg/kg/día.

El NOAEL embrionario en conejos fue de 1 mg/kg/día. El AUC₀₋₂₄ en ratas y conejos en el NOAEL (1 mg/kg/día en ambas especies) es inferior a las exposiciones sistémicas en seres humanos en la RHD de 20 mg/día.

Cuando se administró ponesimod por vía oral (5, 10 y 20 mg/kg/día) a ratas hembra durante toda la gestación y la lactancia, se observó una disminución de la supervivencia de las crías y del aumento de peso corporal, así como una reducción de la fertilidad (solo en las hembras) en las crías con 20 mg/kg/día únicamente. Todas las crías F1 tratadas con ponesimod presentaron un retraso en la maduración sexual. El AUC₀₋₂₄ en el NOAEL de 10 mg/kg/día es de 1,2 a 1,5 veces el de los humanos en la RHD de 20 mg/día.

Fertilidad

En los estudios de fertilidad de machos y hembras en ratas, el apareamiento y la fertilidad no

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

fueron afectados por el tratamiento con dosis de hasta 100 mg/kg/día. No hubo efectos en la gestación temprana ni en los parámetros espermáticos. La exposición plasmática (AUC) en el NOAEL en la rata fue de aproximadamente 18 y 31 veces (para machos y hembras, respectivamente) que en los seres humanos en la RHD de 20 mg/día.

No se observaron efectos en los órganos reproductores masculinos cuando se evaluaron histopatológicamente en estudios toxicológicos de dosis repetidas de hasta 26 o 52 semanas en ratas o perros, respectivamente.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Consideraciones sobre la dosificación

Para el monitoreo y evaluación del paciente antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®, ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio”.

Dosis recomendada y ajuste de la dosis

Los comprimidos recubiertos de EVIVORY® para uso oral se suministran en el Envase de Iniciación con concentraciones de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 mg de ponesimod. El Envase de Mantenimiento incluye comprimidos de ponesimod de 20 mg.

Ajuste ascendente de la dosis

Los pacientes que inician el tratamiento con EVIVORY® deben utilizar el Envase de Iniciación (ver “Composición”).

Iniciar el tratamiento con EVIVORY® con un ajuste ascendente de dosis de 14 días; comenzar con la administración de un comprimido de 2 mg por vía oral una vez al día y avanzar con el esquema de ajuste descrito en la Tabla 5 a continuación (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares, Ajuste ascendente para la reducción de la frecuencia cardíaca”).

Tabla 5: Régimen de ajuste de la dosis

Día de ajuste	Dosis diaria
Día 1 y Día 2	2 mg una vez al día
Día 3 y Día 4	3 mg una vez al día
Día 5 y Día 6	4 mg una vez al día
Día 7	5 mg una vez al día
Día 8	6 mg una vez al día
Día 9	7 mg una vez al día
Día 10	8 mg una vez al día
Día 11	9 mg una vez al día
Día 12, Día 13 y Día 14	10 mg una vez al día

Si se interrumpe el ajuste de la dosis, deben seguirse las instrucciones para omisión de la misma (ver “Posología y administración, Omisión de dosis”).

Dosis de mantenimiento

Una vez completado el ajuste de la dosis, la dosis de mantenimiento recomendada de EVIVORY® es un comprimido de 20 mg por vía oral una vez al día.

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Reinicio de la terapia de mantenimiento luego de la interrupción del tratamiento

Debe evitarse la interrupción durante el tratamiento, especialmente durante el ajuste ascendente de la dosis, sin embargo:

- Si se omiten menos de 4 dosis consecutivas, reanudar el tratamiento con la primera dosis omitida.
- Si se omiten 4 o más dosis consecutivas, reiniciar el tratamiento con el Día 1 (2 mg) del régimen de ajuste ascendente.

Si se interrumpe la terapia con ponesimod durante 4 días consecutivos o más, los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción AV pueden reaparecer al reintroducir el mismo y deben aplicarse las mismas precauciones que para la primera dosis. Durante el inicio o el mantenimiento del tratamiento, si es necesario reiniciar el tratamiento con el Día 1 del régimen de ajuste, debe completarse el monitoreo de la primera dosis en los pacientes para los que se recomienda (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio, Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes”).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos de 18 años o menos. EVIVORY® no está indicado para su uso en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

Los estudios clínicos de ponesimod no incluyeron pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes, por lo que EVIVORY® debe utilizarse con precaución en esta población.

Insuficiencia renal

Basado en los estudios de farmacología clínica, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a grave (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética, Poblaciones y condiciones especiales, Insuficiencia renal”).

Insuficiencia hepática

EVIVORY® está contraindicado en sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada o grave (clase Child-Pugh B y C, respectivamente), ya que el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor (ver “Contraindicaciones”). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A) (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética, Poblaciones y condiciones especiales, Insuficiencia hepática”).

Basado en los estudios de farmacología clínica realizados en sujetos adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, el AUC_{0-∞} de ponesimod aumentó 1,3; 2,0 y 3,1 veces respectivamente, en comparación con los sujetos sanos (“Propiedades farmacológicas, Farmacocinética, Poblaciones y condiciones especiales, Insuficiencia hepática”).

Efectos cardíacos

El inicio del tratamiento con EVIVORY® provoca una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y retrasos en la conducción auriculoventricular. Los prescriptores deben:

- Obtener un electrocardiograma (ECG) en todos los pacientes para determinar si existen

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

anomalías de la conducción preexistentes (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovascular - Evaluaciones antes de iniciar la administración de EVIVORY® para guiar el tratamiento del paciente”).

- Determinar si los pacientes están tomando medicamentos concomitantes que reducen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovascular - Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular” y “Interacciones farmacológicas”).
- En el caso de pacientes con bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca (FC) <55 lpm), bloqueo auriculoventricular (bloqueo AV) de primer o segundo grado [Mobitz tipo I], o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, prepararse para administrar la primera dosis de EVIVORY® en un entorno clínico en el que pueda monitorearse la presencia de signos y síntomas de bradicardia, con mediciones horarias del pulso y la presión arterial durante al menos 4 horas, y en el que pueda manejarse la bradicardia sintomática (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio, Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes”).
- En el caso de pacientes con ciertas otras afecciones cardíacas preexistentes, solicitar la evaluación de un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento, para evaluar su adecuación y determinar la estrategia más adecuada para el monitoreo de los efectos cardíacos (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio, Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes”).

Administración

EVIVORY® debe administrarse por vía oral una vez al día. El comprimido debe tragarse entero. EVIVORY® puede tomarse con o sin alimentos.

Omisión de dosis

Ver “Dosis recomendada” y ajuste de la dosis”, en caso de omisión o interrupción de las dosis durante el tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

EVIVORY® está contraindicado en:

- Pacientes hipersensibles a este medicamento o a cualquier componente de la formulación, incluido cualquiera de los excipientes, o componente del envase. Para una lista completa, ver “Composición”.
- Pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas, incluyendo a los que están inmunocomprometidos debido a un tratamiento (por ejemplo, terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, irradiación linfóide total, o trasplante de médula ósea) o enfermedad (por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia).
- Pacientes con infecciones activas graves, incluyendo infecciones bacterianas, fúngicas o virales activas (por ejemplo, hepatitis, tuberculosis), hasta la resolución de la infección.
- Pacientes con neoplasias malignas activas conocidas, excepto carcinoma basocelular localizado de la piel.

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

- Pacientes que en los últimos 6 meses han sufrido infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III o IV (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares, Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular”).
- Pacientes con presencia de bloqueo AV de segundo grado tipo II de Mobitz o bloqueo AV de grado mayor, síndrome del seno enfermo, o bloqueo cardíaco sinoauricular a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares”).
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase Child-Pugh B y C) (ver “Advertencias y precauciones, Hepáticas/biliares/pancreáticas”).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos (ver “Advertencias y precauciones, Poblaciones especiales”, “Advertencias y precauciones, Mujeres embarazadas”, “Advertencias y precauciones, Lactancia”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cardiovasculares

Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio del tratamiento con EVIVORY® da lugar a una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y a retrasos en la conducción auriculoventricular (AV), debe utilizarse un esquema de ajuste de dosis ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de EVIVORY® 20 mg (ver “Posología y administración, Dosis recomendada y ajuste de la dosis” y “Propiedades farmacológicas, Farmacodinamia, Frecuencia y ritmo cardíacos”).

EVIVORY® no se ha estudiado en pacientes que tenían:

- Infarto de miocardio, angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio o cardiopatía isquémica inestable en los últimos 6 meses (ver “Contraindicaciones”)
- Insuficiencia cardíaca (clase III-IV de la Asociación Cardiológica de New York) o presencia de cualquier enfermedad cardíaca grave (ver “Contraindicaciones”)
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco (incluido bloqueo completo de rama izquierda, paro sinusal, bloqueo cardíaco sinoauricular, bradicardia sintomática, aleteo auricular o fibrilación auricular, arritmias ventriculares, paro cardíaco), ya sea en los antecedentes u observados en la selección
- Arritmias cardíacas que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o III
- Bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de mayor grado observados en la selección (ver “Contraindicaciones”)
- Intervalo QTcF superior a 470 EM (mujeres) y superior a 450 EM (hombres) observado en la selección
- FC en reposo < 50 lpm

Reducción de la frecuencia cardíaca

Después de la primera dosis de EVIVORY®, la disminución de la frecuencia cardíaca (FC) suele comenzar en una hora y alcanza su nadir en 2-4 horas. La frecuencia cardíaca se recupera

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

usualmente a los niveles iniciales 4-5 horas después de la administración de la primera dosis. La disminución media de la frecuencia cardíaca en el primer día de administración fue de 6 lpm. Al aumentar la dosis después del primer día, la disminución de la frecuencia cardíaca es menos pronunciada.

En el estudio OPTIMUM, se produjo bradicardia al inicio del tratamiento (bradicardia sinusal en el ECG (FC inferior a 50 lpm)) en el 5,8% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 1,6% de los pacientes que recibieron teriflunomida. Los pacientes que experimentaron bradicardia fueron generalmente asintomáticos. La bradicardia se resolvió en todos los pacientes sin intervención y no requirió la interrupción del tratamiento con EVIVORY®. En el día 1, 3 pacientes tratados con EVIVORY® tenían una FC asintomática después de la dosis inferior o igual a 40 lpm; los tres pacientes tenían FC iniciales inferiores a 55 lpm (ver 8 REACCIONES ADVERSAS, Bradiarritmia; “Interacciones farmacológicas”; y “Propiedades farmacológicas, Frecuencia y ritmo cardíacos).

Retrasos en la conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con EVIVORY® se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen un patrón temporal similar al de la disminución observada de la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. En el estudio OPTIMUM, los retrasos de la conducción AV se manifestaron como un bloqueo AV de primer grado (intervalo PR prolongado en el ECG), que se produjo en el 3,4% de los pacientes tratados con EVIVORY® y en el 1,2% de los pacientes que recibieron teriflunomida. En el estudio OPTIMUM no se observaron bloqueos AV de segundo grado, Mobitz tipo I (Wenckebach). Las anomalías de la conducción fueron usualmente transitorias, asintomáticas, se resolvieron en 24 horas y sin intervención, y no requirieron la interrupción del tratamiento con EVIVORY®.

Prolongación del intervalo QTc

En un estudio exhaustivo del intervalo QT, dosis supraterapéuticas de comprimidos de 40 y 100 mg en sujetos sanos mostraron que ponesimod se asociaba a una prolongación del intervalo QTc (ver “Propiedades farmacológicas, Efecto sobre el intervalo QT/QTc y Electrofisiología cardíaca”).

Si se considera el tratamiento con EVIVORY® en pacientes con prolongación significativa del intervalo QT preexistente, debe solicitarse el asesoramiento de un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar la estrategia de monitoreo más adecuada.

Algunos medicamentos que provocan una prolongación del intervalo QTc han dado lugar a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluida la Torsade de Pointes. Debe tenerse precaución si se administra EVIVORY® a pacientes con factores de riesgo de Torsade de Pointes, que incluyen los siguientes: sexo femenino; edad ≥ 65 años; prolongación basal del intervalo QT/QTc; síndromes congénitos de QT largo; enfermedad cardíaca (por ejemplo, isquemia o infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, enfermedad del sistema de conducción); antecedentes de arritmias; alteraciones electrolíticas (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia) y bradicardia. La hipopotasemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia deben corregirse antes de la administración de EVIVORY®. Debe tenerse especial cuidado al administrar el tratamiento con EVIVORY® a pacientes que se sospecha que tienen un mayor riesgo de experimentar Torsade de Pointes durante el tratamiento con un medicamento que prolonga el intervalo QTc.

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

EVIVORY® no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieran tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, disopiramida, procainamida) o de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). Los medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III se han asociado a casos de Torsade de Pointes en pacientes con bradicardia. EVIVORY® no debe utilizarse de forma concomitante con estos medicamentos durante el inicio del tratamiento (ver “Interacciones farmacológicas”).

EVIVORY® no ha sido estudiado en pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Dado que se espera que el riesgo de prolongación del intervalo QTc sea mayor en pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros medicamentos que lo provocan, debe evitarse el uso de EVIVORY® con dichos medicamentos. Si se considera el tratamiento con EVIVORY®, estos pacientes deben ser evaluados por un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para valorar su adecuación y determinar el monitoreo más adecuado, que puede incluir un monitoreo nocturno (ver “Interacciones farmacológicas”).

Si se considera el tratamiento con EVIVORY®, debe solicitarse el asesoramiento de un cardiólogo:

- En pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTc mayor a 500 EMeg).
- En pacientes con aleteo/fibrilación auricular o arritmias tratados con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III (ver “Interacciones farmacológicas”, Medicamentos antiarrítmicos, Medicamentos que prolongan el intervalo QT, Medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca”).
- En pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia cardíaca descompensada ocurrida más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular (TIA, accidente cerebrovascular ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento) e hipertensión no controlada (ver “Contraindicaciones”).

EVIVORY® no debe utilizarse en:

- Pacientes que han sufrido en los últimos 6 meses infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (TIA), insuficiencia cardíaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III o IV (ver “Contraindicaciones”).
- Pacientes con presencia de bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de grado superior, síndrome del seno enfermo o bloqueo cardíaco sinoauricular, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento (ver “Contraindicaciones”).

Aumento de la presión arterial

En el estudio OPTIMUM, los pacientes tratados con EVIVORY® tuvieron un aumento promedio de 2,9 mmHg en la presión arterial sistólica y de 2,8 mmHg en la presión arterial diastólica en comparación con 2,8 mmHg y 3,1 mmHg en pacientes que recibieron teriflunomida, respectivamente. El aumento de la presión arterial con EVIVORY® se detectó por primera vez después de aproximadamente 1 mes de iniciado el tratamiento y persistió con el tratamiento continuado. Los valores de la presión arterial luego de la interrupción del tratamiento con EVIVORY® indican su reversibilidad. Se notificó hipertensión como reacción adversa en el 10% de los pacientes tratados con EVIVORY® y en el 9,0% de los pacientes que recibieron teriflunomida. Un paciente experimentó una crisis hipertensiva, pero presentaba evidencia de cardiopatía hipertensiva de larga data. La presión arterial debe ser controlada durante el tratamiento con EVIVORY® y tratada adecuadamente.

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Dependencia/tolerancia

No se han realizado estudios sobre la responsabilidad por abuso de EVIVORY®.

Conducción y manejo de maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos de EVIVORY® en la capacidad para conducir o utilizar maquinarias.

Hepáticas/biliares/pancreáticas

Lesión hepática

Pueden producirse elevaciones de las transaminasas (AST/ALT) en pacientes tratados con EVIVORY®. Deben revisarse los niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de transaminasas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY® (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio”).

Durante el tratamiento con EVIVORY®, los niveles de transaminasas hepáticas (ALT/AST) y de bilirrubina deben evaluarse dentro de los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento, y luego periódicamente o según se indique clínicamente. El tratamiento con EVIVORY® debe interrumpirse con aumentos repetidos clínicamente significativos de estos parámetros y solo debe reiniciarse una vez que los niveles se hayan normalizado. Deben reevaluarse los beneficios y riesgos del tratamiento antes de reiniciarlo. Cuando se reinicie el tratamiento, considerar todas las evaluaciones y el monitoreo relevantes para su inicio (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio, Recomendaciones para el inicio del tratamiento”).

En el estudio OPTIMUM, la ALT aumentó a tres y cinco veces el límite superior de la normalidad (ULN) en el 17,3% y el 4,6% de los pacientes tratados con EVIVORY®, respectivamente, en comparación con el 8,3% y el 2,5% de los pacientes que recibieron teriflunomida, respectivamente. La ALT aumentó ocho veces el ULN en el 0,7% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 2,1 % de los pacientes que recibieron teriflunomida. La mayoría de las elevaciones se produjeron entre 6 y 12 meses después del inicio del tratamiento. La mayoría de los casos de aumentos de ALT ≥ 3 x ULN se resolvieron al continuar el tratamiento con EVIVORY®, y los casos restantes se resolvieron al suspender el tratamiento. En los ensayos clínicos, EVIVORY® se suspendió si la elevación superaba un aumento de 3 veces y el paciente mostraba síntomas relacionados con disfunción hepática.

Los pacientes que desarrollen síntomas sugestivos de disfunción hepática, como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, erupción con eosinofilia, o ictericia y/u orina oscura durante el tratamiento, deben ser monitoreados para detectar hepatotoxicidad. EVIVORY® debe interrumpirse si se confirma una lesión hepática significativa.

Los pacientes con esclerosis múltiple con enfermedad hepática concomitante significativa fueron excluidos de los ensayos clínicos con EVIVORY®. Si bien no hay datos que establezcan que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan un mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de función hepática al recibir EVIVORY®, debe tenerse precaución al utilizarlo en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa. (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética, Poblaciones y condiciones especiales,

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Insuficiencia hepática”)

Inmunitarias

Riesgo de infecciones

EVIVORY® provoca una reducción dependiente de la dosis en el recuento de linfocitos periféricos de hasta el 30-40% de los valores iniciales debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides.

Por lo tanto, EVIVORY® puede aumentar el riesgo de infecciones. No se han notificado casos de infecciones mortales en pacientes tratados con EVIVORY® en el programa de desarrollo, sin embargo, se han notificado infecciones que ponen en peligro la vida y raras mortales en asociación con otros moduladores de los receptores de S1P.

En el estudio de fase 3 OPTIMUM, la tasa global de infecciones fue comparable entre los pacientes tratados con EVIVORY® y los que recibieron teriflunomida (54,2% vs. 52,1% respectivamente). La nasofaringitis y las infecciones virales fueron más frecuentes en los pacientes tratados con EVIVORY®. (ver 8.2 Reacciones adversas en ensayos clínicos).

Se produjeron infecciones serias o graves en el 1,6 % de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 0,9% de los pacientes que recibieron teriflunomida.

Antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®, deben revisarse los resultados de un hemograma completo reciente con recuento diferencial (es decir, dentro de los 6 meses o después de la interrupción de la terapia anterior) (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio”). Además, durante el tratamiento con EVIVORY®, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

Evaluaciones periódicas del hemograma completo. Los recuentos absolutos de linfocitos $<0,2 \times 10^9/L$, si se confirman, deben conducir a la interrupción del tratamiento con EVIVORY® hasta que el nivel alcance $>0,8 \times 10^9/L$. Puede considerarse entonces el reinicio de la administración de EVIVORY®.

- Si un paciente desarrolla una infección seria debe considerarse la suspensión del tratamiento con EVIVORY® hasta la resolución de la misma. Los pacientes que reciben EVIVORY® deben ser instruidos para que informen rápidamente a su médico sobre los síntomas de infecciones para facilitar estrategias diagnósticas y terapéuticas tempranas y efectivas.

Se debe retrasar el inicio del tratamiento con EVIVORY® en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. En el programa de desarrollo, los efectos farmacodinámicos, como la disminución de los efectos en el recuento de linfocitos periféricos, se normalizaron dentro de 1 semana después de la interrupción de EVIVORY®. En el estudio OPTIMUM, los recuentos de linfocitos periféricos se normalizaron en un plazo de 2 semanas luego de la interrupción de EVIVORY®, que fue el primer punto de tiempo evaluado. Debe continuarse la vigilancia de los signos y síntomas de infección durante 1 o 2 semanas después de la interrupción de EVIVORY® (ver “Advertencias y precauciones, Inmunitarias, Reversibilidad de los efectos sobre el sistema inmunitario luego de la interrupción de EVIVORY®”).

Infecciones virales por herpes

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos que puedan sugerir infecciones herpéticas serias. Se han notificado casos de infección viral por herpes en el programa de desarrollo de EVIVORY®.

En el estudio OPTIMUM, la proporción de pacientes con infecciones por herpes fue del 4,8% tanto para los pacientes tratados con EVIVORY® como para los que recibieron teriflunomida. Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un médico o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) deben someterse a una prueba de anticuerpos antiVVZ antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY® (ver “Advertencias y precauciones, Inmunitarias, Vacunas”).

Infecciones criptocócicas

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortales e infecciones criptocócicas diseminadas con otros moduladores de los receptores de S1P. No se han notificado casos de MC en pacientes tratados con EVIVORY® en el programa de desarrollo. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una rápida evaluación diagnóstica y tratamiento. El tratamiento con EVIVORY® debe suspenderse hasta que se haya excluido una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que normalmente solo se da en pacientes inmunocomprometidos y que suele provocar la muerte o una discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan a lo largo de días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, alteraciones de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

No se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con EVIVORY® en el programa de desarrollo; sin embargo, se ha notificado LMP en pacientes tratados con un modulador de los receptores de S1P y otras terapias de esclerosis múltiple (EM) y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o a los hallazgos de la resonancia magnética (RM) que puedan sugerir una LMP. Los hallazgos de la RM pueden ser evidentes antes de los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de LMP, se debe suspender el tratamiento con EVIVORY® hasta que se la haya excluido. Si se confirma la LMP, se debe suspender el tratamiento con EVIVORY®.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras

Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de que se produzcan efectos aditivos sobre el sistema inmunitario (ver “Interacciones farmacológicas”, Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras”).

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un médico o sin documentación de

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VZV) deben someterse a una prueba de anticuerpos contra este antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®. Se recomienda un ciclo completo de vacunación para los pacientes con anticuerpos negativos con la vacuna contra la varicela antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®. Retrasar el tratamiento con EVIVORY® durante 4 semanas después de la vacunación para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que reciben EVIVORY®. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con EVIVORY®. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas mientras los pacientes estén recibiendo EVIVORY®. Si se requiere el uso de inmunización con vacunas vivas atenuadas, el tratamiento con EVIVORY® debe interrumpirse desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación planificada (ver “Interacciones farmacológicas, Vacunas”).

Se han notificado infecciones por el virus del papiloma humano (HPV), que incluían papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el HPV, bajo tratamiento con otro modulador de los receptores de S1P en la experiencia posterior a la comercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de EVIVORY®, debe considerarse la vacunación contra el HPV antes de iniciar el tratamiento con este teniendo en cuenta las recomendaciones de vacunación (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio”).

Efectos inmunosupresores aditivos no deseados de un tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, debe tenerse en cuenta la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos aditivos no deseados en el sistema inmunitario y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad, al iniciar la administración de EVIVORY®.

Reversibilidad de los efectos sobre el sistema inmunitario luego de la interrupción de EVIVORY®

Después de interrumpir el tratamiento con EVIVORY®, ponesimod permanece en la sangre por hasta 1 semana. Los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos indican que los recuentos de linfocitos volvieron al rango normal en >90% de los sujetos sanos en el plazo de 1 semana luego de la interrupción del tratamiento (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacodinamia, Sistema inmunitario”).

En el programa de desarrollo de ponesimod, los efectos farmacodinámicos, como la disminución de los recuentos de linfocitos periféricos, se normalizaron en el plazo de una semana luego de la última dosis.

El uso de inmunosupresores puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunitario, por lo que se debe tener precaución hasta 1 semana después de la última dosis de EVIVORY®.

Exacerbación grave de la enfermedad después de la interrupción de EVIVORY®

En raras ocasiones se ha notificado una exacerbación grave de la enfermedad, incluido el rebote de la misma, luego de la interrupción de un modulador de los receptores de S1P. Debe considerarse la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con EVIVORY®. Debe observarse a los pacientes para detectar un aumento grave

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

de la discapacidad luego de la interrupción de EVIVORY® y debe instituirse el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Monitoreo y pruebas de laboratorio

Evaluaciones antes de iniciar la administración de EVIVORY® para guiar el tratamiento del paciente

Hemograma completo

Revisar los resultados de un hemograma completo (CBC) con recuento diferencial de leucocitos (WBC) obtenido en los últimos 6 meses (ver “Advertencias y precauciones, Inmunitarias, Riesgo de infecciones”).

Pruebas de la función hepática

EVIVORY® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clases Child-Pugh B y C). Revisar los resultados de los niveles de transaminasas (ALT/AST) y bilirrubina obtenidos en los últimos 6 meses (ver “Advertencias y precauciones, Lesión hepática/biliar/pancreática”).

Prueba de embarazo

EVIVORY® está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos. Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, debe disponerse de un resultado negativo en la prueba de embarazo (ver “Poblaciones especiales, Mujeres embarazadas”).

Evaluación oftalmológica

EVIVORY® aumenta el riesgo de edema macular. Obtener una evaluación del fondo de ojo, incluida la mácula (ver “Advertencias y precauciones, Edema macular”).

Evaluación cardíaca

EVIVORY® está contraindicado en pacientes con presencia de bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de grado superior, síndrome del seno enfermo o bloqueo cardíaco sinoauricular, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento. Obtener un electrocardiograma (ECG) para determinar si existen anomalías de conducción preexistentes. En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se recomienda el asesoramiento de un cardiólogo y el monitoreo de la primera dosis (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares, Bradirritmia y retrasos de la conducción auriculoventricular”).

Determinar si los pacientes están recibiendo medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (AV) (ver “Interacciones farmacológicas, Medicamentos antiarrítmicos, Medicamentos que prolongan el intervalo QT, Medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca y Betabloqueantes”).

Medicamentos actuales o anteriores

EVIVORY® está contraindicado en pacientes con mayor riesgo de infecciones oportunistas, incluidos aquellos que están inmunocomprometidos debido a tratamientos, por ejemplo, antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores. Si existen antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considerar los posibles efectos inmunosupresores no deseados antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY® (ver “Advertencias y precauciones, Inmunitarias, Riesgo de infecciones”; “Interacciones farmacológicas, Terapias antineoplásicas,

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

inmunosupresoras o inmunomoduladoras”).

Vacunas

Realizar a los pacientes una prueba de anticuerpos contra el virus de la varicela zoster (VZV) antes de iniciar la administración de EVIVORY®; se recomienda un ciclo completo de vacunación contra el VZV para los pacientes con anticuerpos negativos antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY® (ver “Advertencias y precauciones, Inmunitarias, Riesgo de infecciones”).

Infección activa

Retrasar el inicio de la administración de EVIVORY® en pacientes con infección activa grave hasta que se resuelva (ver “Contraindicaciones”).

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

- Obtener un ECG en todos los pacientes para determinar si existen anomalías de conducción preexistentes.
- En todos los pacientes, se recomienda una titulación de la dosis al iniciar el tratamiento con EVIVORY® para mitigar los efectos cardíacos (ver “Posología y administración, Dosis recomendada y ajuste de la dosis”).
- En pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I], o con antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca con inicio más de 6 meses antes del comienzo del tratamiento, se recomienda la realización de pruebas de ECG y el monitoreo de la primera dosis (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio, Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes”).

EVIVORY® no está recomendado en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular (TIA, accidente cerebrovascular ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento), hipertensión no controlada o apnea del sueño no tratada, ya que la bradicardia significativa puede ser mal tolerada en estos pacientes. Si se considera el tratamiento, debe solicitarse el asesoramiento de un cardiólogo antes de iniciarlo para determinar la estrategia de monitoreo más adecuada.

- El uso de EVIVORY® en pacientes con antecedentes de síncope recurrentes o bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de beneficios y riesgos. Si se considera el tratamiento, debe solicitarse el asesoramiento de un cardiólogo antes de iniciarlo para determinar el monitoreo más adecuado.
- La experiencia con EVIVORY® es limitada en pacientes que reciben terapia simultánea con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca (por ejemplo, betabloqueantes, bloqueantes de canales de calcio no dihidropiridínicos - diltiazem y verapamilo, y otros medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca como la digoxina). El uso concomitante de estos medicamentos durante el inicio del tratamiento con EVIVORY® puede asociarse a bradicardia grave y bloqueo cardíaco. Debido al potencial efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con EVIVORY® generalmente no debe iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente con estas sustancias. Si se considera el tratamiento, debe solicitarse el asesoramiento de un cardiólogo antes de iniciarlo para evaluar su adecuación y determinar el monitoreo más adecuado:
 - Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando se añade EVIVORY®

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

al tratamiento con betabloqueantes (ver “Interacciones farmacológicas”, Interacciones farmacodinámicas”). Para los pacientes que reciben una dosis estable de un betabloqueante, debe considerarse la frecuencia cardíaca en reposo antes de introducir el tratamiento con EVIVORY®. Si la frecuencia cardíaca en reposo es >55 lpm bajo tratamiento crónico con betabloqueantes, puede introducirse el tratamiento con EVIVORY®. Si la frecuencia cardíaca en reposo es ≤55 lpm, no se recomienda iniciar el tratamiento con EVIVORY®. Dependiendo del riesgo-beneficio, puede interrumpirse el betabloqueante hasta que la frecuencia cardíaca inicial sea >55 lpm. Puede entonces iniciarse el tratamiento con EVIVORY® y el tratamiento con un betabloqueante puede reiniciarse después de que EVIVORY® se haya ajustado a la dosis de mantenimiento deseada (ver “Interacciones farmacológicas, Betabloqueantes”). Si se considera el tratamiento con EVIVORY® en pacientes que están bajo tratamiento crónico con betabloqueantes, debe monitoreárselos durante el inicio del tratamiento de acuerdo con procedimientos similares a los recomendados más adelante para pacientes con afecciones cardíacas preexistentes (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio, Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes”).

- En el caso de los pacientes que reciben otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca, el tratamiento con EVIVORY® generalmente no debe iniciarse sin consultar con un cardiólogo debido al potencial efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio, Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes”; “Interacciones farmacológicas, Medicamentos antiarrítmicos, Medicamentos que prolongan el intervalo QT, Medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca”).

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

Dado que el inicio del tratamiento con EVIVORY® produce una disminución de la frecuencia cardíaca (FC), se recomienda un monitoreo de 4 horas de la primera dosis en pacientes con:

- Bradicardia sinusal [FC inferior a 55 latidos por minuto (lpm)],
- Bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I], o
- Antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca ocurridos más de 6 meses antes del inicio del tratamiento y en condiciones estables (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares, Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular”; “Propiedades farmacológicas, Farmacodinamia”).

Monitoreo de 4 horas de la primera dosis

Administrar la primera dosis de EVIVORY® en un entorno en el que se disponga de recursos para tratar adecuadamente la bradicardia sintomática. Monitorear a los pacientes durante 4 horas después de la primera dosis para detectar signos y síntomas de bradicardia con un mínimo de mediciones de pulso y presión arterial cada hora. Obtener un ECG en estos pacientes al final del período de observación de 4 horas.

Monitoreo adicional después del monitoreo de 4 horas

Si está presente alguna de las siguientes anomalías **después de 4 horas** (incluso en ausencia de síntomas), continuar el monitoreo hasta que la anomalía se resuelva:

- La frecuencia cardíaca es inferior a 45 lpm
- La frecuencia cardíaca está en el valor más bajo después de la dosis, lo que sugiere que

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

- el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón puede no haberse producido
- El ECG muestra un bloqueo AV de segundo grado o superior de nueva aparición

Si después de la dosis se produce bradicardia sintomática, bradiarritmia o síntomas relacionados con la conducción, o si el ECG a las 4 horas después de la dosis muestra un nuevo bloqueo AV de segundo grado o superior o un intervalo QTc mayor o igual a 500 EMeg, iniciar el tratamiento adecuado, comenzar el monitoreo continuo del ECG y continuar el monitoreo hasta que los síntomas se hayan resuelto si no se requiere tratamiento farmacológico. Si se requiere tratamiento farmacológico, continuar el monitoreo durante la noche y repetir el monitoreo de 4 horas después de la segunda dosis.

Debe solicitarse el asesoramiento de un cardiólogo para determinar la estrategia de monitoreo más adecuada (que puede incluir un monitoreo nocturno) durante el inicio del tratamiento, si se considera el tratamiento con EVIVORY® en pacientes:

- Con algunas afecciones cardíacas y cerebrovasculares preexistentes (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares, Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular”).
- Con un intervalo QTc prolongado antes de la administración o durante la observación de 4 horas, o con riesgo adicional de prolongación del intervalo QT, o en terapia concurrente con medicamentos prolongadores del intervalo QT con riesgo conocido de Torsades de Pointes (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares, Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular”; “Interacciones farmacológicas, Medicamentos antiarrítmicos, Medicamentos que prolongan el intervalo QT, Medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca”).
- Recibir terapia simultánea con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción AV (ver “Interacciones farmacológicas, Medicamentos antiarrítmicos, Medicamentos que prolongan el intervalo QT, Medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca, Betabloqueantes”).

Neoplasias

Se notificó un caso de melanoma maligno y dos casos de carcinoma de células basales en pacientes tratados con EVIVORY®. Se ha notificado un mayor riesgo de neoplasias malignas cutáneas en asociación con otro modulador de los receptores de S1P. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos al posible desarrollo de neoplasias malignas cutáneas. Los pacientes deben ser informados de que no deben exponerse a la luz solar sin protección y deben evitar la fototerapia concomitante con radiación UV-B o fotoquimioterapia PUVA.

Neurológicas

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes que reciben un modulador de los receptores de esfingosina 1 (S1P). No se han notificado tales eventos en pacientes tratados con EVIVORY® en el programa de desarrollo. Sin embargo, si un paciente tratado con EVIVORY® desarrolla cualquier síntoma/signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficits cognitivos, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales o cualquier otro síntoma/signo neurológico cortical), cualquier síntoma/signo que sugiera aumento de la presión intracraneal o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar rápidamente un examen físico y neurológico

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

completo y debe considerar la realización de una RM. Los síntomas del PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o una hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede provocar secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha de PRES, debe suspenderse la administración de EVIVORY®.

Convulsiones

Debe tenerse precaución al administrar EVIVORY® a pacientes con trastornos convulsivos preexistentes. En el ensayo clínico de fase 3, se notificaron convulsiones en el 1,4% de los pacientes tratados con EVIVORY®, en comparación con el 0,2% de los pacientes que recibieron teriflunomida. No se sabe si estos eventos estaban relacionados con los efectos de la esclerosis múltiple solamente, con EVIVORY® o con una combinación de ambos.

Oftalmológicas

Edema macular

EVIVORY® aumenta el riesgo de edema macular. Se recomienda una evaluación oftalmológica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y de nuevo en cualquier momento si el paciente informa de cualquier cambio en la visión mientras están en tratamiento con EVIVORY® (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio, Evaluaciones antes de iniciar la administración de EVIVORY® para guiar el tratamiento del paciente”).

En la experiencia de ensayos clínicos en pacientes con todas las dosis de ponesimod, la tasa de edema macular fue del 0,7%. La mayoría de los casos se produjeron en los primeros 6 meses de terapia.

En el estudio OPTIMUM, se notificó edema macular en el 1,1% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron teriflunomida.

No se ha evaluado la continuación de la terapia con EVIVORY® en pacientes con edema macular. La decisión de suspender EVIVORY® debe tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos para cada paciente.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de enfermedades de la retina, uveítis y pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con moduladores de los receptores de S1P. Por lo tanto, estos pacientes deben someterse a exámenes regulares de seguimiento del fondo de ojo, incluida la mácula, durante el tratamiento con EVIVORY®.

Psiquiátricas

Depresión y suicidio

Se sabe que en los pacientes con EM se producen depresión e ideación suicida con mayor frecuencia. No se ha establecido una relación entre la aparición de depresión y/o ideación suicida y el uso de EVIVORY®. Sin embargo, debe aconsejarse a los pacientes tratados con EVIVORY® que informen inmediatamente de cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida a sus médicos prescriptores.

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Salud reproductiva: Potencial en mujeres y hombres

Riesgo fetal

Basado en estudios en animales, EVIVORY® puede causar daño fetal. Debido a que la eliminación de EVIVORY® del organismo tarda aproximadamente 1 semana, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos para evitar el embarazo durante el tratamiento con EVIVORY® y por 1 semana después de haberlo suspendido. (ver “Contraindicaciones”, “Advertencias y precauciones, 7.1 Poblaciones especiales, 7.1.1 Mujeres embarazadas, 7.1.2 Lactancia”).

Fertilidad

Mujeres

EVIVORY® está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos (ver “Contraindicaciones”).

Antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY® en mujeres en edad fértil, debe disponerse de un resultado negativo en la prueba de embarazo, y debe asesorarse a las mujeres sobre la posibilidad de riesgo serio para el feto y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante dicho tratamiento (ver “Advertencias y precauciones, Mujeres embarazadas”, “Advertencias y precauciones, Lactancia”).

Dado que se tarda aproximadamente 1 semana en eliminar el compuesto del organismo luego de la interrupción del tratamiento, el riesgo potencial para el feto puede persistir y las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante este periodo (ver “Advertencias y precauciones, Salud reproductiva, Riesgo fetal”).

Hombres

Los estudios en animales sugieren que EVIVORY® no afecta a la fertilidad masculina (ver “Toxicología preclínica”).

Respiratorias

En el estudio OPTIMUM, la reducción desde el inicio del estudio en el porcentaje predicho del Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (FEV1) a los 2 años fue del 8,3% en los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 4,4% en los pacientes que recibieron teriflunomida. El efecto de ponesimod sobre la Capacidad Vital Forzada (CVF) fue menos pronunciado en comparación con su efecto sobre el FEV1. La reducción desde el inicio del estudio de la media del porcentaje predicho de la CVF en la semana 108 fue del 2,8% en el grupo de EVIVORY® en comparación con el 2,9 % en el grupo de teriflunomida. Los cambios en el FEV1 y la CVF parecen ser parcialmente reversibles luego de la interrupción del tratamiento, pero no hay información suficiente para determinar una reversibilidad completa.

En el estudio OPTIMUM, 7 (1,2%) pacientes interrumpieron EVIVORY® debido a efectos adversos pulmonares (disnea). Ningún paciente interrumpió la teriflunomida por efectos adversos pulmonares. La incidencia global de eventos adversos pulmonares fue escasa y similar en ambos grupos, excepto la disnea, que fue la principal causa de interrupción del tratamiento en el grupo de EVIVORY®. Se notificó disnea en el 5,3% (n=30) de los pacientes tratados con EVIVORY® vs. el 1,2% (n=7) de los pacientes del grupo de teriflunomida.

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

EVIVORY® ha sido examinado en pacientes con esclerosis múltiple con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve a moderada. Los cambios en el FEV1 fueron similares en este subgrupo en comparación con el subgrupo de pacientes sin trastornos pulmonares de base.

EVIVORY® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias graves, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluida la apnea del sueño no tratada). Durante el tratamiento con EVIVORY® debe realizarse una evaluación espirométrica de la función respiratoria si está clínicamente indicado.

POBLACIONES ESPECIALES

Mujeres embarazadas

Basado en estudios en animales, EVIVORY® puede causar daño fetal. EVIVORY® está contraindicado durante el embarazo (ver “Contraindicaciones”). Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, debe interrumpirse inmediatamente la administración de EVIVORY®.

Basado en la experiencia en seres humanos de pacientes que recibieron otro modulador de los receptores de la esfingosina 1 (S1P), los datos posteriores a la comercialización sugieren que su uso se asocia a un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes.

No existen estudios adecuados y bien controlados de EVIVORY® en mujeres embarazadas.

Basado en datos de animales y en su mecanismo de acción, EVIVORY® puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver “Toxicología preclínica, Toxicología reproductiva”).

Los estudios de reproducción y desarrollo en ratas y conejas gestantes han demostrado la toxicidad del desarrollo inducida por ponesimod, incluida la letalidad embrionaria y un aumento de las malformaciones fetales (esqueléticas y viscerales).

El AUC₀₋₂₄ en ratas y conejos al nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) (1 mg/kg/día en ambas especies) es inferior a las exposiciones sistémicas humanas a la dosis recomendada en seres humanos (RHD) de 20 mg/día.

Los estudios clínicos con ponesimod excluyeron a las mujeres embarazadas y a las que estaban amamantando. En todos los estudios clínicos se notificaron 29 embarazos, incluidos 19 sujetos de sexo femenino tratados con ponesimod. Todos los casos de embarazo se evaluaron como no relacionados con el tratamiento del estudio y dieron lugar a la interrupción de este según lo ordenado en el protocolo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de EVIVORY® en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos del medicamento en la producción de leche.

Un estudio en ratas lactantes ha demostrado la excreción de ponesimod en la leche.

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Debe decidirse si se interrumpe la lactancia materna o si se evita la terapia con EVIVORY® teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de EVIVORY® no se han evaluado en pacientes pediátricos. EVIVORY® no está indicado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de ponesimod no incluyeron a pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes, por lo que EVIVORY® debe utilizarse con precaución en esta población.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Resumen de las interacciones farmacológicas

El perfil metabólico de ponesimod incluye múltiples vías independientes, en las que intervienen enzimas del CYP (2J2, 3A4, 3A5, 4F3A y 4F12), y enzimas no del CYP, para formar dos metabolitos circulantes principales, M12 y M13. EVIVORY® también sufre una glucuronidación directa (principalmente a través de UGT1A1 y UGT2B7, pero también en menor medida a través de UGT1A3, UGT1A4 y UGT2B4), además de otras vías metabólicas directas menores.

Interacciones entre medicamentos

Efecto de otros medicamentos sobre ponesimod

Es poco probable que los medicamentos que son inhibidores de las enzimas principales del CYP o UGT afecten a la farmacocinética de ponesimod.

Las evaluaciones *in vitro* y los datos clínicos limitados indican que la coadministración de ponesimod con inductores potentes de CYP3A4 y UGT1A1 puede disminuir la exposición sistémica al mismo. No está claro si esta disminución de la exposición sistémica de ponesimod se consideraría de relevancia clínica. No se recomienda el uso concomitante de EVIVORY® con inductores potentes de CYP3A4 y UGT1A1.

Ponesimod no es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (OATP1B1 y OATP1B3).

El M13 es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 y BCRP. Sin embargo, no se espera ninguna interacción con los inhibidores de estos transportadores.

Efecto de ponesimod sobre otros medicamentos

Basado en datos *in vitro*, ponesimod puede actuar como inhibidor del transportador de eflujo

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

BCRP a nivel intestinal. Esta interacción no se ha investigado en ensayos clínicos. Debe tenerse precaución en la coadministración de ponesimod y medicamentos que son transportados por la BCRP.

No se espera que Ponesimod y su metabolito M13 inhiban la P-gp, OATP1B1 y OATP1B3, los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3), los transportadores de cationes orgánicos 1 y 2 (OCT1 y OCT2) y los transportadores de extrusión de múltiples medicamentos y toxinas 1 y 2 (MATE1 y MATE2-K) a concentraciones clínicamente relevantes.

Las investigaciones *in vitro* indican que no se espera que ponesimod y su metabolito M13 inhiban la actividad de las enzimas del CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2 y CYP3A4) y UGT (UGT1A1 y UGT2B7) o induzcan la expresión de las enzimas del CYP a la dosis terapéutica de 20 mg una vez al día.

No se ha investigado el potencial de interacción para M12, ya que la exposición a este metabolito representa menos del 10% de la exposición total relacionada con el medicamento a la dosis terapéutica de 20 mg una vez al día.

Los medicamentos que figuran en la Tabla 6 se basan en estudios de interacción farmacológica.

Tabla 6: Interacciones entre medicamentos establecidas o potenciales

Nombre común	Fuente de evidencia	Efecto	Comentario clínico
Atenolol	CT	El atenolol no afectó a los parámetros PK de EVIVORY®. Los datos disponibles indicaron que EVIVORY® no afectó a la PK del atenolol. El tratamiento concomitante produjo una reducción más fuerte y prolongada de la frecuencia cardíaca en comparación con EVIVORY®	El uso concomitante debe realizarse con precaución (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio)
Diltiazem	CT	El diltiazem no afectó a los parámetros PK de EVIVORY®. Los datos disponibles indicaron que EVIVORY® no afectó a la PK del diltiazem. El tratamiento concomitante dio lugar a una respuesta cronotrópica negativa ligeramente menos pronunciada en comparación con EVIVORY®	El uso concomitante debe realizarse con precaución (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio)
Propranolol	CT	No hay cambios clínicamente relevantes en la PK de EVIVORY®, propranolol o 4-hidroxiopropranolol. La administración concomitante con propranolol una vez al día en el equilibrio produjo un efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca	El uso concomitante debe realizarse con precaución (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio)
Anticonceptivo oral (etinilestradiol (EE) y noretindrona (NE))	CT	EVIVORY® no tuvo ningún efecto sobre la exposición al EE; la C _{máx} y el AUC de NE disminuyeron un 13% y un 16%, respectivamente.	No se espera que el uso concomitante de EVIVORY® disminuya la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Inductores potentes de CYP3A y UGT1A1 (por ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina)	C	El AUC de EVIVORY® puede reducirse con la coadministración de agonistas potentes de PXR.	No se recomienda el uso concomitante con EVIVORY®.
Sustratos de BCRP Agentes de quimioterapia (por ejemplo, metotrexato, derivados de la camptotecina) Inhibidores de la tirosina quinasa Rosuvastatina y sulfasalazina	T	Basado en los datos <i>in vitro</i> , ponesimod tiene el potencial de inhibir la BCRP a nivel intestinal. La exposición sistémica a medicamentos que son sustratos de este transportador puede aumentar con el uso concomitante de EVIVORY®.	El uso concomitante debe realizarse con precaución.

C = Estudio de casos; CT = Ensayo clínico; T = Teórico

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras

EVIVORY® no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras. EVIVORY® está contraindicado en pacientes que están inmunocomprometidos mientras reciben estas terapias. Debe tenerse precaución al administrar EVIVORY® en las semanas siguientes a la administración de estos medicamentos (ver “Advertencias y precauciones, Inmunitarias, Riesgo de infecciones”).

Cuando se realice un cambio a partir de medicamentos con efectos inmunológicos prolongados, debe tenerse en cuenta la vida media y el modo de acción de estos para evitar efectos aditivos no deseados en el sistema inmunitario (ver “Advertencias y precauciones, Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras”).

Medicamentos antiarrítmicos y otros que prolongan el intervalo QTc

En un estudio exhaustivo del intervalo QT con dosis supraterapéuticas de 40 y 100 mg como comprimidos en sujetos sanos, EVIVORY® se asoció con una prolongación del intervalo QTc (ver “Propiedades farmacológicas, Efecto sobre el intervalo QT/QTc y electrofisiología cardíaca”). EVIVORY® no se ha estudiado en pacientes que reciben medicamentos que prolongan el intervalo QT. Los antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, procainamida, disopiramida) y los antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) pueden prolongar el intervalo QTc y se han asociado a casos de Torsade de Pointes, por lo que estos medicamentos se excluyeron del uso en ensayos clínicos de esclerosis múltiple. Dado que el inicio del tratamiento con EVIVORY® produce tanto disminución de la frecuencia cardíaca como prolongación del intervalo QTc, debe evitarse el uso de EVIVORY® con dichos medicamentos. Si se considera el tratamiento con EVIVORY®, estos pacientes deben ser evaluados por un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para valorar su adecuación y determinar el monitoreo más adecuado, que puede incluir un monitoreo nocturno (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares”).

Además de los medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III, otros medicamentos que se han asociado con prolongación del intervalo QTc y/o Torsade de Pointes, deben consultarse fuentes de información actuales para obtener listas más completas de medicamentos que

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

prolongan el intervalo QTc.

Medicamentos que reducen la frecuencia cardíaca

El inicio del tratamiento con EVIVORY® provoca una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y retrasos en la conducción auriculoventricular. En el caso de los pacientes que reciben medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca, en general no debe iniciarse el tratamiento con EVIVORY® sin consultar a un cardiólogo debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca (por ej., antiarrítmicos, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio) (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares”).

Betabloqueantes

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando se añade EVIVORY® a la terapia con betabloqueantes. Debe tenerse precaución cuando se inicia la administración de EVIVORY® en pacientes que reciben tratamiento con un betabloqueante. En el caso de pacientes que reciben una dosis estable de un betabloqueante, debe tenerse en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de introducir el tratamiento con EVIVORY®. Puede ser necesario interrumpir temporalmente el tratamiento con betabloqueantes antes de iniciar la administración de EVIVORY® (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio, Recomendaciones para el inicio del tratamiento”). Si se considera el tratamiento con EVIVORY® en pacientes que están bajo tratamiento crónico con beta-bloqueantes, debe solicitarse el asesoramiento de un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento y debe monitorearse a los pacientes durante el inicio del mismo de acuerdo con procedimientos similares a los recomendados para pacientes con afecciones cardíacas preexistentes (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio, Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes”).

En un estudio de interacción entre medicamentos, se administró el régimen de ajuste ascendente de ponesimod (ver “Posología y administración, Dosis recomendada y ajuste de la dosis”) a sujetos que recibían propranolol (80 mg) una vez al día en el equilibrio. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética de ponesimod o propranolol.

En comparación con ponesimod solo, la combinación con propranolol después de la primera dosis de ponesimod (2 mg) tuvo una disminución de 12,4 lpm (IC del 90%: -15,6 a -9,1) en la frecuencia cardíaca media horaria, y en la primera dosis de ponesimod (20 mg) después del ajuste ascendente una disminución de 7,4 lpm (IC del 90%: -10,9 a -3,9) en la frecuencia cardíaca media horaria.

Vacunas

Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran mientras se está en tratamiento con EVIVORY® y hasta 1 semana después de su interrupción.

Evitar el uso de vacunas vivas atenuadas mientras los pacientes estén recibiendo EVIVORY®. Si se requiere el uso de vacunas vivas atenuadas, el tratamiento debe pausarse desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación planificada. (ver “Advertencias y precauciones, Inmunitarias, Riesgo de infecciones”).

Interacciones entre medicamentos y alimentos

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

ponesimod, por lo que EVIVORY® puede administrarse con o sin alimentos.

Interacciones entre medicamentos y hierbas

No se ha establecido la interacción de ponesimod con hierbas.

Interacciones entre medicamentos y pruebas de laboratorio

No se han establecido las interacciones con pruebas de laboratorio.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de las reacciones adversas

Un total de 1438 pacientes con EM han recibido EVIVORY® a dosis de al menos 2 mg diarios. Estos pacientes se incluyeron en el estudio OPTIMUM, un estudio de fase 3, controlado con medicamento activo de ponesimod vs. Teriflunomida; en un estudio de fase 2 controlado con placebo y en sus estudios de extensión no controlados en pacientes con EM (ver “Ensayos clínicos”).

Reacciones adversas de los ensayos clínicos

Los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas. Por lo tanto, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento. La información sobre las reacciones adversas de los ensayos clínicos puede ser útil para identificar y aproximar las tasas de reacciones adversas a los medicamentos en el mundo real.

En el estudio OPTIMUM, el 82% de los pacientes tratados con EVIVORY® completaron 2 años de tratamiento en el estudio, el 12% permaneció en el estudio más allá del seguimiento de seguridad. La mediana de la duración del tratamiento fue de 108 semanas (25 meses) con EVIVORY® y teriflunomida. Las reacciones adversas más comunes en los pacientes tratados con EVIVORY® fueron aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), nasofaringitis e infección de las vías respiratorias superiores (Tabla 7).

Tabla 7: Efectos adversos emergentes del tratamiento en el estudio OPTIMUM de fase 3 (que se produjeron en al menos el 2 % de los pacientes tratados con EVIVORY® y se notificaron en una tasa ≥ 1 % mayor que en los pacientes tratados con teriflunomida*)

Clase de órganos y sistemas	EVIVORY® (ponesimod) N = 565 (%)	Teriflunomida N = 566 (%)
Término preferente		
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	109 (19)	95 (17)
Infección de las vías respiratorias superiores	60 (11)	59 (10)
Infección de las vías urinarias	32 (6)	29 (5)
Bronquitis	26 (5)	25 (4)
Gripe	24 (4)	23 (4)
Infección viral de las vías respiratorias	18 (3)	10 (2)
Infección de las vías respiratorias	17 (3)	16 (3)

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Faringitis	14 (2)	14 (2)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipercolesterolemia	13 (2)	3 (1)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	18 (3)	16 (3)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	28 (5)	15 (3)
Somnolencia	18 (3)	9 (2)
Hipoestesia	14 (2)	14 (2)
Trastornos del oído y del laberinto		
Vértigo	13 (2)	7 (1)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	45 (8)	44 (8)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	30 (5)	7 (1)
Tos	20 (4)	14 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor en la extremidad	20 (4)	17 (3)
Artralgia	17 (3)	16 (3)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Pirexia	12 (2)	7 (1)
Investigaciones		
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	110 (19)	53 (9)
Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST)	36 (6)	20 (4)
Aumento de la proteína C reactiva	12 (2)	7 (1)
Aumento de las enzimas hepáticas	13 (2)	8 (1)

*La tabla presenta porcentajes redondeados

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia de al menos el 5%) en los pacientes tratados con EVIVORY® en el estudio de fase 2 controlado con placebo fueron fatiga, disnea, mareos y aumento de la alanina aminotransferasa. Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron en al menos el 2% de los pacientes tratados con EVIVORY® 20 mg y en una proporción mayor que en los pacientes que recibieron placebo (pero no cumplieron los criterios de tasa de notificación de ADR para su inclusión en el estudio OPTIMUM): rinitis, fatiga, molestias en el pecho, edema periférico, hinchazón de las articulaciones, aumento del colesterol en sangre, migraña, insomnio, depresión, dispepsia, boca seca, bradicardia, dolor de espalda y sinusitis.

Además, en los ensayos de extensión no controlados se notificó la reacción adversa neumonía.

Descripción de eventos adversos seleccionados emergentes del tratamiento

Durante el estudio OPTIMUM, se observaron eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) de la frecuencia y el ritmo cardíacos (hasta la semana 108 del período de tratamiento + 15 días después del final del tratamiento) en el 5,1% de los sujetos del grupo de ponesimod 20 mg vs. el 4,2% del grupo de teriflunomida 14 mg. El riesgo relativo de TEAE de la frecuencia y el ritmo cardíacos en relación con la teriflunomida fue de 1,21 (IC del 95%: 0,714, 2,053) (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares”).

Bradiarritmia

En el estudio OPTIMUM, al inicio del tratamiento, se observó bradicardia sinusal en el ECG

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

(FC <50 lpm) en el 5,8% de los sujetos del grupo de ponesimod 20 mg vs. el 1,6% del grupo de teriflunomida 14 mg; se observó bloqueo AV de primer grado en el 3,4% de los sujetos del grupo de ponesimod 20 mg vs. el 1,2% del grupo de teriflunomida 14 mg. En el día 1, en el subconjunto de sujetos tratados con 20 mg de ponesimod con riesgo de bradiarritmia sintomática al inicio del estudio, la proporción de sujetos con un nuevo hallazgo en el ECG de bradicardia sinusal (FC <50 lpm) fue del 20,0%, en comparación con el 3,0% (todos asintomáticos) en el subconjunto de sujetos sin riesgo de bradiarritmia sintomática.

Tres sujetos con riesgo de bradiarritmia sintomática en el grupo de ponesimod 20 mg (con FC <55 lpm antes de iniciar el tratamiento con ponesimod) experimentaron FC asintomática luego de la primera dosis ≤ 40 lpm en comparación con ninguno en el subconjunto de sujetos sin riesgo de bradiarritmia sintomática (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares”).

Presión arterial

El tratamiento crónico se asocia a un aumento de la presión arterial.

Los pacientes tratados con EVIVORY® tuvieron un aumento promedio de 2,9 mmHg en la presión arterial sistólica y de 2,8 mmHg en la presión arterial diastólica, en comparación con 2,8 mmHg y 3,1 mmHg en los pacientes que recibieron teriflunomida, respectivamente. El aumento de la presión arterial con EVIVORY® se detectó por primera vez después de aproximadamente 1 mes de iniciado el tratamiento y persistió con la continuación del mismo. Se notificaron aumentos emergentes del tratamiento de ≥ 20 mmHg con respecto al valor inicial en la SBP en el 24,6% de los sujetos del grupo de ponesimod 20 mg y en el 29,2% del grupo de teriflunomida 14 mg.

Se notificaron aumentos emergentes del tratamiento de ≥ 15 mmHg con respecto al valor inicial en la DBP en el 26,2% de los sujetos del grupo de ponesimod 20 mg, en comparación con el 27,9% del grupo de teriflunomida 14 mg (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares”).

Reacciones adversas menos frecuentes en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas que se produjeron en menos del 2% de los pacientes tratados con EVIVORY® y con una frecuencia al menos un 1% superior que en los pacientes tratados con teriflunomida fueron infección viral, herpes zoster, hipercalemia, laringitis, disminución del recuento de linfocitos, linfopenia, edema macular, aumento de las transaminasas y esguince de ligamentos.

Se notificaron convulsiones en el 1,4% de los pacientes tratados con EVIVORY®, en comparación con el 0,2% de los pacientes que recibieron teriflunomida. No se sabe si estos eventos estuvieron relacionados con los efectos de la EM, con EVIVORY® o con una combinación de ambos (ver “Advertencias y precauciones, Neurológicas”).

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) en pacientes tratados con EVIVORY® (ver “Advertencias y precauciones, Respiratorias”).

Se notificaron un caso de melanoma maligno y dos casos de carcinoma de células basales (0,4%) en pacientes tratados con EVIVORY®, en comparación con un caso de carcinoma de

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

células basales (0,2%) en pacientes que recibieron teriflunomida. Se ha notificado un aumento del riesgo de neoplasias malignas cutáneas en asociación con otro modulador de la S1P (ver “Advertencias y precauciones, Neoplasias”).

Los eventos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento en el 8,7% de los pacientes tratados con EVIVORY®, en comparación con el 6,0% de los pacientes tratados con teriflunomida, debido muy frecuentemente a disnea, aumento de ALT y edema macular.

Hallazgos de laboratorio anormales: Datos hematológicos, de bioquímica clínica y otros datos cuantitativos

Hallazgos de ensayos clínicos

Pruebas de función hepática

El tratamiento con moduladores de los receptores de S1P se asocia a un aumento de los niveles de transaminasas en sangre, sobre todo de la alanina aminotransferasa (ALT). La mayoría de las elevaciones de ALT se produjeron a los 6 o 12 meses de iniciar el tratamiento con EVIVORY®. La mayoría de los casos de aumento de ALT ≥ 3 x ULN fueron episodios únicos transitorios y asintomáticos que se resolvieron al continuar el tratamiento con EVIVORY® o al suspenderlo.

En el estudio OPTIMUM, se notificaron anomalías de las enzimas hepáticas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con EVIVORY® (22,7%) en comparación con teriflunomida (12,2%), principalmente debido al aumento de ALT (17% vs. 8%), aumento de AST (5,5% vs. 3,2%), aumento de las enzimas hepáticas (2,1% vs. 1,4%) y aumento de las transaminasas (1,6% vs. 0,5%).

Triglicéridos y colesterol

En el estudio OPTIMUM, los cambios medios en los triglicéridos con respecto a los valores iniciales oscilaron entre 0,145 y 0,262 para los pacientes tratados con EVIVORY®, en comparación con -0,127 y 0,015 mmol/L para los pacientes tratados con teriflunomida.

El 8% de los pacientes tratados con EVIVORY® notificaron aumentos emergentes del tratamiento en el colesterol con respecto a los valores iniciales hasta $>7,75$ mmol/L, en comparación con el 3,5% de los tratados con teriflunomida.

Recuento de linfocitos

En el estudio OPTIMUM, la disminución porcentual media del recuento de linfocitos con respecto a los valores iniciales en el último punto de tratamiento fue del -61,17% en el grupo de ponesimod 20 mg, en comparación con el -12,49% en el grupo de teriflunomida. La disminución del recuento de linfocitos fue reversible.

Potasio

En el estudio OPTIMUM se observaron niveles de potasio superiores a 5,5 mmol/L en 57 (10,1%) y 50 (8,8%) de los pacientes y superiores a 6,0 mmol/L en 9 (1,6%) y 18 (3,2%) pacientes tratados con EVIVORY® y teriflunomida, respectivamente.

Tabla 8: Anomalías de laboratorio en pacientes tratados con EVIVORY® y que se produjeron con mayor incidencia que con teriflunomida (diferencia entre ramas >5 %)

Anomalia de laboratorio	EVIVORY®	Teriflunomida
-------------------------	----------	---------------

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

	N = 565 %	N = 566 %
Alanina aminotransferasa ≥3 ULN (U/L)	20 %	11 %

SOBREDOSIS

En pacientes con sobredosis de EVIVORY®, especialmente al iniciar/reiniciar el tratamiento, es importante observar los signos y síntomas de bradicardia, así como los bloqueos de la conducción auriculoventricular (AV), lo que puede incluir un monitoreo nocturno. Es necesario realizar mediciones periódicas de la frecuencia del pulso y de la presión arterial, y deben realizarse ECG (ver “Advertencias y precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio”, “Advertencias y precauciones, Bradirritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular”, “Advertencias y precauciones, Cardiovascular”, “Advertencias y precauciones, Aumento de la presión arterial” y “Propiedades farmacológicas, Farmacodinamia, Frecuencia y ritmo cardíacos”).

No existe un antídoto específico para ponesimod. La diálisis y el intercambio plasmático no permitirían una eliminación significativa de ponesimod del organismo. La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por EVIVORY® puede revertirse con atropina. En caso de sobredosis se debe interrumpir la administración de EVIVORY® y administrar un tratamiento de apoyo general hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto. Es aconsejable contactar con un centro de control de intoxicaciones para obtener las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis.

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

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor 30°C. Mantener en el envase original.

INSTRUCCIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN

Los Envases de Iniciación y Mantenimiento presentan tiras de blíster con cierre a prueba de niños en cada caja. Presione y mantenga la presión en las tiras de blíster para abrirlas. Doble la tira y empújela firmemente en la funda hasta que quede bloqueada.

PRESENTACIÓN

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Producto: EVIVORY®

Nro de registro:



EVIVORY® 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg (Envase para inicio de tratamiento)

EVIVORY® se presenta en envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos para el tratamiento de 2 semanas: 2 comprimidos recubiertos de 2 mg, 2 comprimidos recubiertos de 3 mg, 2 comprimidos recubiertos de 4 mg, 1 comprimido recubierto de 5 mg, 1 comprimido recubierto de 6 mg, 1 comprimido recubierto de 7 mg, 1 comprimido recubierto de 8 mg, 1 comprimido recubierto de 9 mg, 3 comprimidos recubiertos de 10 mg.

EVIVORY® 20 mg

EVIVORY® se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Patheon France, 40 Boulevard de Champaret, Bourgoin, Francia

Acondicionamiento primario y secundario por: Konapharma AG, Im Wannenboden 16, Pratteln, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca registrada

Fecha de última revisión: Basado en Canadá abril, 2021.



BRUNO MAGNASCO Claudia Andrea
CUIL 27180692407



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Specialist: CPB

MAF revisio...

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PI_CAN Apr-21_V2.3+D_es

EVIVORY®
PONESIMOD
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 20 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral
Industria francesa

Venta bajo receta

Lea esta información detenidamente antes de empezar a tomar EVIVORY® y cada vez que le renueven la receta. Este folleto es un resumen y no le informa de todo lo relacionado con este medicamento. Hable con su médico sobre su enfermedad y su tratamiento y pregúntele si hay alguna información nueva sobre EVIVORY®.

¿Para qué se utiliza EVIVORY®?

EVIVORY® se utiliza para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR).

¿Cómo actúa EVIVORY®?

EVIVORY® contiene ponesimod. Ponesimod se une a ciertos receptores de sus glóbulos blancos. Esto hace que los glóbulos blancos se mantengan en los ganglios linfáticos de su organismo y que disminuya el número de los que circulan por su cuerpo. No se sabe exactamente cómo actúa EVIVORY®, pero puede deberse a que entran menos glóbulos blancos en el sistema nervioso central, donde podrían causar inflamación y daños en el revestimiento protector que rodea los nervios del cerebro y la médula espinal.

No utilice EVIVORY® si:

- Es alérgico al ponesimod o a cualquiera de los demás componentes de EVIVORY® (enumerados en ¿Cuáles son los componentes de EVIVORY®?)
- Presenta un mayor riesgo de padecer una infección oportunista, (es decir, si tiene un sistema inmunitario debilitado) debido a:
 - Tratamientos que suprimen el sistema inmunitario (tratamientos contra el cáncer, terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras, irradiación linfóide total o trasplantes de médula ósea)
 - Enfermedad (síndrome de inmunodeficiencia)
- Tiene actualmente una infección bacteriana, fúngica o viral grave (como hepatitis o tuberculosis)
- Tiene actualmente un cáncer (excepto un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma de células basales)
- Si ha tenido en los últimos 6 meses:
 - Un ataque cardíaco
 - Angina inestable
 - Accidente cerebrovascular o signos de advertencia de accidente cerebrovascular
 - Un empeoramiento repentino de los signos y síntomas de insuficiencia

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

cardíaca que requiere tratamiento o que se le haya diagnosticado una insuficiencia cardíaca de Clase III o IV o determinados tipos de insuficiencia cardíaca

- Tiene o ha tenido antecedentes de ciertos tipos de latidos cardíacos irregulares o anormales (arritmia) y no tiene un marcapasos
- Tiene problemas de hígado
- Está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedar embarazada
- Está en edad fértil y no utiliza un método anticonceptivo efectivo

Para ayudar a evitar los efectos secundarios y asegurar un uso adecuado, hable con su médico antes de tomar EVIVORY®. Hable de cualquier enfermedad o problema de salud que pueda tener, incluido si usted:

- Tiene o ha tenido problemas del corazón, incluidos:
 - Un ritmo cardíaco irregular o anormal (arritmia) y está tomando medicamentos para tratarlo
 - Un ataque cardíaco
 - Enfermedad cardíaca grave
 - Presión arterial alta no controlada
 - Antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades relacionadas con los vasos sanguíneos del cerebro
 - Tiene baja frecuencia cardíaca en reposo
 - Un ritmo cardíaco anormal o un riesgo mayor de tener un ritmo cardíaco anormal debido a una enfermedad existente o a factores como el sexo y la edad
 - Tiene niveles bajos de electrolitos (como potasio, magnesio o calcio), si tiene un riesgo mayor o alteraciones del ritmo cardíaco o cuando un electrocardiograma (ECG) muestra un intervalo QT prolongado
- Alguna vez se ha desvanecido repentinamente o se ha desmayado
- Tiene problemas para respirar
- Está tomando medicamentos:
 - Para bajar la presión arterial
 - Para tratar los latidos irregulares del corazón (medicamentos que provocan la prolongación del intervalo QT)
 - Que reducen la frecuencia cardíaca
- Tiene una enfermedad en la que deja de respirar mientras duerme (apnea del sueño)
- Tiene una enfermedad pulmonar grave, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)
- Tiene o han tenido convulsiones
- Tiene fiebre o una infección
- Tiene un sistema inmunitario debilitado y no puede luchar contra las infecciones debido a una enfermedad o a que toma medicamentos que debilitan su sistema inmunitario (como medicamentos que suprimen o modulan el sistema inmunitario, incluidos otros medicamentos utilizados para tratar la esclerosis múltiple (EM), y medicamentos utilizados para tratar el cáncer, incluidos los corticosteroides).
- Ha tenido varicela o ha recibido la vacuna contra la varicela.
- Tiene problemas de hígado
- Tiene diabetes
- Tiene problemas oculares, especialmente una inflamación del ojo llamada “uveítis”
- Tienen presión arterial alta.

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

- Está amamantando o planea amamantar a su bebé. No se sabe si EVIVORY® puede pasar a su bebé a través de la leche materna.
- Es alérgico a la lactosa

Otras advertencias que debe conocer:

Pacientes que reciben medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores: usted podría tener un mayor riesgo de desarrollar cáncer, especialmente cáncer de piel. Se han notificado casos de carcinoma de células basales y melanoma maligno en pacientes que toman EVIVORY®. Su médico debe comprobar la existencia de cualquier crecimiento anormal de la piel antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el tratamiento con EVIVORY®, especialmente si usted tiene un mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Durante el tratamiento debe:

- Revisar su piel regularmente para detectar cambios inusuales
- Limitar el tiempo de exposición al sol y a los rayos UV. Debe llevar ropa protectora y aplicarse regularmente una pantalla solar con un alto grado de protección UV
- Evitar la “terapia de luz”. Se trata de un tratamiento en el que se expone a la luz del día o a alguna forma de luz para tratar el trastorno afectivo estacional o para tratar las afecciones de la piel

Riesgo de infecciones: EVIVORY® reduce el número de glóbulos blancos en la sangre. Esto puede aumentar su riesgo de desarrollar infecciones. Estas pueden ser serias y poner en peligro la vida. Su médico debe realizar un análisis de sangre para comprobar su recuento de glóbulos blancos antes de iniciar el tratamiento, mientras esté tomando EVIVORY® y después de interrumpir el tratamiento. Los niveles de glóbulos blancos suelen volver a la normalidad en un plazo de 1 a 2 semanas luego de la interrupción del tratamiento.

Si usted tiene fiebre, se siente cansado, tiene dolores corporales, escalofríos, náuseas o vómitos durante el tratamiento o 1 a 2 semanas después de la última dosis de EVIVORY®, llame a su médico **inmediatamente. También informe a su médico de inmediato** si tiene alguno de los siguientes síntomas **durante el tratamiento** con EVIVORY®. Esto podría ser serio:

- Si cree que su EM está empeorando (por ejemplo, debilidad o cambios visuales) o si nota algún síntoma nuevo o inusual. Estos pueden ser los síntomas de una **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**. Se trata de un trastorno cerebral raro causado por una infección.
- Si tiene fiebre, siente como si tuviera una gripe o tiene dolor de cabeza junto con rigidez de cuello, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión. Estos pueden ser síntomas de una **meningitis criptocócica** causada por una infección fúngica.
- Si tiene síntomas como el inicio repentino de dolor de cabeza intenso, confusión, convulsiones, cambios en su comportamiento y cambios en su visión. Estos pueden ser síntomas de una enfermedad llamada **síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés)**.

Virus del herpes zoster: Se han notificado casos de infecciones virales por herpes en pacientes tratados con EVIVORY®.

Frecuencia cardíaca lenta: EVIVORY® puede provocar frecuencia cardíaca lento, especialmente después de tomar la primera dosis. Antes de tomar la primera dosis de

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

EVIVORY®, usted deberá someterse a una prueba para comprobar la actividad eléctrica de su corazón llamada “electrocardiograma” (ECG).

- Si tiene un mayor riesgo de sufrir efectos secundarios debido a una disminución de la frecuencia cardíaca, su médico puede pedirle que permanezca en el consultorio o la clínica durante al menos 4 horas después de su primera dosis.
- También se le hará un ECG al final de las 4 horas. Si su ECG no es normal o sigue teniendo una frecuencia cardíaca muy lenta o decreciente, es posible que haya que monitorearlo durante más tiempo.

Lo mismo puede aplicarse si está reiniciando la administración de EVIVORY® después de hacer una pausa en el tratamiento.

Aumento de la presión arterial: EVIVORY® puede provocar un aumento de su presión arterial. Su médico debe controlar su presión arterial mientras esté tomando EVIVORY®.

Problemas respiratorios: Algunas personas que toman EVIVORY® tienen dificultad para respirar. Llame a su médico **de inmediato** si tiene problemas respiratorios nuevos o que empeoran.

Vacunas:

- Varicela: Si nunca ha tenido varicela o no se ha vacunado contra la varicela (virus de la varicela zoster) su médico comprobará sus niveles de anticuerpos y puede decidir vacunarlo. Si se vacuna, empezará el tratamiento un mes después de que se haya completado el ciclo de vacunación.
- Virus del papiloma humano (HPV): Si no se ha vacunado contra el virus del HPV, su médico decidirá si necesita vacunarse antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®.

Si tiene previsto recibir cualquier otro tipo de vacuna, no debe recibir ciertos tipos de vacunas (denominadas “vacunas vivas atenuadas”) mientras esté recibiendo EVIVORY® y durante al menos 2 semanas después de suspender el tratamiento. El uso de vacunas vivas atenuadas puede aumentar su riesgo de infección y otras vacunas pueden ser menos efectivas. Su médico puede querer que deje de tomar EVIVORY® 1 semana antes de recibir una vacuna y hasta 4 semanas después de haberla recibido.

Edema macular: EVIVORY® puede causar un problema de visión llamado edema macular. La mácula es una pequeña zona de la retina situada en la parte posterior del ojo. Le permite ver las formas, los colores y los detalles de forma clara y nítida. EVIVORY® puede provocar una inflamación de la mácula. Esto suele producirse en los primeros 6 meses del inicio del tratamiento, pero también puede ocurrir en cualquier momento del mismo.

Su médico debe examinar su visión antes de empezar a tomar EVIVORY®. También debe examinar su visión cada vez que note cambios en su vista durante el tratamiento. El riesgo de edema macular es mayor si usted tiene diabetes o ha tenido una inflamación del ojo llamada uveítis.

Asegúrese de informar a su médico sobre cualquier cambio en su visión y si nota:

- Visión borrosa o sombras en el centro de su visión
- Un punto ciego en el centro de su visión
- Sensibilidad a la luz
- Visión inusualmente coloreada (tintada)

Depresión, pensamientos de suicidio y comportamientos suicidas: Se sabe que estos

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

comportamientos se dan en pacientes con EM. Informe a su familia si tiene síntomas de depresión, pensamientos de suicidio o pensamientos de hacerse daño. Si usted, su cuidador o sus familiares notan cambios en su estado de ánimo, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Problemas hepáticos: EVIVORY® puede causar problemas de hígado. Su médico debe realizar análisis de sangre para comprobar su hígado en los primeros 3 meses de iniciar el tratamiento y regularmente durante su tratamiento con EVIVORY®. Llame a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- Color amarillo de la piel o del blanco de los ojos
- Orina anormalmente oscura
- Náuseas y vómitos inexplicables
- Dolor de estómago
- Sensación de cansancio
- Pérdida de apetito

Embarazo y anticoncepción: Usted no debe quedar embarazada mientras toma EVIVORY® y durante al menos 2 semanas después de dejar de tomarlo. Si queda embarazada mientras toma EVIVORY®, deje de tomarlo e informe a su médico inmediatamente. EVIVORY® puede dañar al feto.

Si usted está en edad fértil:

- Su médico debe realizar una prueba de embarazo para confirmar que no está embarazada antes de que inicie el tratamiento con EVIVORY®
- y puede quedar embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y por al menos 2 semanas después de dejar de tomar EVIVORY®. Consulte a su médico sobre las opciones de métodos anticonceptivos efectivos

Después de suspender el tratamiento con EVIVORY®:

- EVIVORY® permanecerá en su organismo durante aproximadamente 1 semana después de dejar de tomarlo. Su recuento de glóbulos blancos puede permanecer bajo durante este tiempo y hasta 1-2 semanas después. Los efectos secundarios descritos en este folleto pueden seguir produciéndose.
- Sus síntomas de EM pueden reaparecer y empeorar en comparación con los que tenía antes de empezar el tratamiento o durante el mismo. Informe a su médico si los síntomas de EM empeoran después de dejar de tomar EVIVORY®.

Informe a su médico sobre todas las medicinas que toma, incluidos medicamentos, vitaminas, minerales, suplementos naturales o medicinas alternativas.

Lo siguiente puede interactuar con EVIVORY®:

- Medicamentos para tratar el ritmo cardíaco irregular (medicamentos que provocan una prolongación del intervalo QT)
 - Procainamida
 - Amiodarona
 - Sotalol
- Medicamentos que enlentecen los latidos del corazón como:
 - Betabloqueantes (como el atenolol o el propranolol)
 - Bloqueantes de los canales de calcio (como el verapamilo o el diltiazem)

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

- Otros medicamentos que pueden disminuir su frecuencia cardíaca (digoxina)
- Medicamentos que suprimen o modulan el sistema inmunitario, incluidos otros medicamentos utilizados para tratar la MS
- Medicamentos para tratar la epilepsia, como la fenitoína y la carbamazepina
- Medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, como la rifampicina
- Medicamentos utilizados para la quimioterapia y el tratamiento del cáncer, como los corticosteroides, el metotrexato, la camptotecina y los inhibidores de la tirosina cinasa
- Medicamentos utilizados para reducir el colesterol, como la rosuvastatina
- Medicamentos utilizados para la artritis reumatoide, como la sulfasalazina

Vacunas: Si necesita recibir una vacuna, hable primero con su médico. Para más información sobre las vacunas, consulte “Otras advertencias que debe conocer”.

Cómo tomar EVIVORY®

Solo debe recetarle EVIVORY® un neurólogo con experiencia en el tratamiento de la MS que pueda discutir con usted los beneficios, los daños y el uso seguro de este medicamento.

Tome siempre EVIVORY® exactamente como se lo ha indicado su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

Antes de empezar a tomar EVIVORY®

Su médico puede realizar lo siguiente:

- Un electrocardiograma (ECG) para comprobar si existe alguna enfermedad cardíaca preexistente
- Pruebas del hígado si usted no se ha hecho una en los últimos 6 meses
- Un análisis de sangre completo si usted no se ha hecho uno en los últimos 6 meses
- Una comprobación de sus niveles de anticuerpos contra el virus de la varicela (virus de la varicela zoster) o el virus del papiloma humano (HPV)
- Una prueba de embarazo si usted es una mujer en edad fértil
- Comprobar si actualmente tiene una infección grave
- Examinar su historial de medicación
- Hacer que usted se realice un examen de la vista

Pacientes con ciertas afecciones cardíacas o factores de riesgo: Si usted tiene ciertas afecciones cardíacas o factores de riesgo, la primera dosis de EVIVORY® tendrá que tomarse en el consultorio del médico o en el hospital, donde se podrá controlar su frecuencia cardíaca y su presión arterial (mediciones de la presión arterial y del pulso cada hora, monitoreo del ECG) durante al menos 4 horas.

Dosis usual en adultos

En los días 1 a 14 - Envase de iniciación:

- Al comenzar el tratamiento con EVIVORY® se le entregará un Envase de Iniciación. El Envase de Iniciación contiene 14 comprimidos de diferentes concentraciones de

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

ponesimod. Durante un periodo de 14 días, usted aumentará lentamente su dosis. Siga cuidadosamente las instrucciones de la tabla siguiente y del Envase de Iniciación.

- Anote en el blíster la fecha en que empieza a tomar el medicamento
- **Tome solo 1 comprimido al día**, aproximadamente a la misma hora. Trague el comprimido entero.
- Es importante que tome su dosis todos los días. Si se olvida de tomar una dosis, consulte “Dosis omitidas” a continuación.
- Cuando termine el Envase de Iniciación pase al Envase de Mantenimiento (Día 15).

Instrucciones de dosificación del Envase de Iniciación

Día	Dosis	Color del comprimido	Identificación del comprimidos
1	2 mg	Blanco	“2” en un lado y un arco en el otro
2	2 mg	Blanco	“2” en un lado y un arco en el otro
3	3 mg	Rojo	“3” en un lado y un arco en el otro
4	3 mg	Rojo	“3” en un lado y un arco en el otro
5	4 mg	Púrpura	“4” en un lado y un arco en el otro
6	4 mg	Púrpura	“4” en un lado y un arco en el otro
7	5 mg	Verde	“5” en un lado y un arco y una “A” en el otro
8	6 mg	Blanco	“6” en un lado y un arco y una “A” en el otro
9	7 mg	Rojo	“7” en un lado y un arco y una “A” en el otro
10	8 mg	Púrpura	“8” en un lado y un arco y una “A” en el otro
11	9 mg	Marrón	“9” en un lado y un arco y una “A” en el otro
12	10 mg	Naranja	“10” en un lado y un arco y una “A” en el otro
13	10 mg	Naranja	“10” en un lado y un arco y una “A” en el otro
14	10 mg	Naranja	“10” en un lado y un arco y una “A” en el otro

En el día 15 y posteriores - Instrucciones de dosificación del Envase de Mantenimiento

- Inicie el Envase de Mantenimiento.
- Anote la fecha en el blíster cuando empiece el Envase de Mantenimiento.
- La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día aproximadamente a la misma hora cada día. Trague los comprimidos enteros.
- Siga tomando EVIVORY® todos los días durante el tiempo que le indique su médico. No deje de tomar este medicamento sin consultar antes con su médico.
- Es importante que tome su dosis todos los días. Si se olvida de tomar una dosis, consulte “Dosis omitidas” a continuación.

Sobredosis

Si cree que usted, o una persona a la que cuida, ha tomado demasiado EVIVORY®, póngase en contacto inmediatamente con un médico, con el servicio de urgencias de un hospital o con el centro regional de toxicología, incluso si no presenta síntomas.

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

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

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

Dosis omitidas

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Mientras esté tomando el Envase de Iniciación o el Envase de Mantenimiento, si usted omite:

- 1, 2 o 3 dosis seguidas, continúe con su tratamiento tomando la primera dosis que se ha saltado. Tómela tan pronto como lo recuerde. A continuación, termine el Envase de Iniciación o el Envase de Mantenimiento según lo previsto.
- 4 o más dosis seguidas, deberá reiniciar el tratamiento en el Día 1 utilizando un nuevo Envase de Iniciación. Llame a su médico si esto ocurre para que le recete un nuevo Envase de Iniciación.

No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios del uso de EVIVORY®?

Estos no son todos los posibles efectos secundarios que usted puede sentir al tomar EVIVORY®. Si experimenta algún efecto secundario que no aparezca en esta lista, póngase en contacto con su médico.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infección de la nariz, los senos paranasales o la garganta (resfrío)
- Aumento del nivel de enzimas hepáticas en la sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Latidos del corazón más lentos de lo normal (bradicardia), especialmente al iniciar el tratamiento con EVIVORY®
- Infección de las vías urinarias
- Bronquitis (inflamación de las vías respiratorias de los pulmones)
- Gripe
- Picazón, secreción u obstrucción nasal
- Infección viral de la nariz, la garganta o el pecho
- Infección viral
- Infección o irritación de la garganta
- Infección de los senos paranasales
- Infección por el virus del herpes zoster (culebrilla)
- Depresión
- Sentirse ansioso
- Dificultad para dormir
- Sensación de mareo
- Disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel
- Sentir sueño
- Migraña
- Sensación de giros (vértigo)
- Presión arterial alta
- Falta de aliento
- Tos
- Indigestión
- Dolor de espalda
- Dolor en las articulaciones
- Dolor en el brazo o en la pierna

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

- Esguince de ligamentos
- Sentirse muy cansado
- Fiebre
- Manos, tobillos o pies hinchados
- Molestias en el pecho
- Aumento del nivel de una proteína en la sangre que puede indicar una infección o una inflamación
- Nivel alto de colesterol en la sangre

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- Hinchazón de las articulaciones
- Boca seca
- Infección de los senos paranasales
- Fiebre del heno

Informe a su médico si nota alguno de los efectos secundarios mencionados. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de EVIVORY®. Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Efectos secundarios serios y qué hacer con ellos			
Síntoma / efecto	Hable con su médico		Deje de tomar el medicamento y obtenga ayuda médica inmediata
	Solo si es grave	En todos los casos	
FRECUENTE			
Edema macular (hinchazón y acumulación de líquido en el centro de la retina): visión borrosa, visión borrosa u ondulada cerca o en el centro de su campo de visión, los colores pueden aparecer desteñidos o descoloridos		✓	
Herpes zoster (varicela): erupción de pequeñas ampollas llenas de líquido, que aparecen en la piel enrojecida		✓	
POCO FRECUENTE			
Leucopenia (número anormalmente bajo de linfocitos, un tipo de glóbulos blancos): contrae infecciones con mayor facilidad, fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debidas a infecciones		✓	
Bloqueo auriculoventricular (latidos cardíacos irregulares)			✓
RAROS			
Bradicardia (ritmo cardíaco anormalmente lento): sensación de mareo, cansancio		✓	
Convulsiones (ataques): pérdida de consciencia con temblores incontrolables		✓	
Carcinoma de células basales (un tipo de cáncer de piel) un tipo de cáncer de piel (carcinoma de células basales, o bulto o		✓	

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

lesión cutánea coloreada)			
FRECUENCIA DESCONOCIDA			
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES): los síntomas pueden incluir dolor de cabeza intenso y repentino, sensación de náuseas o vómitos, confusión, somnolencia, cambio de personalidad, parálisis, habla anormal, convulsiones y cambios en la visión			✓
Infecciones criptocócicas (un tipo de infección fúngica), incluida meningitis criptocócica: dolor de cabeza acompañado de rigidez de cuello, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión		✓	
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): (una infección cerebral rara): los síntomas pueden incluir debilidad en un lado del cuerpo, alteraciones del pensamiento o cambios en la visión		✓	

Si tiene algún síntoma o efecto secundario molesto que no aparezca en esta lista o que se agrave lo suficiente como para interferir en sus actividades diarias, informe a su médico.

¿Cuáles son los componentes de EVIVORY®?

EVIVORY® 2 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 2 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 4.0 mg, lactosa monohidrato 23.50 mg, estearato de magnesio 0.25 mg, celulosa microcristalina 17.50 mg, povidona K30 1.50 mg, sílice coloidal anhidra 0.25 mg y laurilsulfato de sodio 1.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 0.8 mg, lactosa monohidrato 0.42 mg, polietilenglicol 3350 0.16 mg, dióxido de titanio 0.5 mg y triacetina 0.12 mg).

EVIVORY® 3 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 3 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 4.0 mg, lactosa monohidrato 22.50 mg, estearato de magnesio 0.25 mg, celulosa microcristalina 17.50 mg, povidona K30 1.50 mg, sílice coloidal anhidra 0.25 mg y laurilsulfato de sodio 1.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 0.8 mg, óxido de hierro rojo 0.11 mg, óxido de hierro amarillo 0.03 mg, lactosa monohidrato 0.42 mg, polietilenglicol 3350 0.16 mg, dióxido de titanio 0.34 mg y triacetina 0.12 mg).

EVIVORY® 4 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 4 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 4.0 mg, lactosa monohidrato 21.50 mg, estearato de magnesio 0.25 mg, celulosa microcristalina 17.50 mg, povidona K30 1.50 mg, sílice coloidal anhidra 0.25 mg y laurilsulfato de sodio 1.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 0.80 mg, óxido de hierro rojo 0.02 mg, óxido de hierro negro 0.03 mg, lactosa monohidrato 0.42 mg, polietilenglicol 3350 0.16 mg, dióxido de titanio 0.46 mg y triacetina 0.12 mg).

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

EVIVORY® 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 5 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 122.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 4.0 mg, óxido de hierro negro 0.60 mg, óxido de hierro amarillo 1.38 mg, lactosa monohidrato 2.10 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 0.52 mg y triacetina 0.60 mg).

EVIVORY® 6 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 6 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 121.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 4.0 mg, lactosa monohidrato 2.10 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 2.50 mg y triacetina 0.60 mg).

EVIVORY® 7 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 7 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 120.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 4.0 mg, óxido de hierro rojo 0.57 mg, óxido de hierro amarillo 0.23 mg, lactosa monohidrato 2.10 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 1.70 mg y triacetina 0.60 mg).

EVIVORY® 8 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 8 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 119.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 4.0 mg, óxido de hierro rojo 0.08 mg, óxido de hierro negro 0.13 mg, lactosa monohidrato 2.10 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 2.30 mg y triacetina 0.60 mg).

EVIVORY® 9 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 9 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 118.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 3.80 mg, óxido de hierro rojo 1.05 mg, óxido de hierro negro 0.96 mg, óxido de hierro amarillo 0.36 mg, lactosa monohidrato 3.80 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 0.33 mg y triacetina 0.60 mg).

EVIVORY® 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 10 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 117.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa 4.0 mg, óxido de hierro rojo 0.12 mg, óxido de hierro amarillo 0.32 mg, lactosa monohidrato 2.10 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 2.07 mg y triacetina 0.60 mg).

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Producto: EVIVORY®
Nro de registro:



EVIVORY® 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 20 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica 20.0 mg, lactosa monohidrato 107.50 mg, estearato de magnesio 1.25 mg, celulosa microcristalina 87.50 mg, povidona K30 7.50 mg, sílice coloidal anhidra 1.25 mg y laurilsulfato de sodio 5.0 mg, Opadry® II (hidroxipropilmetilcelulosa 4.0 mg, óxido de hierro amarillo 0.27 mg, lactosa monohidrato 2.10 mg, polietilenglicol 3350 0.80 mg, dióxido de titanio 2.23 mg y triacetina 0.60 mg).

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente menor 30°C. Mantener en el envase original.

Eliminación

Los medicamentos no deben desecharse en los sanitarios ni con los residuos domésticos. Siga las normas locales para desechar los medicamentos no utilizados. Si no está seguro, pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no necesita. Esto ayudará a proteger el medio ambiente.

Presentación

EVIVORY® 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg (Envase para inicio de tratamiento)

EVIVORY® se presenta en envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos para el tratamiento de 2 semanas: 2 comprimidos recubiertos de 2 mg, 2 comprimidos recubiertos de 3 mg, 2 comprimidos recubiertos de 4 mg, 1 comprimido recubierto de 5 mg, 1 comprimido recubierto de 6 mg, 1 comprimido recubierto de 7 mg, 1 comprimido recubierto de 8 mg, 1 comprimido recubierto de 9 mg, 3 comprimidos recubiertos de 10 mg.

EVIVORY® 20 mg

EVIVORY® se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos.

Si desea más información sobre EVIVORY® hable con su médico.

*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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Patheon France, 40 Boulevard de Champaret, Bourgoin, Francia

Specialist: CPB

MAF revision: SA

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Producto: EVIVORY®

Nro de registro:



Acondicionamiento primario y secundario por: Konapharma AG, Im Wannenboden 16, Pratteln, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca registrada

Fecha de última revisión: Basado en Canadá abril, 2021.



BRUNO MAGNASCO Claudia Andrea
CUIL 27180692407



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Specialist: CPB

MAF revision. 

QC: PR

HA approval date:

AR_PONE_FCT_PIL_CAN Apr-21_V2.3+D_es

Buenos Aires, 09 DE SEPTIEMBRE DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 7150

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

CERTIFICADO N° 59751

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: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7034

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EVIVORY

Nombre Genérico (IFA/s): PONESIMOD

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

PONESIMOD 5 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 122,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 87,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 7,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 20 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1,25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 4 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 2,1 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,6 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 0,8 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,52 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO / OXIDO FERROSO FERRICO 0,6 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 1,38 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU CON DESECANTE INTEGRADO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 2 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 3 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 4 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 5 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 6 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 7 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 8 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 9 MG, 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 10 MG)

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN SOBRE QUE INCLUYE UNA TARJETA PORTABLISTER CON UN BLÍSTER.

Presentaciones: 14

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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

Código ATC: L04AA

Acción terapéutica: Agentes inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EVIVORY® (Ponesimod) está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). EVIVORY® solo debe ser prescrito por neurólogos con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple y que conozcan el perfil de eficacia y seguridad de EVIVORY® y puedan discutir los beneficios/riesgos con los pacientes. Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos. EVIVORY® no está indicado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad. Pacientes de edad avanzada (= 65 años de edad): Los estudios clínicos de EVIVORY® no incluyeron pacientes de 65 años o más. Por lo tanto, se desconoce si la seguridad y la eficacia difieren en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

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
PATHEON FRANCE	40, BOULEVARD DE CHAMPARET	BOURGOIN JALLIEU	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)
---------------	-------------------	----------	-----------------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5	FATIMA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA) - SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

Nombre comercial: EVIVORY

Nombre Genérico (IFA/s): PONESIMOD

Concentración: 8 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

PONESIMOD 8 mg

Excipiente (s)

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

<p>CELULOSA MICROCRISTALINA 87,5 mg NÚCLEO 1 POVIDONA K 30 7,5 mg NÚCLEO 1 LAURIL SULFATO DE SODIO 5 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 20 mg NÚCLEO 1 SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1,25 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1 LACTOSA MONOHIDRATO 119,5 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 4 mg CUBIERTA 1 LACTOSA MONOHIDRATO 2,1 mg CUBIERTA 1 TRIACETINA 0,6 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 3350 0,8 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 2,3 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO ROJO 0,08 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO NEGRO / OXIDO FERROSO FERRICO 0,13 mg CUBIERTA 1</p>

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU CON DESECANTE INTEGRADO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 2 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 3 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 4 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 5 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 6 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 7 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 8 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 9 MG, 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 10 MG)

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN SOBRE QUE INCLUYE UNA TARJETA PORTABLISTER CON UN BLÍSTER.

Presentaciones: 14

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA

Acción terapéutica: Agentes inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EVIVORY® (Ponesimod) está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). EVIVORY® solo debe ser prescrito por neurólogos con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple y que conozcan el perfil de eficacia y seguridad de EVIVORY® y puedan discutir los beneficios/riesgos con los pacientes. Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos. EVIVORY® no está indicado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad. Pacientes de edad avanzada (= 65 años de edad): Los estudios clínicos de EVIVORY® no incluyeron pacientes de 65 años o más. Por lo tanto, se desconoce si la seguridad y la eficacia difieren en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

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
PATHEON FRANCE	40, BOULEVARD DE CHAMPARET	BOURGOIN JALLIEU	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)
---------------	-------------------	----------	-----------------------------

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5	FATIMA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA) - SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

Nombre comercial: EVIVORY

Nombre Genérico (IFA/s): PONESIMOD

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

PONESIMOD 20 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 87,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 7,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 20 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1,25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 107,5 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 2,1 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,6 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 0,8 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 4 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,23 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,27 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU CON DESECANTE INTEGRADO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN SOBRE QUE INCLUYE UNA TARJETA PORTABLISTER CON UN BLÍSTER.

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA

Acción terapéutica: Agentes inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EVIVORY® (Ponesimod) está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). EVIVORY® solo debe ser prescrito por neurólogos con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple y que conozcan el perfil de eficacia y seguridad de EVIVORY® y puedan discutir los beneficios/riesgos con los pacientes. Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos. EVIVORY® no está indicado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad. Pacientes de edad avanzada (= 65 años de edad): Los estudios clínicos de EVIVORY® no incluyeron pacientes de 65 años o más. Por lo tanto, se desconoce si la seguridad y la eficacia difieren en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

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
PATHEON FRANCE	40, BOULEVARD DE CHAMPARET	BOURGOIN JALLIEU	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

d)Control de calidad:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5	FATIMA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA) - SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

Nombre comercial: EVIVORY

Nombre Genérico (IFA/s): PONESIMOD

Concentración: 9 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

PONESIMOD 9 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 87,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 7,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 20 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1,25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 118,5 mg NÚCLEO 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO / OXIDO FERROSO FERRICO 0,96 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,36 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 2,1 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,6 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 0,8 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3,8 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,33 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO 1,05 mg CUBIERTA 1

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU CON DESECANTE INTEGRADO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 2 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 3 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 4 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 5 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 6 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 7 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 8 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 9 MG, 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 10 MG)

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN SOBRE QUE INCLUYE UNA TARJETA PORTABLISTER CON UN BLÍSTER.

Presentaciones: 14

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA

Acción terapéutica: Agentes inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EVIVORY® (Ponesimod) está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). EVIVORY® solo debe ser prescrito por neurólogos con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple y que conozcan el perfil de eficacia y seguridad de EVIVORY® y puedan discutir los beneficios/riesgos con los pacientes. Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos. EVIVORY® no está indicado para el tratamiento de pacientes

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

menores de 18 años de edad. Pacientes de edad avanzada (= 65 años de edad): Los estudios clínicos de EVIVORY® no incluyeron pacientes de 65 años o más. Por lo tanto, se desconoce si la seguridad y la eficacia difieren en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

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
PATHEON FRANCE	40, BOULEVARD DE CHAMPARET	BOURGOIN JALLIEU	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5	FATIMA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)



País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA) - SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

Nombre comercial: EVIVORY

Nombre Genérico (IFA/s): PONESIMOD

Concentración: 3 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

PONESIMOD 3 mg

Excipiente (s)

LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 4 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 22,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 17,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 1,5 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,25 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0,8 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,12 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 0,16 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO 0,11 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 0,42 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,34 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,05 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU CON DESECANTE INTEGRADO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 2 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 3 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 4 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 5 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 6 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 7 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 8 MG, 1 COMPRIMIDO

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



RECUBIERTO DE 9 MG, 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 10 MG)

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN SOBRE QUE INCLUYE UNA TARJETA PORTABLISTER CON UN BLÍSTER.

Presentaciones: 14

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA

Acción terapéutica: Agentes inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EVIVORY® (Ponesimod) está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). EVIVORY® solo debe ser prescrito por neurólogos con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple y que conozcan el perfil de eficacia y seguridad de EVIVORY® y puedan discutir los beneficios/riesgos con los pacientes. Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos. EVIVORY® no está indicado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad. Pacientes de edad avanzada (= 65 años de edad): Los estudios clínicos de EVIVORY® no incluyeron pacientes de 65 años o más. Por lo tanto, se desconoce si la seguridad y la eficacia difieren en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON FRANCE	40, BOULEVARD DE CHAMPARET	BOURGOIN JALLIEU	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5	FATIMA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA) - SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

Nombre comercial: EVIVORY

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Nombre Genérico (IFA/s): PONESIMOD

Concentración: 6 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

PONESIMOD 6 mg

Excipiente (s)

LAURIL SULFATO DE SODIO 5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 87,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 7,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 20 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1,25 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 121,5 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 4 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,6 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 2,1 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 0,8 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,5 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU CON DESECANTE INTEGRADO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 2 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 3 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 4 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 5 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 6 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 7 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 8 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 9 MG, 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 10 MG)

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN SOBRE QUE INCLUYE UNA TARJETA PORTABLISTER CON UN BLÍSTER.

Presentaciones: 14

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA

Acción terapéutica: Agentes inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EVIVORY® (Ponesimod) está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). EVIVORY® solo debe ser prescrito por neurólogos con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple y que conozcan el perfil de eficacia y seguridad de EVIVORY® y puedan discutir los beneficios/riesgos con los pacientes. Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos. EVIVORY® no está indicado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad. Pacientes de edad avanzada (= 65 años de edad): Los estudios clínicos de EVIVORY® no incluyeron pacientes de 65 años o más. Por lo tanto, se desconoce si la seguridad y la eficacia difieren en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

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
PATHEON FRANCE	40, BOULEVARD DE CHAMPARET	BOURGOIN JALLIEU	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5	FATIMA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA) - SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

Nombre comercial: EVIVORY

Nombre Genérico (IFA/s): PONESIMOD

Concentración: 4 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

PONESIMOD 4 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 17,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 1,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 4 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,25 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 21,5 mg NÚCLEO 1
TRIACETINA 0,12 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 0,16 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO 0,02 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO / OXIDO FERROSO FERRICO 0,03 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0,8 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 0,42 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,46 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU CON DESECANTE INTEGRADO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 2 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 3 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 4 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 5 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 6 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 7 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 8 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 9 MG, 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 10 MG)

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN SOBRE QUE INCLUYE UNA TARJETA PORTABLISTER CON UN BLÍSTER.

Presentaciones: 14

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA

Acción terapéutica: Agentes inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EVIVORY® (Ponesimod) está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). EVIVORY® solo debe ser prescrito por neurólogos con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple y que conozcan el perfil de eficacia y seguridad de EVIVORY® y puedan discutir los beneficios/riesgos con los pacientes. Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos. EVIVORY® no está indicado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad. Pacientes de edad avanzada (= 65 años de edad): Los estudios clínicos de EVIVORY® no incluyeron pacientes de 65 años o más. Por lo tanto, se desconoce si la seguridad y la eficacia difieren en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

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
PATHEON FRANCE	40, BOULEVARD DE CHAMPARET	BOURGOIN JALLIEU	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5	FATIMA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA) - SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

Nombre comercial: EVIVORY

Nombre Genérico (IFA/s): PONESIMOD

Concentración: 7 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

PONESIMOD 7 mg

Excipiente (s)

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

LACTOSA MONOHIDRATO 120,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 7,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 87,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 20 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1,25 mg NÚCLEO 1
POLIETILENGLICOL 3350 0,8 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,7 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 4 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO 0,57 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,23 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 2,1 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,6 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU CON DESECANTE INTEGRADO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 2 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 3 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 4 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 5 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 6 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 7 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 8 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 9 MG, 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 10 MG)

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN SOBRE QUE INCLUYE UNA TARJETA PORTABLISTER CON UN BLÍSTER.

Presentaciones: 14

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Código ATC: L04AA

Acción terapéutica: Agentes inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EVIVORY® (Ponesimod) está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). EVIVORY® solo debe ser prescrito por neurólogos con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple y que conozcan el perfil de eficacia y seguridad de EVIVORY® y puedan discutir los beneficios/riesgos con los pacientes. Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos. EVIVORY® no está indicado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad. Pacientes de edad avanzada (= 65 años de edad): Los estudios clínicos de EVIVORY® no incluyeron pacientes de 65 años o más. Por lo tanto, se desconoce si la seguridad y la eficacia difieren en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

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
PATHEON FRANCE	40, BOULEVARD DE CHAMPARET	BOURGOIN JALLIEU	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)
---------------	-------------------	----------	-----------------------------

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5	FATIMA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA) - SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

Nombre comercial: EVIVORY

Nombre Genérico (IFA/s): PONESIMOD

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
PONESIMOD 10 mg

Excipiente (s)

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

CELULOSA MICROCRISTALINA 87,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 7,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 20 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1,25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,25 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 117,5 mg NÚCLEO 1
OXIDO DE HIERRO ROJO 0,12 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0,32 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 2,1 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,6 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 0,8 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 4 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,07 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU CON DESECANTE INTEGRADO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 2 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 3 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 4 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 5 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 6 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 7 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 8 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 9 MG, 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 10 MG)

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN SOBRE QUE INCLUYE UNA TARJETA PORTABLISTER CON UN BLÍSTER.

Presentaciones: 14

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Código ATC: L04AA

Acción terapéutica: Agentes inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EVIVORY® (Ponesimod) está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). EVIVORY® solo debe ser prescrito por neurólogos con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple y que conozcan el perfil de eficacia y seguridad de EVIVORY® y puedan discutir los beneficios/riesgos con los pacientes. Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos. EVIVORY® no está indicado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad. Pacientes de edad avanzada (= 65 años de edad): Los estudios clínicos de EVIVORY® no incluyeron pacientes de 65 años o más. Por lo tanto, se desconoce si la seguridad y la eficacia difieren en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

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
PATHEON FRANCE	40, BOULEVARD DE CHAMPARET	BOURGOIN JALLIEU	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)
---------------	-------------------	----------	-----------------------------

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5	FATIMA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA) - SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

Nombre comercial: EVIVORY

Nombre Genérico (IFA/s): PONESIMOD

Concentración: 2 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

PONESIMOD 2 mg

Excipiente (s)

ESTEARATO DE MAGNESIO 0,25 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 23,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,25 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 17,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 1,5 mg NÚCLEO 1
TRIACETINA 0,12 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 0,42 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,5 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 0,16 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 0,8 mg CUBIERTA 1

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU CON DESECANTE INTEGRADO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 2 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 3 MG, 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 4 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 5 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 6 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 7 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 8 MG, 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO DE 9 MG, 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 10 MG)

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN SOBRE QUE INCLUYE UNA TARJETA PORTABLISTER CON UN BLÍSTER.

Presentaciones: 14

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA

Acción terapéutica: Agentes inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EVIVORY® (Ponesimod) está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). EVIVORY® solo debe ser prescrito por neurólogos con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple y que conozcan el perfil de eficacia y seguridad de EVIVORY® y

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

puedan discutir los beneficios/riesgos con los pacientes. Pacientes pediátricos (<18 años de edad): No se ha evaluado la seguridad y eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos. EVIVORY® no está indicado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años de edad. Pacientes de edad avanzada (= 65 años de edad): Los estudios clínicos de EVIVORY® no incluyeron pacientes de 65 años o más. Por lo tanto, se desconoce si la seguridad y la eficacia difieren en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

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
PATHEON FRANCE	40, BOULEVARD DE CHAMPARET	BOURGOIN JALLIEU	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
KONAPHARMA AG	IM WANNENBODEN 16	PRATTELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	ruta 8, km 63.5	FATIMA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: BÉLGICA (REINO DE BÉLGICA) - SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

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

Expediente Nº: 1-0047-2001-000575-21-5



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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