

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL****EVIVORY
PONESIMOD
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 20 mg
Comprimidos recubiertos**

Vía oral

COMPOSICIÓNEVIVORY 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, o 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: croscarmelosa sódica, lactosa **monohidrato**, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona K30, **dióxido de silicio coloidal** y laurilsulfato de sodio, 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 y 20 mg), lactosa **monohidrato**, macrogol, dióxido de titanio y triacetina).EVIVORY 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ponesimod 20 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica, lactosa **monohidrato**, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona K30, **dióxido de silicio coloidal** y laurilsulfato de sodio, Opadry II (hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro amarillo, lactosa **monohidrato**, macrogol, dióxido de titanio y triacetina).**INDICACIONES**

EVIVORY (Ponesimod) está indicado para:

El tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) **con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen.**

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 pediátricosPacientes 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****Pacientes de edad avanzada**

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 (ver “Farmacología clínica, Farmacocinética, Poblaciones y condiciones especiales, Pacientes de edad avanzada”).

DESCRIPCIÓN

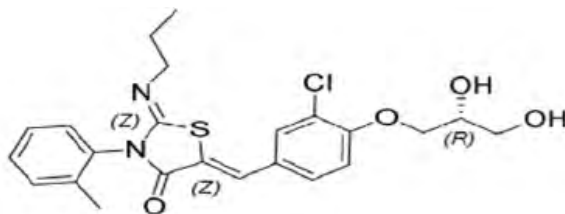
Nombre químico: (2Z,5Z)-5-[3-cloro-4-[(2R)-2,3-dihidroxiopropoxi]benciliden]-3-(2-metilfenil)-2-(propilimino)-1,3-tiazolidin-4-ona

Fórmula molecular y masa molecular:

fórmula molecular: $C_{23}H_{25}ClN_2O_4S$

masa molecular: 460,97 g/mol

Fórmula estructural:



Propiedades fisicoquímicas: El principio activo es un polvo de color blanco a amarillento claro con una solubilidad de 0,669 $\mu\text{g/ml}$ en agua a 20°C y prácticamente insoluble o insoluble en medios acuosos con pH de 1,23 a 12,79

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inmunosupresores selectivos,

Código ATC: L04AA50

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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 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 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 ($E_{\max FC}$) 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 homogénea de aumento de la incidencia de valores atípicos del intervalo QTcI asociados

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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 6: 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.

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 (≥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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**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 a 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 del 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 ¹⁴C-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 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-∞} 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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_{ax} 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.

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 para inicio de tratamiento 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 para inicio de tratamiento (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 1 a continuación (ver “Advertencias y precauciones, Cardiovasculares, Ajuste ascendente para la reducción de la frecuencia cardíaca”).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

Tabla 1: 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.

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 especialesPacientes 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”).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****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 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****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.
- 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

- 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 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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.

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”).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****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.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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, Insuficiencia hepática”)

InmunitariasRiesgo de infecciones

EVIVORY provoca una reducción dosis dependiente 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

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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 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”).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg***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, Bradiarritmia 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, 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”).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**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 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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 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:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

- 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 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****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.

PsiquiátricasDepresión 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.

Salud reproductiva: Potencial en mujeres y hombresRiesgo 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”).

FertilidadMujeres

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”).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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.

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.

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 medicamentosEfecto 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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 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 5 se basan en estudios de interacción farmacológica.

Tabla 5: 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-	El uso concomitante debe realizarse con precaución

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

		hidroxipropranolol. La administración concomitante con propranolol una vez al día en el equilibrio produjo un efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca	(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 $C_{\text{máx}}$ 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.
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,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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 3).

Tabla 3: 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)
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)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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 (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”).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**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, hipercalcemia, 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 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 cuantitativosHallazgos 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%).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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 4: 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® N = 565 %	Teriflunomida 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, Bradiarritmia 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
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.

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.

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 7).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

Diseño del ensayo y datos demográficos del estudio

Tabla 7: Resumen de los datos demográficos de los pacientes del estudio OPTIMUM en EM recurrente

Estudio #	Diseño del ensayo	Dosificación, Vía de administración y Duración	Sujetos del estudio (n)	Edad promedio (rango)	Sexo
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 8).

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 8: 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%

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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

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 9.

Tabla 9: 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
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)*	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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)

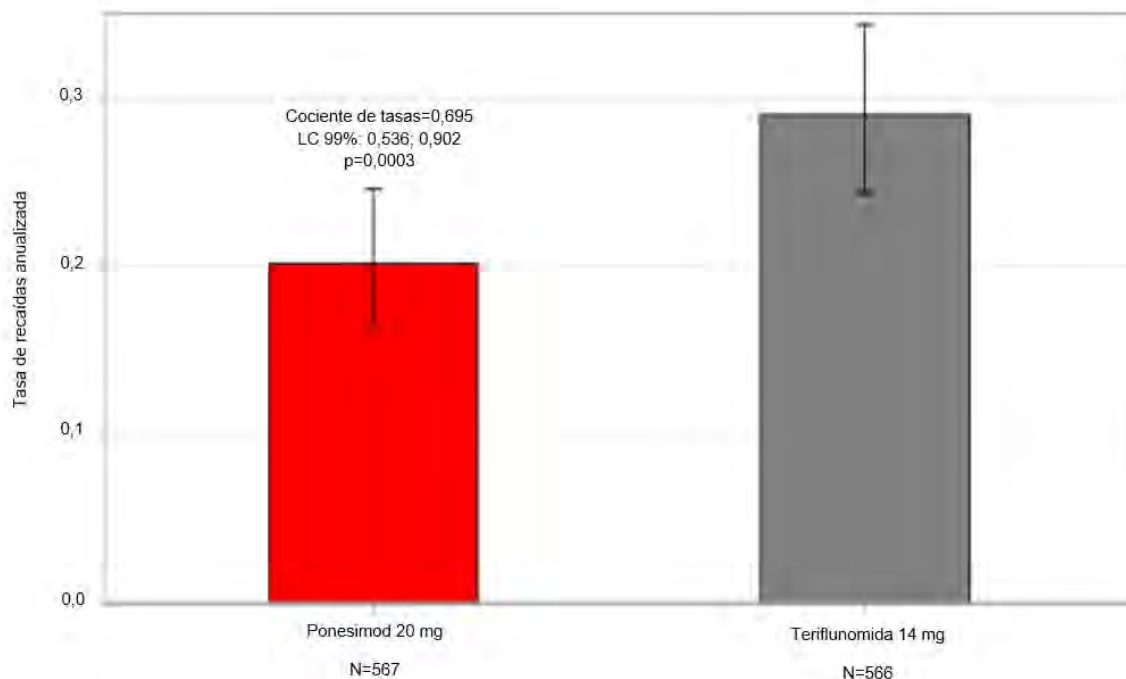
Principal criterio de valoración

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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 $MC_{\text{áx}}$ 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 en el AUC_{0-24} y la $MC_{\text{áx}}$, 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 AUC_{0-24} clínica en el equilibrio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

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 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.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a no más de 30°C.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EVIVORY COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

PRESENTACIÓN

EVIVORY 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg

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 recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A. Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.

Reacondicionado por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2300, Quilicura, Santiago.

Distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Venta bajo receta simple.

Registro I.S.P N°:

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@jancl.jnj.com

Por teléfono: 800-835-161

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