

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8 en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 2 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 6 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ponvory 2 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de ponesimod

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 23 mg de lactosa.

Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de ponesimod

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 22 mg de lactosa.

Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de ponesimod

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 21 mg de lactosa.

Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de ponesimod

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 118 mg de lactosa.

Ponvory 6 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 6 mg de ponesimod

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 117 mg de lactosa.

Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 7 mg de ponesimod

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 117 mg de lactosa.

Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 8 mg de ponesimod

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 116 mg de lactosa.

Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 9 mg de ponesimod

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 115 mg de lactosa.

Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ponesimod

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 114 mg de lactosa.

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de ponesimod

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 104 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Ponvory 2 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido blanco, redondo, biconvexo y recubierto con película de 5 mm de diámetro con “2” en una cara y un arco en la otra cara.

Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido rojo, redondo, biconvexo y recubierto con película de 5 mm de diámetro con “3” en una cara y un arco en la otra cara.

Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido púrpura, redondo, biconvexo y recubierto con película de 5 mm de diámetro con “4” en una cara y un arco en la otra cara.

Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido verde, redondo, biconvexo y recubierto con película de 8,6 mm de diámetro con “5” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Ponvory 6 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido blanco, redondo, biconvexo y recubierto con película de 8,6 mm de diámetro con “6” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido rojo, redondo, biconvexo y recubierto con película de 8,6 mm de diámetro con “7” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido púrpura, redondo, biconvexo y recubierto con película de 8,6 mm de diámetro con “8” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido marrón, redondo, biconvexo y recubierto con película de 8,6 mm de diámetro con “9” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido naranja, redondo, biconvexo y recubierto con película de 8,6 mm de diámetro con “10” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido amarillo, redondo, biconvexo y recubierto con película de 8,6 mm de diámetro con “20” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ponvory está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Inicio del tratamiento

El tratamiento se debe iniciar con el envase de inicio del tratamiento de 14 días (ver sección 6.5). El tratamiento empieza con un comprimido de 2 mg por vía oral una vez al día el día 1, y la dosis se va aumentando escalonadamente conforme al esquema de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 1.

Tabla 1: Esquema de ajuste de la dosis

Día de ajuste de la dosis	Dosis diaria
Día 1 y 2	2 mg
Día 3 y 4	3 mg
Día 5 y 6	4 mg
Día 7	5 mg
Día 8	6 mg
Día 9	7 mg
Día 10	8 mg
Día 11	9 mg
Día 12, 13 y 14	10 mg

Si se interrumpe el ajuste de la dosis, se deben seguir las instrucciones sobre las dosis omitidas (ver también sección 4.2, “Reinicio del tratamiento tras la interrupción del mismo durante el periodo de ajuste o mantenimiento de la dosis”).

Dosis de mantenimiento

Una vez finalizado el ajuste de la dosis (ver también sección 4.2, Inicio del tratamiento), la dosis de mantenimiento recomendada de Ponvory es de un comprimido de 20 mg por vía oral una vez al día.

Reinicio del tratamiento tras la interrupción del mismo durante el periodo de ajuste o mantenimiento de la dosis

- 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 la dosis del día 1 (2 mg) del esquema de ajuste de la dosis (nuevo envase de inicio del tratamiento).

Si se omiten 4 o más dosis consecutivas de ponesimod durante los periodos de ajuste o mantenimiento de la dosis, se recomienda llevar a cabo la misma monitorización de la primera dosis que en el caso del inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

En los estudios clínicos de ponesimod no se incluyó a pacientes de 65 años o más edad. Ponesimod se debe prescribir con precaución en pacientes de 65 años o más edad debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal

Basándose en estudios de farmacología clínica, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) (ver sección 5.2).

Ponvory está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B y C de Child-Pugh, respectivamente) (ver las secciones 4.3 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ponvory en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Ponesimod se debe administrar una vez al día por vía oral. Ponesimod se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Estado inmunodeficiente (ver sección 4.4).
- Pacientes que, en los últimos 6 meses, han presentado 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 según la New York Heart Association (NYHA, por sus siglas en inglés).
- Pacientes con presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, a menos que el paciente lleve un marcapasos funcional (ver sección 4.4).
- Infecciones activas graves, infecciones crónicas activas.
- Neoplasias activas.
- Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B y C de Child-Pugh, respectivamente).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bradiarritmia

Inicio del tratamiento con ponesimod

A todos los pacientes se les debe realizar un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con ponesimod para determinar si presentan alteraciones de la conducción preexistentes. En pacientes con determinadas afecciones preexistentes, se recomienda llevar a cabo una monitorización de la primera dosis (ver a continuación).

El inicio del tratamiento con ponesimod puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca (FC), así como retrasos en la conducción AV (ver las secciones 4.8 y 5.1); por lo tanto, se debe emplear un esquema de aumento de dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de ponesimod (20 mg) (ver sección 4.2).

Después de la primera dosis de ponesimod, la disminución de la FC comienza normalmente durante la primera hora y alcanza su punto más bajo dentro de las 2-4 horas siguientes. La FC vuelve normalmente a los niveles iniciales 4-5 horas después de la administración. La disminución media de la FC el día 1 de la dosificación (2 mg) fue de 6 lpm. Con el aumento de la dosis después del día 1, la disminución de la FC es menos pronunciada, no observándose disminución adicional alguna de la FC tras la administración a partir del día 3.

Si la administración de ponesimod se inicia en pacientes que reciben tratamiento con beta-bloqueantes, se debe tener especial precaución debido a los efectos aditivos sobre la disminución de la frecuencia cardíaca; puede ser necesario interrumpir temporalmente el tratamiento con beta-bloqueantes antes de iniciar el tratamiento con ponesimod (ver la sección siguiente y la sección 4.5).

En pacientes que reciben una dosis estable de beta-bloqueante, se debe tener en cuenta la FC en reposo antes de iniciar el tratamiento con ponesimod. En pacientes en tratamiento crónico con beta-bloqueantes, se puede introducir ponesimod si la FC en reposo es superior a 55 lpm. Si la FC en reposo es inferior o igual a 55 lpm, el tratamiento con beta-bloqueantes se debe interrumpir hasta que la FC inicial sea superior a 55 lpm. Se puede iniciar el tratamiento con ponesimod y reiniciar el tratamiento con beta-bloqueantes una vez finalizado el periodo de aumento de dosis de ponesimod y hasta la dosis de mantenimiento establecida (ver sección 4.5). El tratamiento con beta-bloqueantes se puede iniciar en pacientes que reciben dosis estables de ponesimod.

Monitorización de la primera dosis en pacientes con determinadas afecciones cardíacas preexistentes

Dado que el inicio del tratamiento con ponesimod puede provocar una disminución de la FC, se recomienda llevar a cabo una monitorización de la primera dosis durante 4 horas en pacientes con

bradicardia sinusal [FC inferior a 55 latidos por minuto (lpm)], bloqueo AV de primer o segundo grado [tipo Mobitz I] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca ocurridos más de 6 meses antes del inicio del tratamiento y que se encuentran en situación estable (ver sección 5.1).

Administrar la primera dosis de ponesimod en un entorno en el que se disponga de los recursos necesarios para tratar adecuadamente la bradicardia sintomática. Monitorizar a los pacientes durante 4 horas después de la primera dosis para detectar signos y síntomas de bradicardia, realizando mediciones de pulso y tensión arterial al menos una vez cada hora. Obtener un ECG en estos pacientes al final del período de observación de 4 horas.

Se recomienda llevar a cabo una monitorización adicional después de 4 horas si se observa alguna de las siguientes anomalías (incluso en ausencia de síntomas), continuando con la monitorización hasta que se resuelva la anomalía:

- la FC es inferior a 45 lpm 4 horas después de la dosis
- la FC se encuentra en el nivel más bajo observado desde que se administró la dosis 4 horas después de la dosis, lo que sugiere que es posible que no se haya producido el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón
- el ECG realizado 4 horas después de la administración de la dosis muestra indicios de bloqueo AV de segundo grado o de grado superior

Si aparecen bradicardia sintomática, bradiarritmia o síntomas relacionados con la conducción después de la dosis o si el ECG realizado 4 horas después de la administración de la dosis muestra un indicio de bloqueo AV de segundo grado o de grado superior o un QTc superior o igual a 500 ms, iniciar el tratamiento adecuado, comenzar la monitorización continua por ECG y continuar con la monitorización hasta que los síntomas se hayan resuelto si no se requiere tratamiento farmacológico. Si se requiere tratamiento farmacológico, continuar con la monitorización durante la noche y repetir la monitorización durante 4 horas después de la segunda dosis.

Se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento con ponesimod en los siguientes pacientes para determinar el beneficio-riesgo global y la estrategia de monitorización más adecuada

- En pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTc superior a 500 ms) o que ya estén en tratamiento con medicamentos para prolongar el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas (riesgo de *torsades de pointes*)
- En pacientes con aleteo/fibrilación auricular o arritmias tratados con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia (p. ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol) (ver sección 4.5)
- 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 (AIT, accidente cerebrovascular ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento) e hipertensión no controlada, ya que estos pacientes pueden tolerar mal una bradicardia significativa, por lo que no se recomienda el tratamiento
- En pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o bloqueo AV de grado superior, síndrome de disfunción sinusal o bloqueo cardíaco sinoauricular (ver sección 4.3)
- En pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática
- En pacientes que reciban terapia concomitante con fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca (p. ej., beta-bloqueantes, antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos como diltiazem y verapamilo, y otros fármacos que puedan reducir la FC como la digoxina) (ver más arriba y la sección 4.5), considerar la potencial necesidad de cambiar a medicamentos que no reduzcan la FC. El uso concomitante de estos medicamentos durante el inicio del tratamiento con ponesimod se puede asociar con bradicardia grave y bloqueo cardíaco.

Infecciones

Riesgo de infecciones

Ponesimod provoca una reducción dosis-dependiente del recuento linfocitario periférico hasta un 30-40 % de los valores iniciales debido a la retención reversible de linfocitos en tejidos linfoides. Por

tanto, ponesimod puede aumentar el riesgo de infecciones (ver sección 4.8). Se han notificado infecciones mortales raras y potencialmente mortales en asociación con moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P).

Antes de iniciar el tratamiento con ponesimod, se deben revisar los resultados de un hemograma completo reciente con diferencial (incluido el recuento de linfocitos) (es decir, de los últimos 6 meses o después de interrumpir el tratamiento anterior). También se recomienda realizar evaluaciones periódicas durante el tratamiento mediante hemogramas. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$, el tratamiento con ponesimod se debe interrumpir hasta que se alcance un nivel $>0,8 \times 10^9/l$, momento en que se puede considerar volver a iniciar el tratamiento con ponesimod.

El inicio del tratamiento con ponesimod se debe retrasar en pacientes con infección activa grave hasta su resolución.

En pacientes con síntomas de infección durante el tratamiento se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con ponesimod si un paciente desarrolla una infección grave.

Durante el programa de desarrollo clínico, efectos farmacodinámicos tales como los efectos reductores del recuento linfocitario periférico volvieron a la normalidad durante 1 semana posterior a la interrupción del tratamiento con ponesimod. En el estudio OPTIMUM, los recuentos linfocitarios periféricos volvieron a la normalidad en las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con ponesimod, que fue el primer punto temporal evaluado. La vigilancia de los signos y síntomas de infección se debe mantener durante 1-2 semanas después de interrumpir el tratamiento con ponesimod (ver a continuación y sección 4.8).

Infecciones de herpes virales

Se han notificado casos de infección de herpes virales durante el programa de desarrollo clínico de ponesimod (ver sección 4.8).

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o sin documentación que confirme que han completado la vacunación contra el virus de varicela-zóster (VZV) se deben realizar pruebas de anticuerpos contra el VZV antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda que los pacientes que no presenten anticuerpos contra la varicela se sometan a un ciclo completo de vacunación contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con ponesimod. El tratamiento con ponesimod se debe retrasar 4 semanas después de la vacunación para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo. Ver sección Vacunaciones a continuación.

Infecciones criptocócicas

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con otros moduladores del receptor S1P. No se han notificado casos de MC en pacientes tratados con ponesimod en el programa de desarrollo clínico. Los médicos deben vigilar los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica se deben someter a una inmediata evaluación diagnóstica y a tratamiento. El tratamiento con ponesimod se debe suspender hasta que se haya descartado una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección vírica oportunista del cerebro causada por el virus de John Cunningham (VJC) que, en general, solo se produce en pacientes inmunodeprimidos y que suele ser mortal o producir discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la LMP son diversos, progresan durante días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que dan lugar a confusión y cambios de personalidad.

No se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con ponesimod durante el programa de desarrollo clínico; sin embargo, se ha notificado LMP en pacientes tratados con un modulador del

receptor SIP y otras terapias para la esclerosis múltiple (EM) y se ha asociado con algunos factores de riesgo (p. ej., pacientes inmunodeprimidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o a los hallazgos en una resonancia magnética (RM) que puedan sugerir la presencia de LMP. Los hallazgos de una RM pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de la existencia de LMP, se debe suspender el tratamiento con ponesimod hasta que se haya descartado la LMP. Si se confirma el diagnóstico, se debe interrumpir el tratamiento con ponesimod.

Tratamiento previo y concomitante con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

En pacientes que estén recibiendo tratamiento antineoplásico, inmunomodulador o inmunosupresor (incluidos corticosteroides) o que presenten antecedentes de uso previo de estos medicamentos, se deben considerar los posibles efectos aditivos no deseados sobre el sistema inmunitario antes de iniciar el tratamiento con ponesimod (ver sección 4.5).

Al cambiar de medicamentos con efectos inmunológicos prolongados, se debe considerar la semivida y el mecanismo de acción de estos medicamentos para evitar efectos aditivos no deseados sobre el sistema inmunitario y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar el tratamiento con ponesimod.

El modelo farmacocinético/farmacodinámico indica que los recuentos linfocitarios volvieron al rango normal en >90 % de los sujetos sanos durante la semana posterior a la interrupción del tratamiento con ponesimod (ver sección 5.1). Durante el programa de desarrollo clínico, efectos farmacodinámicos tales como la disminución de los recuentos linfocitarios periféricos volvieron a la normalidad durante la semana siguiente a la administración de la última dosis.

El uso de inmunosupresores puede producir un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario, por lo que se debe tener precaución hasta 1 semana después de la última dosis de ponesimod (ver sección 4.5).

Vacunaciones

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas en pacientes que toman ponesimod. Las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con ponesimod.

Evite el uso de vacunas vivas atenuadas mientras los pacientes estén tomando ponesimod. Si se requiere la inmunización con el uso de vacunas vivas atenuadas, el tratamiento con ponesimod se debe suspender desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de una vacunación programada (ver sección 4.5).

Edema macular

Ponesimod aumenta el riesgo de edema macular (ver sección 4.8). Se recomienda realizar a todos los pacientes una evaluación oftalmológica del fondo de ojo, incluida la mácula, antes de comenzar el tratamiento y nuevamente en cualquier momento si un paciente informa de alguna alteración visual durante el tratamiento con ponesimod.

Según la experiencia de los ensayos clínicos en pacientes con todas las dosis de ponesimod, la tasa de edema macular fue del 0,7 % y la mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo preexistentes o comorbilidades. La mayoría de los casos se produjeron durante los primeros 6 meses de terapia.

La terapia con ponesimod no se debe iniciar en pacientes con edema macular hasta que éste se resuelva.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con ponesimod en pacientes con edema macular. Los pacientes que presenten síntomas visuales de edema macular deben ser evaluados y, si se confirma el diagnóstico, se debe interrumpir el tratamiento con ponesimod. La decisión de si se debe reiniciar el

tratamiento con ponesimod después de la resolución debe tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos para el paciente de forma individual

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con moduladores del receptor S1P. Por lo tanto, estos pacientes se deben someter a controles regulares del fondo de ojo, incluida la mácula, antes de iniciar el tratamiento con ponesimod y tener evaluaciones de seguimiento mientras reciben la terapia.

Efectos respiratorios

Se han observado reducciones dosis-dependientes en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y reducciones en la capacidad pulmonar de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}) en pacientes tratados con ponesimod, principalmente durante el primer mes después de iniciar el tratamiento (ver sección 4.8). Los síntomas respiratorios asociados con el tratamiento con ponesimod se pueden revertir con la administración de un agonista beta₂ de acción corta.

Se debe usar ponesimod con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Durante el tratamiento con ponesimod se debe realizar una evaluación espirométrica de la función respiratoria, si está clínicamente indicado.

Daño hepático

Se pueden producir incrementos de las transaminasas en pacientes tratados con ponesimod (ver sección 4.8). Se deben revisar los niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de transaminasas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con ponesimod.

Los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, erupción con eosinofilia o ictericia y/o orina oscura durante el tratamiento, deben ser monitorizados por posible hepatotoxicidad. El uso de ponesimod se debe interrumpir si se confirma daño hepático significativo (por ejemplo, nivel de ALT superior a 3 veces el LSN y nivel de bilirrubina total superior a 2 veces el LSN).

Aunque no existen datos para afirmar que los pacientes con hepatopatía preexistente presenten mayor riesgo de valores elevados en las pruebas de función hepática cuando se toma ponesimod, se debe tener precaución cuando ponesimod se utilice en pacientes con antecedentes de hepatopatía significativa (ver sección 4.2).

Incremento de la tensión arterial

Se observó un leve aumento reversible de la tensión arterial (cambio medio inferior a 3 mmHg) en pacientes tratados con ponesimod (ver sección 4.8). La tensión arterial se debe monitorizar regularmente durante el tratamiento con ponesimod y controlar adecuadamente.

Neoplasia cutánea

Dado que existe un riesgo potencial de neoplasias cutáneas (ver sección 4.8), se debe advertir a los pacientes tratados con ponesimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia con PUVA.

Mujeres en edad fértil

Según estudios en animales, ponesimod puede causar daño fetal. Debido al riesgo para el feto, ponesimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces (ver secciones 4.3 y 4.6). Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe disponer de un resultado negativo en una prueba de embarazo (ver sección 4.6). Dado que se tarda aproximadamente 1 semana en eliminar ponesimod del organismo, las mujeres en

edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar el embarazo durante el tratamiento con ponesimod y durante 1 semana después de dejar el tratamiento.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de S1P. No se han notificado acontecimientos de este tipo en pacientes tratados con ponesimod durante el programa de desarrollo clínico. Sin embargo, si un paciente tratado con ponesimod presenta cualquier síntoma/signo neurológico o psiquiátrico inesperado (p. ej., déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales o cualquier otro síntoma/signo cortical neurológico), cualquier síntoma/signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar la realización de una RM. Los síntomas de SEPR suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar a un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha de la presencia de SEPR, se debe interrumpir el tratamiento con ponesimod.

Recurrencia de la actividad de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con ponesimod

Rara vez se ha notificado una reagudización grave de la enfermedad, incluido el rebrote de la enfermedad, después de la interrupción del tratamiento con un modulador del receptor S1P. Se debe considerar la posibilidad de una reagudización grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con ponesimod. Se debe observar a los pacientes para detectar una reagudización grave o una recurrencia de la actividad de la enfermedad elevada tras interrumpir el tratamiento con ponesimod y se debe iniciar el tratamiento apropiado, si fuera necesario (ver arriba).

Excipientes

Lactosa

Ponvory contiene lactosa (ver sección 2). Los pacientes con intolerancia hereditaria rara a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamiento con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Ponesimod no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunológicos aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración (ver sección 4.4).

Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Ponesimod no se ha estudiado en pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.4).

Beta-bloqueantes

El efecto cronotrópico negativo de la coadministración de ponesimod y propranolol se evaluó en un estudio de seguridad farmacodinámica específico. La adición de ponesimod a propranolol en estado estacionario tiene un efecto aditivo sobre el efecto en la FC.

En un estudio de interacción farmacológica, se administró el esquema de aumento de la dosis de ponesimod (ver sección 4.2) a sujetos que recibían propranolol (80 mg) una vez al día en estado estacionario. En comparación con la administración de ponesimod solo, la combinación con propranolol provocó una disminución en la frecuencia cardíaca media por hora de 12,4 lpm (IC del 90 %: -15,6 a -9,1) tras la primera dosis de ponesimod (2 mg) y de 7,4 lpm (IC del 90 %: -10,9 a -3,9) en la primera dosis de ponesimod (20 mg) administrada tras el aumento de la dosis. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética de ponesimod o de propranolol.

Vacunas

Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran mientras se está siendo tratado con ponesimod y hasta 1 semana tras su interrupción (ver sección 4.4).

El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar riesgo de infección y, por tanto, se debe evitar durante el tratamiento con ponesimod y hasta 1 semana después de la interrupción del tratamiento con ponesimod (ver sección 4.4).

Efecto de otros medicamentos sobre ponesimod

Es poco probable que los medicamentos que son inhibidores de las principales enzimas CYP o UGT afecten a la farmacocinética de ponesimod (ver sección 5.2).

La coadministración de ponesimod con inductores fuertes de múltiples vías metabólicas de ponesimod (ver sección 5.2) puede disminuir la exposición sistémica de ponesimod. No está claro si la disminución es clínicamente relevante.

Ponesimod no es un sustrato de los transportadores P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3. Es poco probable que los medicamentos que son inhibidores de estos transportadores afecten a la farmacocinética de ponesimod.

Efecto de ponesimod sobre otros medicamentos

Es poco probable que ponesimod y sus metabolitos muestren alguna interacción farmacológica potencial clínicamente relevante para las enzimas CYP o UGT o transportadores (ver sección 5.2).

Anticonceptivos orales

La coadministración de ponesimod con un anticonceptivo hormonal oral (que contiene 1 mg de noretisterona/noretindrona y 35 mcg de etinilestradiol) no mostró interacción farmacocinética clínicamente relevante con ponesimod. Por tanto, no cabe esperar que el uso concomitante de ponesimod disminuya la eficacia de los anticonceptivos hormonales. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contengan otros progestágenos; sin embargo, no cabe esperar un efecto de ponesimod sobre su exposición.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres

Ponvory está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos (ver sección 4.3). Antes de iniciar el tratamiento con Ponvory en mujeres en edad fértil, se debe disponer de una prueba de embarazo negativa y se debe asesorar a las mujeres sobre el riesgo potencial grave para el feto y sobre la necesidad de utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con ponesimod. Dado que se tarda aproximadamente 1 semana en eliminar ponesimod del organismo después de interrumpir el tratamiento, el riesgo potencial para el feto puede persistir y las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante este período (ver sección 4.4).

En la lista de verificación para profesionales sanitarios también se incluyen medidas específicas. Estas medidas se deben implementar antes de prescribir ponesimod a las pacientes y durante el tratamiento.

En caso de que se interrumpa el tratamiento con ponesimod para planificar un embarazo, se debe considerar la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad (ver sección 4.4).

Embarazo

Ponvory está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Aunque no existen datos sobre el uso de ponesimod en mujeres embarazadas, los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, la administración de ponesimod se debe interrumpir inmediatamente. La mujer debe recibir asesoramiento médico sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento (ver sección 5.3) y se deben realizar exámenes de seguimiento.

En base a la experiencia clínica en pacientes que recibieron otro modulador del receptor de S1P, el uso se asocia con un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes.

Lactancia

Se desconoce si ponesimod o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Un estudio en ratas lactantes ha indicado la excreción de ponesimod en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/bebés. Ponvory no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ponesimod sobre la fertilidad humana. Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que ponesimod se asocie con un mayor riesgo de reducción de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia son nasofaringitis (19,7 %), alanina aminotransferasa elevada (17,9 %) e infección respiratoria de vías altas (11 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con ponesimod en ensayos clínicos controlados y ensayos de extensión no controlados se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer

lugar. Las frecuencias se definieron utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior	infección del tracto urinario, bronquitis, influenza, rinitis, infección del tracto respiratorio, infección vírica del tracto respiratorio, faringitis, sinusitis, infección vírica, herpes zóster, laringitis, neumonía	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		linfopenia, recuento de linfocitos disminuido	
Trastornos psiquiátricos		depresión, insomnio, ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso		mareos, hipoestesia, somnolencia, migraña, convulsión	
Trastornos oculares		edema macular	
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo	
Trastornos cardíacos			bradicardia
Trastornos vasculares		hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea, tos	
Trastornos gastrointestinales		dispepsia	boca seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, esguince de ligamento	hinchazón articular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		fatiga, pirexia, edema periférico, molestia en el pecho	
Exploraciones complementarias	alanina aminotransferasa elevada	aspartato aminotransferasa elevada, hipercolesterolemia, enzima hepática aumentada, proteína C reactiva elevada, transaminasas elevadas, colesterol en sangre elevado	hiperpotasemia

Descripción de algunas reacciones adversas

Bradiarritmia

En el estudio de fase 3 OPTIMUM (ver sección 5.1), se produjo bradicardia al inicio del tratamiento (bradicardia sinusal/FC inferior a 50 lpm en el ECG el día 1) en el 5,8 % de los pacientes tratados con ponesimod en comparación con el 1,6 % de los pacientes que recibieron 14 mg de 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 ponesimod. El día 1, 3 pacientes tratados con ponesimod tuvieron FC asintomática inferior o igual a 40 lpm tras la administración; los 3 pacientes tenían FC iniciales por debajo de 55 lpm.

El inicio del tratamiento con ponesimod se ha asociado con retrasos transitorios en la conducción AV que siguen un patrón temporal similar al de la disminución observada en la FC durante el ajuste de dosis. Los retrasos en la conducción AV se manifestaron como bloqueo AV de primer grado (intervalo PR prolongado en el ECG), que se produjo en el 3,4 % de los pacientes tratados con ponesimod y en el 1,2 % de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida en el estudio OPTIMUM. En OPTIMUM no se observó ningún bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz I (Wenckebach). Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias, asintomáticas, se resolvieron en 24 horas, se resolvieron sin intervención y no requirieron la interrupción del tratamiento con ponesimod.

Infecciones

En el estudio de fase 3 OPTIMUM (ver sección 5.1), la tasa global de infecciones fue comparable entre los pacientes tratados con ponesimod y los que recibieron 14 mg de teriflunomida (54,2 % frente a 52,1 %, respectivamente). La nasofaringitis y las infecciones víricas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ponesimod. Se produjeron infecciones graves o serias en el 1,6 % de los pacientes tratados con ponesimod, en comparación con el 0,9 % de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida.

En OPTIMUM, la tasa de infecciones de herpes no fue diferente entre los pacientes tratados con ponesimod y los que recibieron 14 mg de teriflunomida (4,8 %).

Reducción del recuento de linfocitos en sangre

En OPTIMUM, el 3,2 % de los pacientes tratados con ponesimod, en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida, experimentaron recuentos linfocitarios inferiores a $0,2 \times 10^9/l$, con valores que generalmente se recuperaron hasta más de $0,2 \times 10^9/l$ mientras permanecieron en tratamiento con ponesimod.

Edema macular

En OPTIMUM, se notificó edema macular en el 1,1 % de los pacientes tratados con ponesimod, en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida.

Elevación de las enzimas hepáticas

En el estudio OPTIMUM, aumentaron los niveles de ALT hasta tres y cinco veces el límite superior de la normalidad (LSN) en el 17,3 % y el 4,6 % de los pacientes tratados con ponesimod, respectivamente, en comparación con el 8,3 % y el 2,5 % de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida, respectivamente. Los niveles de ALT aumentaron hasta ocho veces el LSN en el 0,7 % de los pacientes tratados con ponesimod, en comparación con el 2,1 % de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida. La mayoría de las elevaciones se produjeron dentro de los 6 o 12 meses siguientes al inicio del tratamiento. Los niveles de ALT volvieron a la normalidad después de suspender el tratamiento con ponesimod. La mayoría de los casos de elevación de $ALT \geq 3 \times LSN$ se resolvieron durante el tratamiento continuado con ponesimod, y los casos restantes se resolvieron al interrumpir el tratamiento. En los ensayos clínicos, el tratamiento con ponesimod se interrumpió si la elevación superaba 3 veces y el paciente mostraba síntomas relacionados con la disfunción hepática.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dosis-dependientes en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) en pacientes tratados con ponesimod (ver sección 4.4). En OPTIMUM, una mayor proporción de pacientes tratados con ponesimod (19,4 %) tuvo una reducción de más del 20 % desde el valor inicial en el porcentaje de FEV₁ previsto en comparación con el 10,6 % de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. La reducción con respecto al valor inicial en el porcentaje de FEV₁ previsto a los 2 años fue del 8,3 % en los pacientes tratados con ponesimod, en comparación con el 4,4 % en los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida. Los cambios en FEV₁ y DL_{CO} parecen ser parcialmente reversibles después de la interrupción del tratamiento. En el estudio OPTIMUM, 7 pacientes interrumpieron el tratamiento con ponesimod debido a acontecimientos adversos pulmonares (dísnea). Ponesimod se ha probado en pacientes con EM con asma leve o moderada o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los cambios en el FEV₁ fueron similares en este subgrupo en comparación con el subgrupo de pacientes sin trastornos pulmonares iniciales.

Tensión arterial elevada

En OPTIMUM, los pacientes tratados con ponesimod presentaron un aumento promedio de 2,9 mmHg en la tensión arterial sistólica y de 2,8 mmHg en la tensión arterial diastólica, en comparación con 2,8 mmHg y 3,1 mmHg en los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida, respectivamente. El aumento de la tensión arterial con ponesimod se detectó por primera vez aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento y persistió con el tratamiento continuado. Los valores de tensión arterial después de interrumpir el tratamiento con ponesimod indican reversibilidad. La hipertensión se notificó como reacción adversa en el 10,1 % de los pacientes tratados con ponesimod y en el 9,0 % de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida.

Neoplasia cutánea

En OPTIMUM, se notificaron un caso de melanoma maligno y dos casos de carcinoma basocelular (0,4%) en pacientes tratados con ponesimod en comparación con un caso de carcinoma basocelular (0,2 %) en pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas en asociación con otro modulador del receptor S1P.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

En pacientes con sobredosis de ponesimod, especialmente al inicio/reinicio del tratamiento, es importante observar la presencia de signos y síntomas de bradicardia, así como de bloqueos en la conducción AV, que pueden incluir monitorización durante la noche. Es necesario llevar a cabo mediciones periódicas de la frecuencia del pulso y de la tensión arterial, y se debe realizar un ECG (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Tratamiento

No existe un antídoto específico para ponesimod. Ni la diálisis ni el intercambio de plasma darían como resultado la eliminación significativa de ponesimod del organismo. La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por ponesimod se puede revertir con atropina.

En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con ponesimod y se debe administrar un tratamiento de soporte general hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto. Se recomienda ponerse en contacto con un centro de toxicología para obtener las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA50

Mecanismo de acción

Ponesimod es un modulador del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (S1P). Ponesimod se une con alta afinidad al receptor 1 de S1P localizado en los linfocitos.

Ponesimod bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, lo que reduce la cantidad de linfocitos presentes en sangre periférica. El mecanismo por el cual ponesimod ejerce efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple puede implicar la reducción de la migración de linfocitos al sistema nervioso central.

Efectos farmacodinámicos

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, con la mayor reducción observada 6 horas después de la administración de la dosis, causada por la retención reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Después de 7 dosis diarias de 20 mg, la mayor reducción en el 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 linfocitos B [CD19+] y linfocitos T [CD3+] de sangre periférica, linfocitos T cooperadores [CD3+CD4+] y linfocitos T citotóxicos [CD3+CD8+] se ven afectados, mientras que las células NK no. Los linfocitos T cooperadores fueron más sensibles a los efectos de ponesimod que los linfocitos T citotóxicos.

El modelo farmacocinético/farmacodinámico indica que los recuentos linfocitarios volvieron al rango normal en >90 % de los sujetos sanos 1 semana después de la interrupción del tratamiento. Durante el programa de desarrollo clínico, los recuentos linfocitarios periféricos volvieron al rango normal durante la semana siguiente a la interrupción del tratamiento con ponesimod.

En el estudio OPTIMUM, los recuentos linfocitarios volvieron al rango normal en el 94 % de los pacientes y a niveles superiores de $0,8 \times 10^9$ células/l en el 99 % de los pacientes en la primera visita programada de seguimiento (día 15) tras interrumpir el tratamiento con ponesimod.

Frecuencia y ritmo cardíacos

Ponesimod provoca una reducción transitoria dependiente de la dosis en la FC y retrasos en la conducción AV al inicio del tratamiento (ver sección 4.4). Las disminuciones de la FC se estabilizaron a dosis superiores o iguales a 40 mg y los acontecimientos bradiarrítmicos (bloqueos AV) se detectaron con mayor incidencia en pacientes en tratamiento con ponesimod, en comparación con el placebo. Este efecto comienza durante la primera hora tras la dosificación y es máximo a las 2-4 horas después de la administración de la dosis y la FC vuelve generalmente a los valores previos a la administración de la dosis a las 4-5 horas tras la dosis del día 1 y el efecto disminuye con la administración repetida, lo que indica tolerancia.

Con el aumento gradual de la dosis de ponesimod, la reducción de la FC se hace menos pronunciada y no se observaron bloqueos AV de segundo grado tipo Mobitz II o de grado superior.

La disminución de la FC inducida por ponesimod se puede revertir con atropina.

Efecto sobre el intervalo QT/QTc y la electrofisiología cardíaca

En un estudio exhaustivo del intervalo QT de dosis supratrapéuticas de 40 mg y 100 mg (2 y 5 veces, respectivamente, la dosis de mantenimiento recomendada) de ponesimod en estado estacionario, el

tratamiento con ponesimod dio como resultado una leve prolongación del intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca individual (QTcI), con el límite superior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 90 % en 11,3 ms (40 mg) y 14,0 ms (100 mg). No hubo una señal consistente de una mayor incidencia de valores atípicos de QTcI asociados con el tratamiento con ponesimod, tanto en valores absolutos como en cambios con respecto al valor inicial. En base a la relación concentración-efecto, no cabe esperar ningún efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTc con la dosis terapéutica de 20 mg (ver sección 4.4).

Función pulmonar

Se observaron reducciones dosis-dependientes del volumen espiratorio forzado absoluto en el primer segundo en los sujetos tratados con ponesimod y dichas reducciones fueron mayores que en los sujetos que tomaron placebo (ver sección 4.8).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de ponesimod se evaluó en el estudio de fase 3, OPTIMUM, un estudio de superioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con control activo de grupos paralelos en pacientes con EM recurrente (EMR) tratados durante 108 semanas. El estudio incluyó pacientes con una evolución recurrente de EM desde el inicio (EMRR o EMPS con brotes superpuestos) y una puntuación en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) de 0 a 5,5, que habían experimentado al menos un brote en el año anterior, o dos brotes en los dos años anteriores, o que tenían al menos una lesión realzada con gadolinio (Gd+) en una resonancia magnética cerebral en los 6 meses anteriores o al inicio del estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ponesimod o 14 mg de teriflunomida una vez al día, comenzando con ajuste de dosis durante 14 días (ver sección 4.2). Se realizaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas, así como en el momento de sospecha de recidiva. Se realizaron resonancias magnéticas cerebrales al inicio del estudio y en las Semanas 60 y 108.

La variable principal del estudio fue la tasa anualizada de brotes (TAB) desde el inicio hasta el fin del estudio (FdE). La secuencia de prueba de respaldo jerárquica preespecificada incluyó la variable principal y las variables secundarias: número acumulado de lesiones activas únicas combinadas (LAUC, definidas como las lesiones nuevas potenciadas en T1 con Gd+ más las lesiones nuevas o las lesiones existentes que aumentan de tamaño en T2 [sin doble recuento de lesiones]) desde el inicio hasta la semana 108; tiempo hasta la acumulación de discapacidad confirmada (ADC) a 12 semanas desde el inicio hasta el FdE; y tiempo hasta la ADC a 24 semanas desde el inicio hasta el FdE. Una ADC a 12 semanas se definió como un incremento de al menos 1,5 en la EDSS para sujetos con una puntuación inicial en EDSS de 0 o un incremento de al menos 1,0 en la EDSS para sujetos con una puntuación inicial en EDSS de 1,0 a 5,0, o un incremento de al menos 0,5 en la EDSS para sujetos con una puntuación inicial en EDSS $\geq 5,5$ que se confirmó después de 12 semanas.

En OPTIMUM, 1133 pacientes fueron aleatorizados a recibir ponesimod (N = 567) o 14 mg de teriflunomida (N = 566); el 86,4 % de los pacientes tratados con ponesimod y el 87,5 % de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida completaron el estudio según el protocolo. Se equilibraron las características demográficas y de enfermedad iniciales entre los grupos de tratamiento. Al inicio del estudio, la edad media de los pacientes era de 37 años (desviación estándar de 8,74), el 97 % eran de raza blanca y el 65 % eran mujeres. La duración media de la enfermedad era de 7,6 años, el número medio de brotes en el año anterior era de 1,3 y la puntuación media en la EDSS era de 2,6; el 57 % de los pacientes no habían recibido previamente ningún tratamiento modificador de la enfermedad (TME) para la EM. Al inicio del estudio, el 40 % de los pacientes tratados con ponesimod tenían una o más lesiones potenciadas en T1 con Gd+ en la RM cerebral (media 1,9).

Los resultados se presentan en la Tabla 3. El análisis de poblaciones de pacientes con diferentes niveles iniciales de actividad de la enfermedad, incluida la enfermedad activa y muy activa, mostró que la eficacia de ponesimod sobre las variables principales y secundarias era coherente con la población global.

Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomida 14 mg
Variables clínicas	N = 567	N = 566
Variable principal		
Tasa anualizada de brotes ^a	0,202	0,290
Reducción relativa de la tasa	30,5 % (p = 0,0003)* (LC del 95 %: 15,2 %, 43,0 %)	
Pacientes con al menos un brote confirmado	29,3 %	39,4%
Variables secundarias		
Acumulación de discapacidad confirmada (ADC) ^b	N = 567	N = 566
Pacientes ^b con ADC a 12 semanas	10,8%	13,2%
Reducción relativa del riesgo ^c	17% (p = 0,2939) (LC del 95 %: -18%, 42%)	
Pacientes ^b con ADC a 24 semanas	8,7%	10,5%
Reducción relativa del riesgo ^c	16% (p = 0,3720) (LC del 95 %: -24%, 43%)	
Criterios de valoración en RM		
Número acumulado de lesiones activas únicas combinadas (LAUC)	N = 539	N = 536
Número medio de LAUC por año ^d	1,41	3,16
Reducción relativa	56% (p <0,0001)* (LC del 95 %: 45,8%, 63,6%)	

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

- ^a Definida como brotes confirmados por año hasta el fin del estudio (modelo de regresión binomial negativa con variables de estratificación (EDSS ≤3,5 frente a EDSS >3,5; TME en los últimos 2 años antes de la aleatorización [Sí/No]) y el número de recidivas en el año previo a la entrada al estudio (≤ 1, ≥2) como covariables).
- ^b Basado en el tiempo hasta la primera ADC a 12 semanas/24 semanas hasta el fin del estudio (estimaciones de Kaplan-Meier a la Semana 108).
- ^c Definida como el tiempo hasta la ADC a 12 semanas/24 semanas desde el inicio hasta el fin del estudio (modelo de riesgos instantáneos proporcionales de Cox estratificado, valor de p basado en la prueba de rango logarítmico estratificado). Dos métodos de comparación indirecta preplanificados mostraron un efecto clínicamente significativo consistente de ponesimod en comparación con placebo en el tiempo de las primeras 12 semanas de ADC, la aproximación de Comparación Indirecta Ajustada (MAIC, por sus siglas en inglés) mostró que ponesimod redujo la ADC en 12 semanas en un 40 % en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos: 0,60 [IC del 95 %: 0,34, 1,05]) y el Metaanálisis Basado en Modelos (MBMA, por sus siglas en inglés) mostró que ponesimod redujo el riesgo de ADC en 12 semanas en un 39 % en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos: 0,61 [LC del 95 %: 0,47, 0,80]).
- ^d Definido como las lesiones nuevas en T1 con Gd+ más las lesiones nuevas o las lesiones existentes que han aumentado de tamaño en T2 [sin doble recuento de lesiones] por año desde el inicio hasta la Semana 108 (modelo de regresión binomial negativo con factores de estratificación y lesiones en T1 con Gd+ (presentes/ausentes) al inicio como covariables).
- * estadísticamente significativo de acuerdo con la estrategia de pruebas de multiplicidad predefinida, LC: límites de confianza

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ponvory en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la esclerosis múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

El perfil farmacocinético de ponesimod mostró una variabilidad entre sujetos "baja a moderada" de aproximadamente el 6 % al 33 %, y una variabilidad intraindividual "baja" de aproximadamente el 12 % al 20 %.

Absorción

El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de ponesimod es de 2-4 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis de 10 mg es del 83,8 %.

Efecto de los alimentos

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de ponesimod; por lo tanto, ponesimod puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

Tras la administración intravenosa en sujetos sanos, el volumen de distribución en situación de equilibrio del ponesimod es de 160 l.

Ponesimod se une altamente a las proteínas plasmáticas (>99 %) y se distribuye principalmente (78,5 %) en la fracción plasmática de la sangre total. Los estudios en animales muestran que ponesimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Biotransformación

Ponesimod se metaboliza ampliamente antes de la excreción en humanos, aunque el principal componente circulante en el plasma fue ponesimod inalterado. También se han identificado en el plasma humano dos metabolitos circulantes inactivos, M12 y M13. M13 es aproximadamente el 20 % y M12 es el 6 % de la exposición total relacionada con el fármaco. Ambos metabolitos son inactivos en los receptores S1P a las concentraciones alcanzadas con dosis terapéuticas de ponesimod.

Los estudios *in vitro* con preparaciones de hígado humano indican que el metabolismo de ponesimod se produce a través de múltiples sistemas enzimáticos distintos, incluidos múltiples enzimas oxidativas CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A y CYP4F12), UGT (principalmente UGT1A1 y UGT2B7) y enzimas no CYP450, sin contribución importante de ninguna enzima concreta.

Los estudios *in vitro* indican que, a la dosis terapéutica de 20 mg una vez al día, ponesimod y su metabolito M13 no muestran ninguna interacción farmacológica potencial clínicamente relevante para las enzimas CYP o UGT, o para transportadores.

Eliminación

Después de una única administración intravenosa, el aclaramiento total de ponesimod es de 3,8 l/hora. La semivida de eliminación después de la administración oral es de aproximadamente 33 horas.

Después de una única administración oral de ¹⁴C-ponesimod, el 57 % al 80 % de la dosis se recuperó en las heces (16 % como ponesimod inalterado) y el 10 % al 18 % en la orina (sin ponesimod inalterado).

Linealidad

Después de la administración oral de ponesimod, la C_{máx.} y el AUC aumentaron de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis estudiado (1-75 mg). Los niveles en estado estacionario son aproximadamente de 2,0 a 2,6 veces mayores que con una dosis única y se alcanzan 4 días después de la administración de la dosis de mantenimiento de ponesimod.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En sujetos adultos con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) estimado determinado por la fórmula de Cockcroft-Gault entre 30-59 ml/min para insuficiencia moderada y <30 ml/min para insuficiencia grave), no se produjeron cambios significativos en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de ponesimod en comparación con sujetos con función renal normal (CrCl >90 ml/min). No se ha estudiado el efecto de la diálisis sobre la farmacocinética de ponesimod. Debido a la alta unión a las proteínas plasmáticas (superior al 99 %) de ponesimod, no cabe esperar que la diálisis altere la concentración de ponesimod total y libre y no se prevén ajustes de dosis en base a estas consideraciones.

Insuficiencia hepática

En sujetos adultos sin EM y con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B y C de Child-Pugh, respectivamente, N = 8 para cada categoría), el $AUC_{0-\infty}$ de ponesimod aumentó en 1,3, 2,0 y 3,1 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. En función de la evaluación de farmacocinética poblacional en un grupo más amplio de sujetos (N = 1245), incluyendo 55 sujetos con EM e insuficiencia hepática leve (clasificada en base a los criterios del Grupo de Trabajo de Disfunción de Órganos del Instituto Nacional de Cáncer), se estimó un incremento de 1,1 veces del $AUC_{0-\infty}$ de ponesimod, en comparación con los sujetos con función hepática normal.

Ponesimod está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, ya que el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Edad

Los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional indicaron que la edad (rango: 17 a 65 años) no influye significativamente en la farmacocinética de ponesimod. Ponesimod no se ha estudiado en la población de edad avanzada (>65 años).

Sexo

El sexo no tiene influencia clínicamente significativa en la farmacocinética de ponesimod.

Raza

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre sujetos japoneses y caucásicos o negros y blancos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En el pulmón, se observó histiocitosis pulmonar adaptativa transitoria y aumento de peso pulmonar en ratones, ratas y perros 4 semanas después de la administración de ponesimod, pero ya no estaban presentes o eran menos pronunciados de 13 a 52 semanas después de administración. Se identificaron los niveles de las dosis máximas sin efecto adverso observado (NOAEL) para hallazgos pulmonares en estudios de toxicidad de 4 semanas en ratas y perros y se asociaron con valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC_{0-24} similares o inferiores a las exposiciones sistémicas en humanos después de administrar la dosis recomendada en humanos (DRH) de 20 mg/día.

En perros, las lesiones arteriales observadas en el corazón fueron secundarias a los cambios hemodinámicos. Se sabe que los perros son particularmente sensibles a los cambios hemodinámicos en el corazón y la toxicidad asociada puede ser específica de la especie y no predecir un riesgo en humanos. En comparación con las exposiciones sistémicas en humanos a DRH de 20 mg/día, la NOAEL en perros fue 4,3 y 6,2 veces superior a las exposiciones sistémicas en humanos basadas en el AUC_{0-24} y la $C_{\text{máx}}$, respectivamente.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Ponesimod no reveló un potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo*.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad oral de ponesimod en ratones y ratas durante un máximo de 2 años. En ratas, no se observaron lesiones neoplásicas hasta la dosis más alta probada, lo que corresponde a una exposición plasmática a ponesimod (AUC) que es 18,7 veces superior a la correspondiente en humanos a la DRH de 20 mg. En ratones, ponesimod aumentó la incidencia total combinada de hemangiosarcoma y hemangioma en todos los machos tratados y en las hembras tratadas con dosis altas. La dosis más baja probada en hembras es el nivel de la dosis máxima sin efecto observado (NOEL) para la carcinogénesis, y el AUC₀₋₂₄ es 2,4 veces superior a la exposición sistémica en humanos a la DRH de 20 mg.

Fertilidad y toxicidad reproductiva

Ponesimod no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de machos y hembras en ratas a exposiciones plasmáticas (AUC) de hasta aproximadamente 18 y 31 veces (para machos y hembras, respectivamente) la exposición en humanos a la DRH de 20 mg/día.

Cuando ponesimod se administró por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis, la supervivencia, el crecimiento y el desarrollo morfológico del embrión/feto se vieron gravemente comprometidos. También se observaron efectos teratógenos con importantes anomalías esqueléticas y viscerales. Cuando ponesimod se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis, se observó un ligero incremento en las pérdidas postimplantación y de hallazgos fetales (viscerales y esqueléticos). La exposición plasmática (AUC) en ratas y conejas a la NOAEL (1 mg/kg/día en ambas especies) es menor que en humanos a la DRH de 20 mg/día.

Cuando ponesimod se administró por vía oral a ratas hembra durante la gestación y la lactancia, se observó una disminución de la supervivencia de las crías y del aumento de peso corporal, así como un retraso en la maduración sexual en la descendencia con la dosis más alta probada. La fertilidad de las hembras F1 se redujo. El AUC₀₋₂₄ a la NOAEL de 10 mg/kg/día es 1,2 a 1,5 veces mayor que en humanos a la DRH de 20 mg/día. Ponesimod estaba presente en el plasma de las crías F1, lo que indica una exposición a través de la leche de la madre lactante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Povidona K30
Sílice coloidal anhidra
Laurilsulfato de sodio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa 2910
Lactosa monohidrato
Macrogol 3350
Dióxido de titanio
Triacetina

Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El blíster de Alu/alu con desecante consta de una película de aluminio laminado obtenida en frío con desecante integrado y una película de aluminio laminado con tapa a presión.

Envase de inicio del tratamiento

Cada envase de blísteres de 14 comprimidos recubiertos con película para un esquema de tratamiento de 2 semanas contiene:

- 2 comprimidos recubiertos con película de 2 mg
- 2 comprimidos recubiertos con película de 3 mg
- 2 comprimidos recubiertos con película de 4 mg
- 1 comprimido recubierto con película de 5 mg

1 comprimido recubierto con película de 6 mg
1 comprimido recubierto con película de 7 mg
1 comprimido recubierto con película de 8 mg
1 comprimido recubierto con película de 9 mg
3 comprimidos recubiertos con película de 10 mg

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película (envase de mantenimiento)

Envase de 28 comprimidos recubiertos con película o envase múltiple conteniendo 84 (3 envases de 28) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1550/001
EU/1/21/1550/002
EU/1/21/1550/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 Mayo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la comercialización de Ponvory en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El TAC se asegurará de que en cada Estado Miembro donde se comercialice Ponvory, todos los profesionales sanitarios (PS) que tengan la intención de prescribir Ponvory reciban un paquete de información para profesionales sanitarios, que contenga lo siguiente:

- Información sobre dónde encontrar la versión más reciente de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) de Ponvory;
- Lista de verificación para profesionales sanitarios;
- Guía para el paciente/cuidador;
- Tarjeta recordatoria del paciente específica del embarazo.

Lista de verificación para profesionales sanitarios

La lista de verificación para profesionales sanitarios debe contener los siguientes mensajes clave:

- Aumento de la dosis al inicio del tratamiento:
 - Inicie el tratamiento el Día 1 con un comprimido de 2 mg por vía oral una vez al día y avance en el esquema de ajuste de la dosis de 14 días que se describe en la siguiente tabla:

Día de ajuste de la dosis	Dosis diaria
Días 1 y 2	2 mg
Días 3 y 4	3 mg
Días 5 y 6	4 mg
Día 7	5 mg
Día 8	6 mg
Día 9	7 mg
Día 10	8 mg
Día 11	9 mg
Días 12, 13, y 14	10 mg

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

- Reinicio del tratamiento con Ponvory tras la interrupción del mismo durante el periodo de ajuste o mantenimiento de la dosis:
 - 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 la dosis del día 1 (2 mg) del esquema de ajuste de la dosis (nuevo envase de inicio del tratamiento).

Si se omiten 4 o más dosis consecutivas de Ponvory durante los períodos de ajuste o mantenimiento de la dosis, se recomienda llevar a cabo la misma monitorización de la primera dosis que en el caso del inicio del tratamiento.

- Requisitos obligatorios antes de iniciar el tratamiento:

Antes de la primera dosis de Ponvory

- Realizar un electrocardiograma (ECG) para determinar si es necesario realizar la monitorización de la primera dosis. En pacientes con determinadas afecciones preexistentes, se recomienda llevar a cabo una monitorización de la primera dosis (ver a continuación).
- Revisar los resultados de un hemograma completo con diferencial (incluido el recuento de linfocitos) obtenido dentro de los 6 meses previos al inicio del tratamiento o después de interrumpir el tratamiento anterior.
- Realizar una prueba de función hepática (transaminasas, bilirrubina) dentro de los 6 meses previos al inicio del tratamiento.
- Obtener una evaluación del fondo de ojo, incluida la mácula, antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento con Ponvory no se debe iniciar en pacientes con edema macular hasta que éste se resuelva.
- Antes de iniciar el tratamiento con Ponvory en mujeres en edad fértil, se debe disponer de un resultado negativo en una prueba de embarazo.

- Realizar una prueba de anticuerpos contra el virus de varicela-zóster (VZV) en pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin documentación que confirme que han completado la vacunación contra el VZV. Si es negativa se recomienda la vacunación contra el VZV al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Ponvory para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.
- El inicio del tratamiento con Ponvory se debe retrasar en pacientes con infección activa grave hasta su resolución.
- Revisar los medicamentos que el paciente esté tomando actualmente o que haya tomado previamente. Si los pacientes están recibiendo tratamiento con antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores, o si hay antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considerar los posibles efectos aditivos no deseados sobre el sistema inmunitario antes de iniciar el tratamiento.
- Determinar si los pacientes están tomando medicamentos que puedan ralentizar la frecuencia cardíaca (FC) o la conducción auriculoventricular (AV).

Monitorización de la primera dosis

- Recomendada para pacientes con bradicardia sinusal (FC <55 latidos por minuto [lpm]), bloqueo AV de primer o segundo grado (tipo Mobitz I) o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca ocurridos más de 6 meses antes del inicio del tratamiento y que se encuentran en situación estable.
- Monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de bradicardia durante 4 horas después de la primera dosis, realizando mediciones de pulso y tensión arterial al menos una vez cada hora.
- Obtener un ECG en estos pacientes al final del período de observación de 4 horas.
- Ampliar la monitorización hasta la resolución de los hallazgos si:
 - la FC es <45 lpm 4 horas después de la dosis,
 - la FC se encuentra en el nivel más bajo observado desde que se administró la dosis 4 horas después de la dosis; o
 - el ECG realizado 4 horas después de la administración de la dosis muestra indicios de bloqueo AV de segundo grado o de grado superior.
- Si se requiere tratamiento farmacológico, continuar con la monitorización durante la noche y repetir la monitorización durante 4 horas después de la segunda dosis.
- Se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento con Ponvory en los siguientes pacientes para determinar el beneficio-riesgo global y la estrategia de monitorización más adecuada:
 - Pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTc >500 ms) o que ya estén en tratamiento con medicamentos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas (riesgo de *torsades de pointes*).
 - Pacientes con aleteo/fibrilación auricular o arritmias tratados con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia (p. ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).
 - Pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia cardíaca descompensada ocurrida más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular (AIT, accidente cerebrovascular ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento) e hipertensión no controlada, ya que estos pacientes pueden tolerar mal una bradicardia significativa, por lo que no se recomienda el tratamiento.
 - Pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o bloqueo AV de grado superior, síndrome de disfunción sinusal o bloqueo cardíaco sinoauricular.
 - Pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática.
 - Pacientes que reciban terapia concomitante con fármacos que reducen la FC (p. ej., beta-bloqueantes, antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos [diltiazem y verapamilo] y otros fármacos que pueden reducir la FC, como la digoxina); considerar la necesidad de cambiar a medicamentos que no reduzcan la FC. El uso concomitante de

estos medicamentos durante el inicio del tratamiento con Ponvory se puede asociar con bradicardia grave y bloqueo cardíaco.

- Ponvory está contraindicado en los siguientes pacientes:
 - Pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
 - Pacientes en estado inmunodeficiente.
 - Pacientes que, en los últimos 6 meses, hayan experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, AIT, insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV según la New York Heart Association (NYHA).
 - Pacientes con presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II, bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, a menos que el paciente lleve un marcapasos funcional.
 - Pacientes con infecciones activas graves y pacientes con infecciones crónicas activas.
 - Pacientes con neoplasias activas.
 - Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B y C de Child Pugh, respectivamente).
 - Mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces.
- Ponvory reduce el recuento linfocitario en sangre periférica. Los resultados de un hemograma completo con diferencial (incluido el recuento de linfocitos) obtenido dentro de los 6 meses previos al inicio del tratamiento o después de interrumpir el tratamiento anterior se deben revisar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. También se recomienda realizar evaluaciones periódicas durante el tratamiento mediante hemogramas. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$, el tratamiento con Ponvory se debe interrumpir hasta que se alcance un nivel $>0,8 \times 10^9/l$, momento en que se puede considerar volver a iniciar el tratamiento con Ponvory.
- Ponvory tiene un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a infecciones, incluidas infecciones oportunistas que pueden ser mortales, y puede aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias, particularmente las cutáneas. Los pacientes se deben someter a una monitorización cuidadosa, especialmente aquellos que presenten afecciones concurrentes o factores de riesgo conocidos, como la terapia inmunosupresora previa. La interrupción del tratamiento en pacientes con mayor riesgo de infecciones o neoplasias se debe considerar caso por caso.
 - Retrasar el inicio del tratamiento con Ponvory en pacientes con infecciones activas graves hasta que éstas se resuelvan. Se debe considerar la suspensión del tratamiento durante una infección grave. Las terapias con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores se deben coadministrar con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario, también para pacientes con antecedentes de uso previo. Por la misma razón, la decisión de utilizar un tratamiento concomitante prolongado con corticosteroides se debe tomar tras considerarlo detenidamente y se debe considerar la vida media y mecanismo de acción de los medicamentos con efectos inmunes prolongados a la hora de cambiar estos medicamentos.
 - Se recomienda vigilar la aparición de neoplasias cutáneas. Advertir a los pacientes contra la exposición a la luz solar y luz UV sin protección. Los pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación ultravioleta B (UVB) ni fotoquimioterapia con psoraleno y ultravioletas A (PUVA). Los pacientes con trastornos cutáneos preexistentes y los pacientes con lesiones cutáneas nuevas o cambiantes se deben remitir a un dermatólogo para determinar el seguimiento adecuado.

- Se debe indicar a los pacientes que notifiquen los signos y síntomas de infecciones inmediatamente a su médico durante el tratamiento y hasta una semana de la última dosis de Ponvory. Los médicos también deben vigilar los signos y síntomas de la infección.
 - Si se sospecha de una meningitis criptocócica (MC), se debe suspender el tratamiento con Ponvory hasta que se haya descartado la infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Se han notificado casos de MC mortal e infecciones criptocócicas diseminadas en pacientes tratados con otros moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P).

- Los médicos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas clínicos o de hallazgos en la resonancia magnética (RM) que sugieran una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección vírica oportunista del cerebro causada por el virus del poliovirus de John Cunningham. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe suspender el tratamiento con Ponvory hasta que se haya descartado la LMP. Si se confirma el diagnóstico de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con Ponvory.

Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con otro modulador del receptor S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple (EM).

- El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar riesgo de infección y, por tanto, se debe evitar durante el tratamiento con Ponvory y hasta una semana después de la interrupción del tratamiento. Si se requiere una inmunización con una vacuna viva atenuada, se debe interrumpir el tratamiento con Ponvory desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de una vacunación planeada.
- Se recomienda realizar a todos los pacientes una evaluación oftalmológica del fondo de ojo, incluida la mácula:
 - Antes del inicio del tratamiento con Ponvory.
 - En cualquier momento si un paciente informa de alguna alteración visual durante el tratamiento con Ponvory. La terapia con ponesimod no se debe iniciar en pacientes con edema macular hasta que éste se resuelva. Los pacientes que presenten síntomas visuales de edema macular se deben evaluar y, si se confirma el diagnóstico de edema macular, se debe interrumpir el tratamiento con Ponvory. Después de la resolución del edema macular, se deben tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos del uso de Ponvory antes de reiniciar el tratamiento.
 - Los pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus se deben someter a exámenes regulares del fondo de ojo, incluida la mácula, antes de iniciar el tratamiento con Ponvory y deben tener evaluaciones de seguimiento mientras reciben el mismo.
- Ponvory está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos.
 - Las mujeres en edad fértil deben disponer de un resultado negativo en una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento; las pruebas de embarazo se deben repetir a intervalos adecuados durante el tratamiento.
 - Antes de iniciar y durante el tratamiento con Ponvory, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial grave para el feto durante el tratamiento con Ponvory, tarea que se facilita mediante el uso de la tarjeta recordatoria del paciente específica del embarazo.
 - Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Ponvory y durante al menos 1 semana después de interrumpir el tratamiento.
 - El tratamiento con Ponvory se debe interrumpir al menos 1 semana antes de intentar concebir.
 - La enfermedad se puede reactivar si el tratamiento con Ponvory se interrumpe debido a un embarazo o al intento de concebir.

- Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, la administración de Ponvory se debe interrumpir de inmediato. La mujer debe recibir consejo médico sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento con Ponvory y se debe realizar exámenes de seguimiento.
- Ponvory no se debe utilizar durante la lactancia.
- Se insta a los médicos a inscribir a las pacientes embarazadas en la monitorización mejorada de los resultados del embarazo (POEM, por sus siglas en inglés) de Ponvory, o las mujeres embarazadas se pueden inscribir ellas mismas.
- Se puede producir un aumento de los niveles de transaminasas y bilirrubina en pacientes que toman Ponvory. Antes de iniciar el tratamiento, se deben revisar los resultados de una prueba de función hepática obtenida en los últimos 6 meses. En los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática durante el tratamiento con Ponvory se debe monitorizar la hepatotoxicidad y el tratamiento se debe interrumpir si se confirma una lesión hepática significativa (p. ej., nivel de alanina aminotransferasa [ALT] superior a 3 veces el límite superior de normalidad (LSN) y nivel de bilirrubina total superior a 2 veces el LSN).
- Ponvory puede causar una disminución de la función pulmonar. Durante el tratamiento con Ponvory se debe realizar una evaluación espirométrica de la función respiratoria, si está clínicamente indicado.
- La tensión arterial se debe monitorizar regularmente durante el tratamiento con Ponvory.
- Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con Ponvory. Los médicos deben vigilar las convulsiones, especialmente en aquellos pacientes con antecedentes preexistentes de convulsiones o antecedentes familiares de epilepsia.
- Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron un modulador del receptor S1P. Si un paciente tratado con Ponvory desarrolla signos o síntomas neurológicos o psiquiátricos inesperados, signos o síntomas que sugieran un aumento de la presión intracraneal o deterioro neurológico acelerado, se debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y se debe considerar la realización de una RM. Los síntomas de SEPR suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar a un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha la presencia de SEPR, se debe interrumpir el tratamiento con Ponvory.

Guía para el paciente/cuidador

La guía para el paciente/cuidador debe contener los siguientes mensajes clave:

- Qué es Ponvory y cómo funciona.
- Qué es la esclerosis múltiple.
- Los pacientes deben leer detenidamente el prospecto antes de iniciar el tratamiento y deben conservarlo por si necesitan consultarlo durante el tratamiento.
- Los pacientes se deben realizar un ECG antes de recibir su primera dosis de Ponvory para determinar si es necesario realizar una monitorización de la primera dosis. Se debe de realizar también un ECG antes de reiniciar el tratamiento cuando se omiten 4 o más dosis consecutivas.
- Al iniciar el tratamiento con Ponvory, los pacientes deben utilizar un envase de inicio del tratamiento y seguir el esquema de ajuste de la dosis de 14 días.
- Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico de cualquier signo y síntoma indicativo de baja FC (por ejemplo, mareos, vértigo, náuseas y palpitaciones) después de recibir la primera dosis de Ponvory.
- Los pacientes se deben poner en contacto con su médico en caso de interrupción del tratamiento (es decir, se olvidan 4 o más dosis consecutivas). Los pacientes no deben reiniciar el tratamiento

con Ponvory sin consultar a su médico, ya que pueden necesitar reiniciar el tratamiento con un nuevo envase de inicio del tratamiento.

- Los pacientes deben tener un análisis de sangre reciente (por ejemplo, en un plazo de 6 meses o después de interrumpir el tratamiento anterior) antes de recibir la primera dosis de Ponvory.
- Se recomienda que los pacientes que no hayan sido infectados por VZV (varicela) o que no se hayan vacunado previamente contra VZV se deben de hacer la prueba y si es necesario, se vacunen al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Ponvory.
- Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico sobre cualquier signo y síntoma de infección durante el tratamiento con Ponvory y hasta 1 semana después de la última dosis de Ponvory.
- Se debe examinar la vista del paciente antes de iniciar el tratamiento; los pacientes deben informar inmediatamente a su médico sobre cualquier signo y síntoma de alteración visual durante el tratamiento con Ponvory y hasta 1 semana después de finalizar el tratamiento.
- Ponvory no se debe utilizar durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo efectivo. Las mujeres en edad fértil deben:
 - Ser informadas por su médico sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento con Ponvory, tanto antes del inicio del tratamiento como de manera regular a partir de entonces.
 - Disponer de una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento con Ponvory.
 - Utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Ponvory y durante al menos 1 semana después de que finalice el tratamiento con Ponvory. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten con su médico sobre métodos anticonceptivos fiables.
 - Ser informadas por el médico de que la enfermedad puede reactivarse si el tratamiento con Ponvory se interrumpe debido a un embarazo o al intento de concebir.
 - Notificar inmediatamente a su médico sobre cualquier embarazo (intencionado o no) que ocurra durante el tratamiento con Ponvory o hasta 1 semana después de que finalice el tratamiento con Ponvory.
 - Interrumpir inmediatamente el tratamiento con Ponvory si quedan embarazadas durante el tratamiento.
 - No utilizar Ponvory durante la lactancia.

Consultar la tarjeta recordatoria del paciente específica del embarazo para obtener más información y orientación relacionada con la anticoncepción, el embarazo y la lactancia.

- Se deben realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento; los pacientes deben notificar inmediatamente a su médico sobre cualquier signo o síntoma que sugiera una disfunción hepática (p. ej., náuseas, vómitos, dolor de estómago, cansancio, pérdida de apetito, coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, orina oscura).
- Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico sobre cualquier signo o síntoma de problemas respiratorios nuevos o que empeoran (p. ej., falta de aire).
- La tensión arterial se debe monitorizar regularmente durante el tratamiento con Ponvory.
- Se han notificado casos de cáncer de piel en pacientes tratados con Ponvory. Los pacientes deben limitar su exposición a la luz solar y a la luz UV, por ejemplo, usando ropa protectora y aplicando protector solar con un factor de protección solar alto con regularidad. Los pacientes deben informar a su médico inmediatamente si aparecen nódulos en la piel (p. ej., nódulos brillantes y nacarados), manchas o llagas abiertas que no cicatrizan en unas semanas. Los síntomas del cáncer de piel pueden incluir un crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (p. ej., lunares inusuales) con cambios de color, forma o tamaño con el tiempo.
- Los pacientes deben informar a su médico sobre antecedentes preexistentes o familiares de epilepsia.
- Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico sobre cualquier signo o síntoma que sugiera SEPR (es decir, dolor de cabeza intenso y repentino, confusión repentina, pérdida repentina de la visión u otros cambios en la visión, convulsiones).

Tarjeta recordatoria del paciente específica del embarazo

La tarjeta recordatoria del paciente específica del embarazo para mujeres en edad fértil deberá contener los siguientes mensajes clave:

- Ponvory está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivo.
- Los médicos brindarán asesoramiento antes de iniciar el tratamiento y de manera regular a partir de entonces sobre los efectos perjudiciales para el feto derivados del tratamiento con Ponvory y sobre las acciones necesarias para minimizar este riesgo.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Ponvory y durante al menos 1 semana después de finalizar el tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten con su médico sobre métodos anticonceptivos fiables.
- Se les debe realizar una prueba de embarazo y los resultados negativos deben ser verificados por el médico antes de iniciar el tratamiento con Ponvory. Las pruebas de embarazo se deben repetir a intervalos adecuados durante el tratamiento.
- Si una mujer se queda embarazada, sospecha que está embarazada o decide quedarse embarazada, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Ponvory y buscar consejo médico sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el feto. En tal caso, se deben realizar exámenes de seguimiento. Los pacientes deben de informar inmediatamente a su médico de cualquier embarazo (deseado o no deseado) que tenga lugar durante el tratamiento con Ponvory y hasta una semana después de finalizar el tratamiento con Ponvory.
- El tratamiento con Ponvory se debe suspender al menos 1 semana antes de intentar concebir.
- La enfermedad se puede reactivar si el tratamiento con Ponvory se suspende debido a un embarazo o al intento de concebir.
- Se insta a las mujeres expuestas a Ponvory durante el embarazo a inscribirse en la monitorización mejorada de los resultados del embarazo (POEM) de Ponvory que monitoriza los resultados de los embarazos.
- Ponvory no se debe utilizar durante la lactancia.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN, ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 2 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 6 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película de 2 mg contiene 2 mg de ponesimod

Cada comprimido recubierto con película de 3 mg contiene 3 mg de ponesimod

Cada comprimido recubierto con película de 4 mg contiene 4 mg de ponesimod

Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 5 mg de ponesimod

Cada comprimido recubierto con película de 6 mg contiene 6 mg de ponesimod

Cada comprimido recubierto con película de 7 mg contiene 7 mg de ponesimod

Cada comprimido recubierto con película de 8 mg contiene 8 mg de ponesimod

Cada comprimido recubierto con película de 9 mg contiene 9 mg de ponesimod o

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg contiene 10 mg de ponesimod

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase de inicio del tratamiento

14 comprimidos recubiertos con película

Cada envase de 14 comprimidos recubiertos con película para un esquema de tratamiento de 2 semanas contiene:

2 comprimidos recubiertos con película de Ponvory 2 mg

2 comprimidos recubiertos con película de Ponvory 3 mg
2 comprimidos recubiertos con película de Ponvory 4 mg
1 comprimido recubierto con película de Ponvory 5 mg
1 comprimido recubierto con película de Ponvory 6 mg
1 comprimido recubierto con película de Ponvory 7 mg
1 comprimido recubierto con película de Ponvory 8 mg
1 comprimido recubierto con película de Ponvory 9 mg
3 comprimidos recubiertos con película de Ponvory 10 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1550/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE EXTERIOR, ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 2 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 6 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase de inicio del tratamiento

Cada envase de 14 comprimidos recubiertos con película para un esquema de tratamiento de 2 semanas contiene:

2 comprimidos recubiertos con película de Ponvory 2 mg
2 comprimidos recubiertos con película de Ponvory 3 mg
2 comprimidos recubiertos con película de Ponvory 4 mg
1 comprimido recubierto con película de Ponvory 5 mg
1 comprimido recubierto con película de Ponvory 6 mg
1 comprimido recubierto con película de Ponvory 7 mg
1 comprimido recubierto con película de Ponvory 8 mg
1 comprimido recubierto con película de Ponvory 9 mg
3 comprimidos recubiertos con película de Ponvory 10 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

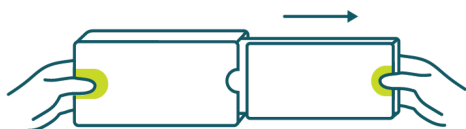
Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

(1) Presionar y mantener



(2) Extraer



6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1550/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ESTUCHE INTERIOR, ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 2 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 6 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Tomar 1 comprimido al día

Desplegar



Plegar para cerrar



Fecha de inicio

Día 1, 2 mg
Día 2, 2 mg
Día 3, 3 mg
Día 4, 3 mg
Día 5, 4 mg
Día 6, 4 mg
Día 7, 5 mg
Día 8, 6 mg
Día 9, 7 mg
Día 10, 8 mg
Día 11, 9 mg
Día 12, 10 mg
Día 13, 10 mg
Día 14, 10 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER, ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO (3 blísteres sellados en estuche interior)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 2 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 6 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN 20 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de ponesimod.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1550/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE EXTERIOR 20 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de ponesimod.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

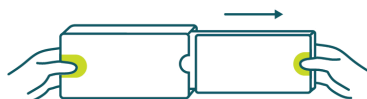
Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

(1) Presionar y mantener



(2) Extraer



6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1550/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ESTUCHE INTERIOR 20 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Tomar 1 comprimido al día

Desplegar



Plegar para cerrar



Fecha de inicio

SEMANA 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SEMANA 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SEMANA 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SEMANA 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER 20 mg (2 blísteres sellados en estuche interior)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN 20 mg ENVASE MULTIPLE (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de ponesimod.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase multiple: 84 (3 envases de 28) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1550/003 84 comprimidos (3 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE EXTERIOR 20 mg ENVASE MULTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de ponesimod.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase multiple. No se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

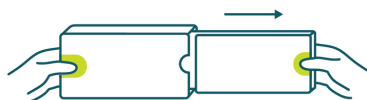
Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

(1) Presionar y mantener



(2) Extraer



6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1550/003 84 comprimidos (3 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ESTUCHE INTERIOR 20 mg ENVASE MULTIPLE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Tomar 1 comprimido al día

Desplegar



Plegar para cerrar



Fecha de inicio

SEMANA 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SEMANA 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SEMANA 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SEMANA 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER 20 mg (2 blísteres sellados en estuche interior) ENVASE MULTIPLE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ponvory 2 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 6 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película
Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película
ponesimod

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ponvory y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ponvory
3. Cómo tomar Ponvory
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ponvory
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ponvory y para qué se utiliza

Qué es Ponvory

Ponvory contiene el principio activo ponesimod. Ponesimod pertenece a un grupo de medicamentos denominados moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P).

Para qué se utiliza Ponvory

Ponvory se utiliza para tratar a adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa. Enfermedad activa en la EMR es cuando hay presencia de brotes o cuando los resultados de la RM (resonancia magnética) muestran signos de inflamación.

¿Qué es la esclerosis múltiple?

La esclerosis múltiple (EM) afecta a los nervios del cerebro y la médula espinal (el sistema nervioso central).

En la EM, el sistema inmunitario (uno de los principales sistemas de defensa del cuerpo) no funciona correctamente. El sistema inmunitario ataca a un recubrimiento protector de las células nerviosas llamado vaina de mielina, lo que causa inflamación. Esta ruptura de la vaina de mielina (lo que se denomina desmielinización) impide que los nervios funcionen correctamente.

Los síntomas de la EM dependen de qué partes del cerebro y de la médula espinal estén afectadas. Pueden incluir problemas para caminar y mantener el equilibrio, debilidad, entumecimiento, visión doble y visión borrosa, mala coordinación y problemas de vejiga.

Los síntomas de un brote pueden desaparecer por completo cuando la recaída ha pasado, pero es posible que persistan algunos problemas.

Cómo funciona Ponvory

Ponvory reduce los linfocitos circulantes, que son glóbulos blancos que intervienen en el sistema inmunitario. Para ello, los mantiene en los órganos linfoides (ganglios linfáticos). Esto significa que hay menos linfocitos disponibles para atacar a la vaina de mielina que rodea los nervios del cerebro y de la médula espinal.

Al disminuir el daño a los nervios en los pacientes con EM, se reduce el número de brotes (recaídas), y se retrasa el empeoramiento de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ponvory

No tome Ponvory si

- es alérgico a ponesimod o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- su profesional sanitario le ha dicho que tiene el sistema inmunitario gravemente debilitado
- ha tenido un ataque cardíaco, dolor en el pecho llamado angina inestable, accidente cerebrovascular o mini accidente cerebrovascular (ataque isquémico transitorio, AIT) o ciertos tipos de insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses
- tiene ciertos tipos de bloqueo cardíaco (trazado cardíaco anormal en un ECG (electrocardiograma), por lo general con latidos lentos) o latidos cardíacos irregulares o anormales (arritmia), a menos que lleve puesto un marcapasos
- tiene una infección activa grave o una infección crónica activa
- padece un cáncer activo
- tiene problemas hepáticos moderados o graves
- está embarazada o es una mujer en edad fértil que no utiliza un método anticonceptivo efectivo

Si no está seguro de presentar alguna de estas afecciones, consulte a su médico antes de empezar a tomar Ponvory.

Advertencias y precauciones

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

- tiene latidos cardíacos irregulares, anormales o lentos
- ha tenido alguna vez un accidente cerebrovascular u otras enfermedades relacionadas con los vasos sanguíneos del cerebro
- alguna vez se ha desmayado o desvanecido repentinamente (síncope)
- tiene fiebre o una infección
- tiene un sistema inmunitario que no funciona correctamente, debido a una enfermedad o a que está tomando medicamentos que debilitan su sistema inmunitario
- nunca ha tenido varicela o no ha recibido una vacuna contra la varicela. Su médico puede realizarle un análisis de sangre para detectar el virus de la varicela. Es posible que deba someterse a un ciclo completo de vacunación contra la varicela y luego esperar 1 mes antes de empezar a tomar Ponvory
- tiene problemas respiratorios (tales como enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
- tiene problemas hepáticos
- tiene diabetes. La probabilidad de desarrollar edema macular (ver a continuación) es mayor en los pacientes con diabetes
- tiene problemas en los ojos, especialmente una inflamación del ojo llamada uveítis

- tiene la tensión arterial alta.

Si usted se encuentra en cualquiera de los casos anteriores (o no está seguro), consulte a su médico antes de empezar a tomar Ponvory.

Informe inmediatamente a su médico si observa alguno de los siguientes efectos adversos mientras está tomando Ponvory:

Frecuencia cardíaca baja (bradicardia o bradiarritmia)

Ponvory puede disminuir su frecuencia cardíaca, especialmente después de tomar su primera dosis. Se debe realizar un electrocardiograma (ECG, para comprobar la actividad eléctrica de su corazón) antes de tomar su primera dosis de Ponvory, o antes de reiniciar Ponvory después de una interrupción en el tratamiento.

- Si tiene un riesgo elevado de sufrir efectos adversos debido a una disminución de su frecuencia cardíaca, su médico puede supervisar su frecuencia cardíaca y tensión arterial durante al menos 4 horas después de administrarle su primera dosis de Ponvory.
- También se le realizará un ECG al final de las 4 horas. Si todavía presenta una frecuencia cardíaca muy baja o decreciente, es posible que se deba realizar monitorización hasta que se hayan resuelto.

Infecciones

Ponvory puede aumentar su riesgo de infecciones graves que pueden poner en peligro la vida. Ponvory reduce la cantidad de linfocitos en su sangre. Estas células combaten las infecciones. Por lo general, la cantidad de éstos volverá a la normalidad durante la semana posterior a la interrupción del tratamiento. Su médico deberá revisar su nivel de células sanguíneas en un análisis de sangre reciente antes de empezar a tomar Ponvory.

Informe a su médico inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas de una infección durante el tratamiento con Ponvory o durante la semana posterior a su última dosis de Ponvory:

- fiebre
- cansancio
- dolor generalizado del cuerpo
- escalofríos
- náuseas
- vómitos
- dolor de cabeza con fiebre, rigidez del cuello, sensibilidad a la luz, náuseas, confusión (estos pueden ser síntomas de meningitis, una infección de la capa que recubre su cerebro y su columna vertebral).

Edema macular

Ponvory puede causar un problema con su visión llamado edema macular (acumulación de líquido en la parte posterior del ojo (retina) que puede causar cambios en la visión, incluyendo ceguera).

Los síntomas del edema macular pueden ser similares a los síntomas visuales de un brote de EM (llamado neuritis óptica). Al principio, es posible que no haya ningún síntoma. Asegúrese de informar a su médico sobre cualquier cambio en su visión. Si se produce un edema macular, en general comienza en los primeros 6 meses después de haber empezado a tomar Ponvory.

Su médico debe comprobar su visión antes de empezar a tomar Ponvory y también cada vez que usted observe cambios en su visión durante el tratamiento. Su riesgo de edema macular es mayor si tiene diabetes o si ha tenido una inflamación del ojo llamada uveítis.

Informe inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes:

- visión borrosa o sombras en el centro de campo visual

- un punto ciego en el centro de su campo visual
- sensibilidad a la luz
- visión inusualmente coloreada (teñida).

Problemas hepáticos

Ponvory puede causar problemas hepáticos. Su médico debe hacerle análisis de sangre para controlar su función hepática antes de empezar a tomar Ponvory.

Informe inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- náuseas
- vómitos
- dolor de estómago
- cansancio
- pérdida de apetito
- su piel o el blanco de sus ojos se vuelven amarillos
- orina oscura.

Incremento de la tensión arterial

Dado que Ponvory puede aumentar su tensión arterial, su médico debe controlarla periódicamente durante el tratamiento con Ponvory.

Exposición al sol y protección contra el sol

Dado que Ponvory puede aumentar el riesgo de cáncer de piel, debe limitar su exposición a la luz solar y a la luz UV (ultravioleta):

- utilizando ropa protectora
- aplicándose protector solar de forma regular con factor de protección solar alto.

Problemas respiratorios

Algunas personas que toman Ponvory tienen dificultad para respirar. Informe inmediatamente a su médico si tiene problemas respiratorios nuevos o que empeoran.

Hinchazón y estrechamiento de los vasos sanguíneos de su cerebro

El uso de medicamentos que actúan de manera similar a Ponvory ha provocado una afección llamada SEPR (síndrome de encefalopatía posterior reversible). Los síntomas del SEPR suelen mejorar cuando deja de tomar Ponvory. Sin embargo, si no se trata, puede provocar un accidente cerebrovascular.

Informe inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes síntomas:

- dolor de cabeza repentino intenso
- confusión repentina
- pérdida repentina de la visión u otros cambios en la visión
- convulsiones.

Empeoramiento de la esclerosis múltiple después de dejar de tomar Ponvory

Cuando se suspende el tratamiento con Ponvory, los síntomas de la EM pueden volver a aparecer. Pueden empeorar en comparación con la situación existente antes o durante el tratamiento. Consulte siempre a su médico antes de dejar de tomar Ponvory. Informe a su médico si sus síntomas de EM empeoran después de dejar de tomar Ponvory.

Niños y adolescentes

Ponvory no se ha estudiado en niños ni adolescentes, por lo que no se recomienda su uso en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Ponvory

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos medicamentos con receta, medicamentos sin receta vitaminas y suplementos a base de plantas. Informe especialmente a su médico si está tomando:

- medicamentos para controlar el ritmo cardíaco (antiarrítmicos), la tensión arterial (antihipertensivos) o los latidos cardíacos (tales como los antagonistas de los canales de calcio o medicamentos beta-bloqueantes que pueden disminuir la frecuencia cardíaca).
- medicamentos que afectan a su sistema inmunitario, debido a un posible efecto aditivo sobre el sistema inmunitario.

Vacunas y Ponvory

Informe a su médico si le han administrado recientemente alguna vacuna o si tiene previsto recibir una vacuna. Debe evitar recibir vacunas vivas durante el tratamiento con Ponvory. Si le administran una vacuna viva, puede contraer la infección que la vacuna pretendía prevenir. El tratamiento con Ponvory se debe suspender 1 semana antes y durante 4 semanas después de administrar una vacuna viva. Además, es posible que otras vacunas tampoco funcionen si se administran durante el tratamiento con Ponvory.

Embarazo, anticoncepción y lactancia

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

Embarazo

- No utilice Ponvory durante el embarazo. Si se utiliza Ponvory durante el embarazo, existe riesgo de dañar al feto.
- No lo utilice si está intentando quedarse embarazada o si es una mujer en edad fértil y no está usando ningún método anticonceptivo eficaz.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Si es una mujer en edad fértil:

- Su médico le informará sobre el riesgo de dañar al feto antes de empezar el tratamiento con Ponvory, y se debe realizar una prueba de embarazo para comprobar que no esté embarazada.
- Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras esté tomando Ponvory, y también durante 1 semana después de dejar de tomarlo.

Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos fiables.

Si se queda embarazada mientras toma Ponvory, deje de tomar Ponvory e informe a su médico inmediatamente.

Si se queda embarazada durante la semana siguiente a dejar de tomar Ponvory, hable con su médico.

Lactancia

No debe amamantar mientras esté tomando Ponvory. Esto es para evitar el riesgo de efectos adversos para el bebé, ya que Ponvory podría pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Ponvory afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Ponvory contiene lactosa

Ponvory contiene lactosa, que es un tipo de azúcar. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Ponvory contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Ponvory

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

Cómo tomarlo

- Tome Ponvory exactamente como su médico le indique. No cambie su dosis ni deje de tomar Ponvory a menos que su médico se lo indique.
- **Tome solo 1 comprimido al día.** Para ayudarle a recordar que se debe tomar su medicamento, debe tomarlo a la misma hora todos los días.
- Tómelo con o sin comida.

Envase de inicio del tratamiento (14 días)

- **Solo** empiece su tratamiento con Ponvory utilizando el envase de inicio del tratamiento, con el que la dosis se aumentará de manera gradual a lo largo de 14 días. El propósito de la fase de ajuste de la dosis es reducir cualquier efecto adverso debido a la disminución de la frecuencia cardíaca al inicio del tratamiento.
- Escriba la fecha en la que comienza a tomar el medicamento junto al día 1 en el envase de inicio del tratamiento de Ponvory.
- Siga este esquema de tratamiento de 14 días.

Día del envase de inicio del tratamiento	Dosis diaria
Día 1	2 mg
Día 2	2 mg
Día 3	3 mg
Día 4	3 mg
Día 5	4 mg
Día 6	4 mg
Día 7	5 mg
Día 8	6 mg
Día 9	7 mg
Día 10	8 mg
Día 11	9 mg
Día 12	10 mg
Día 13	10 mg
Día 14	10 mg

Dosis de mantenimiento

- **Después** de terminar de tomar los comprimidos del envase de inicio del tratamiento, continúe el tratamiento con la dosis de mantenimiento de 20 mg.
- Anote la fecha en la que comienza a tomar la dosis de mantenimiento de 20 mg, junto a la semana 1 del envase de blísteres de Ponvory 20 mg.

Si toma más Ponvory del que debe

Si ha tomado más Ponvory del que debe, informe a su médico inmediatamente o acuda inmediatamente a un hospital. Lleve con usted el envase del medicamento y este prospecto.

Si olvidó tomar Ponvory

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

- Si olvida tomar hasta 3 comprimidos de Ponvory seguidos mientras toma el envase de inicio del tratamiento o la dosis de mantenimiento, puede continuar el tratamiento tomando la **primera** dosis que olvidó. Tome **1** comprimido tan pronto como lo recuerde, luego tome 1 comprimido al día para continuar con la dosis del envase de inicio del tratamiento o con la dosis de mantenimiento según lo planeado.
- Si olvida tomar 4 o más comprimidos de Ponvory seguidos mientras toma el envase de inicio del tratamiento o la dosis de mantenimiento, debe reiniciar el tratamiento con un nuevo envase de inicio del tratamiento de 14 días. Informe a su médico de inmediato si olvida 4 o más dosis de Ponvory.

Anote la fecha en la que comienza a tomar el medicamento para saber si omite 4 o más dosis seguidas.

No deje de tomar Ponvory sin hablar primero con su médico.

No reinicie el tratamiento con Ponvory después de suspenderlo durante 4 o más días seguidos sin consultar con su médico. Deberá reiniciar su tratamiento con un nuevo envase de inicio del tratamiento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Algunos efectos adversos pueden ser o pueden llegar a ser **graves**

Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico si observa alguno de los efectos adversos enumerados a continuación, porque pueden ser signos de efectos graves:

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

- infección del tracto urinario
- bronquitis
- gripe (influenza)
- infección vírica de nariz, garganta o pecho (infección del tracto respiratorio vírica)
- infección vírica
- infección por el virus del herpes zóster (culebrilla)
- infección pulmonar (neumonía)
- sensación de que todo da vueltas (vértigo)
- fiebre (pirexia)
- acumulación de líquido en la parte posterior del ojo (retina) que puede causar cambios en la visión, incluida ceguera (edema macular)
- ataques (convulsiones)

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

- latido cardíaco lento (bradicardia)

Otros efectos adversos

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

- infección de nariz, senos nasales o garganta (nasofaringitis, infección del tracto respiratorio)
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre (un signo de problemas hepáticos)
- bajo número de un tipo de glóbulos blancos, llamados linfocitos (linfopenia)

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

- tensión arterial alta (hipertensión)
- dolor de espalda
- sentirse muy cansado (fatiga)
- sentirse mareado
- dificultad para respirar (disnea)
- nivel alto de colesterol en sangre (hipercolesterolemia)
- dolor articular (artralgia)
- dolor en brazos o piernas
- depresión
- dificultad para dormir (insomnio)
- tos
- picor, secreción o congestión nasal (rinitis), garganta infectada o irritada (faringitis, laringitis), infección sinusal (sinusitis)
- sentirse ansioso (ansiedad)
- disminución de la sensación o sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- aumento del nivel de una proteína en la sangre que puede indicar una infección o inflamación (aumento del nivel de proteína C reactiva)
- adormecimiento (somnia)
- indigestión (dispepsia)
- manos, tobillos o pies hinchados (edema periférico)
- migraña
- esguince de ligamentos
- molestias en el pecho

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

- nivel alto de potasio en sangre (hiperpotasemia)
- articulación hinchada
- sequedad en la boca

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ponvory

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ponvory

- El principio activo es ponesimod.

- Los demás excipientes son:
Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato (ver “Ponvory contiene lactosa”), estearato de magnesio, celulosa microcristalina, Povidona K30, sílice coloidal anhidra y laurilsulfato de sodio.

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, Macrogol 3350, dióxido de titanio y triacetina.

Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172)

Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172)

Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro negro (E172) y óxido de hierro amarillo (E172)

Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172)

Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172)

Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172) y óxido de hierro amarillo (E172)

Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172)

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película
Óxido de hierro amarillo (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Ponvory 2 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos blancos, redondos, biconvexos, recubiertos con película de 5 mm de diámetro con “2” en una cara y un arco en la otra cara.

Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos rojos, redondos, biconvexos, recubiertos con película de 5 mm de diámetro con “3” en una cara y un arco en la otra cara.

Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos púrpuras, redondos, biconvexos, recubiertos con película de 5 mm de diámetro con “4” en una cara y un arco en la otra cara.

Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos verdes, redondos, biconvexos, recubiertos con película de 8,6 mm de diámetro con “5” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Ponvory 6 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos blancos, redondos, biconvexos, recubiertos con película de 8,6 mm de diámetro con “6” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos rojos, redondos, biconvexos, recubiertos con película de 8,6 mm de diámetro con “7” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos púrpuras, redondos, biconvexos, recubiertos con película de 8,6 mm de diámetro con “8” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos marrones, redondos, biconvexos, recubiertos con película de 8,6 mm de diámetro con “9” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos naranjas, redondos, biconvexos, recubiertos con película de 8,6 mm de diámetro con “10” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos amarillos, redondos, biconvexos, recubiertos con película de 8,6 mm de diámetro con “20” en una cara y un arco y una “A” en la otra cara.

Envase de inicio del tratamiento de Ponvory (configuración de estuche)

Cada envase de blísteres de 14 comprimidos recubiertos con película para un esquema de tratamiento de 2 semanas contiene:

- 2 comprimidos recubiertos con película de 2 mg
- 2 comprimidos recubiertos con película de 3 mg
- 2 comprimidos recubiertos con película de 4 mg
- 1 comprimido recubierto con película de 5 mg
- 1 comprimido recubierto con película de 6 mg
- 1 comprimido recubierto con película de 7 mg
- 1 comprimido recubierto con película de 8 mg
- 1 comprimido recubierto con película de 9 mg
- 3 comprimidos recubiertos con película de 10 mg

Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película (envase de mantenimiento) (configuración de estuche)

Envase con 28 comprimidos recubiertos con película para un esquema de tratamiento de 4 semanas or envase multiple con 84 (3 envases de 28) comprimidos recubiertos con película para un esquema de tratamiento de 12 semanas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.es

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ponesimod, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre convulsiones procedentes de los ensayos clínicos, que incluyen casos con una relación temporal razonable, el PRAC estima que es, al menos, una posibilidad razonable considerar que existe una relación causal entre ponesimod y las convulsiones. Por tanto, el PRAC concluyó que la información del producto que contenga ponesimod debe ser corregida de acuerdo a esto.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ponesimod, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ponesimod no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.