

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponvory 2 mg compresse rivestite con film
Ponvory 3 mg compresse rivestite con film
Ponvory 4 mg compresse rivestite con film
Ponvory 5 mg compresse rivestite con film
Ponvory 6 mg compresse rivestite con film
Ponvory 7 mg compresse rivestite con film
Ponvory 8 mg compresse rivestite con film
Ponvory 9 mg compresse rivestite con film
Ponvory 10 mg compresse rivestite con film
Ponvory 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ponvory 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di ponesimod

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 23 mg di lattosio.

Ponvory 3 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di ponesimod

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 22 mg di lattosio.

Ponvory 4 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di ponesimod

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 21 mg di lattosio.

Ponvory 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di ponesimod

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 118 mg di lattosio.

Ponvory 6 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 6 mg di ponesimod

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 117 mg di lattosio.

Ponvory 7 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 7 mg di ponesimod

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 117 mg di lattosio.

Ponvory 8 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 8 mg di ponesimod

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 116 mg di lattosio.

Ponvory 9 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 9 mg di ponesimod

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 115 mg di lattosio.

Ponvory 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di ponesimod

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 114 mg di lattosio.

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di ponesimod

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 104 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Ponvory 2 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, bianca, rotonda, biconvessa, di 5 mm di diametro, con impresso "2" su un lato e un arco sull'altro lato.

Ponvory 3 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, rossa, rotonda, biconvessa, di 5 mm di diametro, con impresso "3" su un lato e un arco sull'altro lato.

Ponvory 4 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, viola, rotonda, biconvessa, di 5 mm di diametro, con impresso "4" su un lato e un arco sull'altro lato.

Ponvory 5 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film, verde, rotonda, biconvessa, di 8,6 mm di diametro, con impresso “5” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory 6 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film, bianca, rotonda, biconvessa, di 8,6 mm di diametro, con impresso “6” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory 7 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film, rossa, rotonda, biconvessa, di 8,6 mm di diametro, con impresso “7” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory 8 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film, viola, rotonda, biconvessa, di 8,6 mm di diametro, con impresso “8” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory 9 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film, marrone, rotonda, biconvessa, di 8,6 mm di diametro, con impresso “9” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory 10 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film, arancione, rotonda, biconvessa, di 8,6 mm di diametro, con impresso “10” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film, gialla, rotonda, biconvessa, di 8,6 mm di diametro, con impresso “20” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ponvory è indicato per il trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva definita sulla base di caratteristiche cliniche o radiologiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

Posologia

Inizio del trattamento

Il trattamento deve essere iniziato con la confezione di inizio del trattamento da 14 giorni (vedere paragrafo 6.5). Il trattamento ha inizio il giorno 1 con una compressa da 2 mg per via orale una volta al giorno, e l’incremento della dose procede secondo lo schema di titolazione specificato nella Tabella 1.

Tabella 1. Regime di titolazione della dose

Giorno di titolazione	Dose giornaliera
Giorni 1 e 2	2 mg
Giorni 3 e 4	3 mg
Giorni 5 e 6	4 mg
Giorno 7	5 mg
Giorno 8	6 mg
Giorno 9	7 mg
Giorno 10	8 mg
Giorno 11	9 mg
Giorni 12, 13 e 14	10 mg

Se la titolazione della dose viene interrotta, devono essere seguite le istruzioni per le dosi saltate (vedere anche paragrafo 4.2, “Ripresa della terapia dopo l’interruzione del trattamento durante la titolazione della dose o il periodo di mantenimento”).

Dose di mantenimento

Dopo il completamento della titolazione della dose (vedere anche paragrafo 4.2 “Inizio del trattamento”), la dose di mantenimento raccomandata di Ponvory è una compressa da 20 mg assunta per via orale una volta al giorno.

Ripresa della terapia dopo l’interruzione del trattamento durante la titolazione della dose o il periodo di mantenimento:

- se vengono saltate meno di 4 dosi consecutive, riprendere il trattamento con la prima dose saltata
- se vengono saltate 4 o più dosi consecutive, ricominciare il trattamento dal giorno 1 (2 mg) del regime di titolazione (nuova confezione di inizio del trattamento).

Quando vengono saltate 4 o più dosi consecutive di ponesimod durante i periodi di titolazione o mantenimento, si raccomanda lo stesso monitoraggio della prima dose come per l’inizio del trattamento.

Popolazioni speciali

Anziani

Gli studi clinici di ponesimod non hanno incluso pazienti di età maggiore o uguale a 65 anni. Ponesimod deve essere prescritto con cautela nei pazienti di età maggiore o uguale a 65 anni a causa dell’assenza di dati su sicurezza ed efficacia.

Compromissione renale

Sulla base di studi di farmacologia clinica, non è necessario nessun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a grave (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) (vedere paragrafo 5.2).

Ponvory è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh classe B e C) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l’efficacia di Ponvory in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ponesimod deve essere somministrato per via orale una volta al giorno. Ponesimod può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Stato di immunodeficienza (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto infarto miocardico, angina instabile, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata con necessità di ricovero o insufficienza cardiaca di classe III o IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA).
- Pazienti che presentano blocco atrioventricolare (BAV) di secondo grado tipo Mobitz II, blocco atrioventricolare (BAV) di terzo grado o sindrome del seno malato, se non sono portatori di un pacemaker (vedere paragrafo 4.4).
- Infezioni attive severe, infezioni attive croniche.
- Neoplasie maligne attive.
- Compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh classe B e C).
- Durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Bradipatia

Inizio del trattamento con ponesimod

Prima dell'inizio del trattamento con ponesimod è necessario ottenere un elettrocardiogramma (ECG) in tutti i pazienti, per determinare se sono presenti anomalie di conduzione preesistenti. In pazienti con determinate condizioni preesistenti, si raccomanda il monitoraggio della prima dose (vedere di seguito).

L'inizio del trattamento con ponesimod può causare una transitoria riduzione della frequenza cardiaca (FC) e ritardi della conduzione atrioventricolare (vedere paragrafi 4.8 e 5.1), pertanto deve essere utilizzato uno schema di incremento graduale per raggiungere la dose di mantenimento di ponesimod (20 mg) (vedere paragrafo 4.2).

Dopo la prima dose di ponesimod, la riduzione della FC inizia normalmente entro un'ora e raggiunge il valore più basso entro 2-4 ore. Di solito la FC ritorna ai livelli basali 4-5 ore dopo la somministrazione. La riduzione media della FC il giorno 1 della somministrazione (2 mg) è stata di 6 bpm. Con l'incremento graduale della dose dopo il giorno 1, la riduzione della FC è meno pronunciata e dopo il giorno 3 non si osserva alcuna riduzione post-dose ulteriore della FC.

È necessario prestare cautela quando si inizia ponesimod in pazienti che sono in trattamento con un beta-bloccante, a causa degli effetti additivi nel ridurre la frequenza cardiaca; potrebbe essere necessaria l'interruzione temporanea del trattamento beta-bloccante prima di iniziare ponesimod (vedere paragrafo seguente e paragrafo 4.5).

Per i pazienti che stanno ricevendo una dose stabile di un beta-bloccante, è necessario considerare la FC a riposo prima di avviare il trattamento con ponesimod. Se la FC a riposo è superiore a 55 battiti al minuto (bpm) sotto trattamento cronico con un beta-bloccante, può essere avviato il trattamento con ponesimod. Se la FC a riposo è pari o inferiore a 55 bpm, il trattamento con un beta-bloccante deve essere interrotto fino a quando la FC basale non sia superiore a 55 bpm. Il trattamento con ponesimod può quindi essere avviato e quello con un beta-bloccante può essere ripreso dopo che la dose di ponesimod è stata incrementata gradualmente fino a raggiungere la dose di mantenimento (vedere paragrafo 4.5). Il trattamento con un beta-bloccante può essere avviato nei pazienti che ricevono dosi stabili di ponesimod.

Monitoraggio della prima dose in pazienti con determinati problemi cardiaci preesistenti

Poiché l'inizio del trattamento con ponesimod può comportare una riduzione della FC, si raccomanda un monitoraggio di 4 ore dalla prima somministrazione nei pazienti con bradicardia sinusale [FC inferiore a 55 battiti al minuto (bpm)], BAV di primo o secondo grado [tipo Mobitz I], o storia clinica di infarto miocardico o insufficienza cardiaca verificatisi più di 6 mesi prima dell'inizio del trattamento e in condizioni cliniche stabili (vedere paragrafo 5.1).

Somministrare la prima dose di ponesimod in un ambiente in cui siano disponibili le risorse per gestire in modo appropriato la bradicardia sintomatica. Monitorare i pazienti per 4 ore dopo la prima dose per segni e sintomi di bradicardia, con misurazioni di polso e pressione sanguigna almeno ogni ora. Ottenere un ECG di questi pazienti al termine del periodo di osservazione di 4 ore.

È raccomandato un ulteriore monitoraggio dopo 4 ore se è presente una qualsiasi delle seguenti anomalie (anche in assenza di sintomi), proseguendo il monitoraggio fino a quando l'anomalia si risolve:

- 4 ore dopo la somministrazione, la FC è inferiore a 45 bpm
- 4 ore dopo la somministrazione, la FC è al valore più basso post-dose, suggerendo che il massimo effetto farmacodinamico sul cuore potrebbe non essersi ancora verificato
- l'ECG a 4 ore dalla somministrazione mostra nuova insorgenza di BAV di secondo grado o superiore.

Se dopo la somministrazione si manifestano bradicardia o bradiaritmia sintomatiche o si manifestano sintomi correlati alla conduzione, o se l'ECG a 4 ore dalla somministrazione mostra nuova insorgenza di BAV di secondo grado o superiore o intervallo QTc pari o superiore a 500 msec, avviare una gestione appropriata, iniziare un monitoraggio ECG continuo e proseguire il monitoraggio fino alla risoluzione dei sintomi, se non è richiesto alcun trattamento farmacologico. Se è necessario il trattamento farmacologico, proseguire il monitoraggio durante la notte e ripetere il monitoraggio di 4 ore dopo la seconda dose.

Consultare un cardiologo prima di iniziare ponesimod nei seguenti pazienti, al fine di determinare i rischi/benefici complessivi e la strategia di monitoraggio più appropriata

- Nei pazienti con prolungamento significativo del QT (QTc superiore a 500 msec) o già in trattamento con medicinali che prolungano il QT, con note proprietà aritmogene (rischio di torsioni di punta)
- Nei pazienti con flutter/fibrillazione atriale o aritmie trattati con medicinali antiaritmici di classe IA (ad es., chinidina, procainamide) o classe III (ad es., amiodarone, sotalolo) (vedere paragrafo 4.5)
- Il trattamento non è raccomandato nei pazienti con cardiopatia ischemica instabile, insufficienza cardiaca scompensata verificatasi più di 6 mesi prima dell'inizio del trattamento, storia di arresto cardiaco, malattia cerebrovascolare (TIA, ictus verificatosi più di 6 mesi prima dell'inizio del trattamento) e ipertensione non controllata, poiché una bradicardia importante può essere scarsamente tollerata in questi pazienti
- Nei pazienti con un'anamnesi di BAV di II grado di tipo Mobitz II o BAV di grado superiore, sindrome del seno malato o blocco senoatriale (vedere paragrafo 4.3)
- Nei pazienti con anamnesi di sincope ricorrente o bradicardia sintomatica
- Nei pazienti che ricevono terapia concomitante con farmaci che riducono la frequenza cardiaca (ad es., beta-bloccanti, bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici: diltiazem, verapamil e altri farmaci che possono ridurre la FC, come la digossina) (vedere sopra e paragrafo 4.5), prendere in considerazione la potenziale necessità di passare a medicinali che non riducano la FC. L'uso concomitante di questi medicinali durante l'inizio di ponesimod può essere associato a bradicardia severa e blocco cardiaco.

Infezioni

Rischio di infezioni

Ponesimod provoca una riduzione dose-dipendente nella conta dei linfociti periferici al 30-40% dei valori basali, a causa del sequestro reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidi. Ponesimod può pertanto aumentare il rischio di infezioni (vedere paragrafo 4.8). Infezioni potenzialmente letali e rare infezioni fatali sono state segnalate in associazione con modulatori del recettore sfingosina 1-fosfato (S1P).

Prima di iniziare il trattamento con ponesimod devono essere valutati i risultati di un emocromo completo (CBC) recente (ovvero entro 6 mesi o dopo l'interruzione della terapia precedente), inclusa la conta linfocitaria. Le valutazioni dell'emocromo completo sono inoltre raccomandate periodicamente durante il trattamento. Una conta linfocitaria assoluta $<0,2 \times 10^9/L$, se confermata, deve determinare l'interruzione della terapia con ponesimod fino al raggiungimento di una conta linfocitaria $>0,8 \times 10^9/L$, quando potrà essere considerata la ripresa del trattamento con ponesimod.

In pazienti con infezione attiva grave, l'inizio del trattamento con ponesimod deve essere rinviato fino alla risoluzione.

Nei pazienti con sintomi di infezione durante la terapia devono essere impiegate strategie diagnostiche e terapeutiche efficaci. Si deve prendere in considerazione la sospensione del trattamento con ponesimod se un paziente sviluppa un'infezione grave.

Nel programma di sviluppo, effetti farmacodinamici, quali la riduzione della conta dei linfociti periferici, sono tornati alla normalità entro 1 settimana dopo l'interruzione di ponesimod. Nello studio OPTIMUM, la conta dei linfociti periferici è tornata alla normalità entro 2 settimane dall'interruzione di ponesimod, che è stata la prima valutazione effettuata. La vigilanza rispetto a segni e sintomi di infezione deve proseguire per 1-2 settimane dopo l'interruzione di ponesimod (vedere di seguito e il paragrafo 4.8).

Infezioni virali da herpes

Nel programma di sviluppo di ponesimod sono stati segnalati casi di infezione virale da herpes (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti senza un'anamnesi di varicella confermata da un professionista sanitario o senza documentazione di un ciclo completo di vaccinazione contro il virus varicella-zoster (VZV) devono essere testati per gli anticorpi al VZV prima di iniziare il trattamento. Per i pazienti negativi agli anticorpi si raccomanda un ciclo completo di vaccinazione con vaccino antivariella prima di iniziare il trattamento con ponesimod. Dopo la vaccinazione il trattamento con ponesimod deve essere ritardato di 4 settimane, per consentire di raggiungere il pieno effetto della vaccinazione. Vedere di seguito il paragrafo "Vaccinazioni".

Infezioni criptococciche

Casi di meningite criptococcica (CM) fatale e infezioni criptococciche disseminate sono stati segnalati con altri modulatori del recettore S1P. Nessun caso di CM è stato segnalato nei pazienti trattati con ponesimod nel programma di sviluppo. I medici devono prestare attenzione ai sintomi o segni clinici di CM. I pazienti con sintomi o segni compatibili con un'infezione criptococcica devono essere sottoposti a valutazione diagnostica e trattamento tempestivi. Il trattamento con ponesimod deve essere sospeso fino all'esclusione di un'infezione criptococcica. In caso di diagnosi di CM, deve essere iniziato un trattamento adeguato.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) è un'infezione virale opportunistica del cervello, causata dal virus JC (JCV), che normalmente si manifesta solo nei pazienti immunocompromessi, e solitamente porta al decesso o a invalidità severa. I sintomi tipici associati alla LMP sono diversi, progrediscono col passare dei giorni o delle settimane, e includono una progressiva debolezza su un lato del corpo o intorpidimento degli arti, disturbi della vista e alterazioni del pensiero, della memoria e dell'orientamento, con conseguente stato di confusione e cambiamenti della personalità.

Non sono stati segnalati casi di LMP in pazienti trattati con ponesimod nel programma di sviluppo; tuttavia, la LMP è stata segnalata in pazienti trattati con un modulatore del recettore S1P e con altre terapie per la sclerosi multipla (SM), ed è stata associata ad alcuni fattori di rischio (ad es., pazienti immunocompromessi, politerapia con immunosoppressori). I medici devono prestare attenzione ai sintomi clinici o alle risultanze di risonanze magnetiche (RM) che potrebbero essere indicativi di LMP. Le risultanze della RM possono essere visibili prima della comparsa di segni o sintomi clinici. In caso di sospetta LMP, il trattamento con ponesimod deve essere sospeso fino ad esclusione della LMP. Se confermata, il trattamento con ponesimod deve essere interrotto.

Trattamento precedente e concomitante con terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive

In pazienti che assumono terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive (inclusi corticosteroidi) o in caso di precedente uso di questi medicinali, considerare i possibili effetti additivi indesiderati sul sistema immunitario prima di iniziare il trattamento con ponesimod (vedere paragrafo 4.5).

Nel passaggio da medicinali con effetti immunitari prolungati a ponesimod, si devono considerare l'emivita e il meccanismo d'azione di questi medicinali, al fine di evitare un effetto additivo non intenzionale sul sistema immunitario e contemporaneamente ridurre al minimo il rischio di riattivazione della malattia.

I modelli di farmacocinetica/farmacodinamica indicano che la conta linfocitaria è tornata nell'intervallo di normalità in più del 90% dei soggetti sani entro 1 settimana dall'interruzione della terapia con ponesimod (vedere paragrafo 5.1). Nel programma di sviluppo, gli effetti farmacodinamici, come la riduzione della conta dei linfociti periferici, sono ritornati alla normalità entro 1 settimana dopo l'ultima dose.

L'uso di immunosoppressori può determinare un effetto additivo sul sistema immunitario, e pertanto deve essere esercitata cautela fino a 1 settimana dopo l'ultima dose di ponesimod (vedere paragrafo 4.5).

Vaccinazioni

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e la sicurezza delle vaccinazioni nei pazienti che assumono ponesimod. Le vaccinazioni possono essere meno efficaci se somministrate durante il trattamento con ponesimod.

Evitare l'uso di vaccini vivi attenuati mentre i pazienti assumono ponesimod. Se è indispensabile l'immunizzazione con vaccini vivi attenuati, il trattamento con ponesimod deve essere sospeso dalla settimana precedente alle 4 settimane successive a una vaccinazione pianificata (vedere paragrafo 4.5).

Edema maculare

Ponesimod aumenta il rischio di edema maculare (vedere paragrafo 4.8). Una valutazione oftalmologica del fondo oculare, inclusa la macula, è consigliata in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento e di nuovo in qualsiasi momento se un paziente riferisce una qualsiasi alterazione della vista durante la terapia con ponesimod.

Negli studi clinici in pazienti a tutte le dosi di ponesimod, la maggior parte dei quali presentava fattori di rischio preesistenti o condizioni di comorbidità, la frequenza di edema maculare era dello 0,7%. La maggior parte dei casi si è verificata entro i primi 6 mesi di terapia.

Nei pazienti con edema maculare, non si deve iniziare la terapia con ponesimod fino alla risoluzione.

La continuazione della terapia con ponesimod nei pazienti con edema maculare non è stata valutata. I pazienti che presentano sintomi di edema maculare devono essere valutati e, in caso di conferma, il trattamento con ponesimod deve essere interrotto. La decisione relativa alla ripresa o meno del

trattamento con ponesimod dopo la risoluzione deve considerare i potenziali benefici e rischi per il singolo paziente.

Edema maculare in pazienti con anamnesi di uveite o diabete mellito

I pazienti con storia di uveite e i pazienti con diabete mellito hanno un rischio aumentato di edema maculare durante la terapia con modulatori del recettore S1P. Pertanto, questi pazienti devono sottoporsi a esami regolari del fondo oculare, inclusa la macula, prima dell'inizio del trattamento con ponesimod e sottoporsi a valutazioni di follow-up durante la terapia.

Effetti respiratori

Riduzioni dose-dipendenti del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) e riduzioni della capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DL_{CO}) sono state osservate nei pazienti trattati con ponesimod; tali effetti si sono verificati principalmente nel primo mese dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8). I sintomi respiratori associati al trattamento con ponesimod possono essere invertiti con la somministrazione di un beta 2agonista a breve durata di azione.

Ponesimod deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia respiratoria grave, fibrosi polmonare e malattia polmonare ostruttiva cronica. Eseguire una valutazione spirometrica della funzionalità respiratoria durante la terapia con ponesimod se clinicamente indicato.

Danno epatico

Nei pazienti trattati con ponesimod possono verificarsi aumenti delle transaminasi (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare la terapia con ponesimod devono essere esaminati i livelli recenti (ovvero entro gli ultimi 6 mesi) di transaminasi e bilirubina .

I pazienti che durante il trattamento sviluppano sintomi indicativi di disfunzione epatica come nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, stanchezza, anoressia, eruzione cutanea con eosinofilia o ittero e/o urine scure, devono essere monitorati per epatotossicità. Ponesimod deve essere interrotto qualora sia confermato un danno epatico significativo (per esempio il valore dell'alanina amino transferasi ALT supera di 3 volte l'ULN e la bilirubina totale supera di 2 volte l'ULN).

Sebbene non vi siano dati per stabilire che i pazienti con malattia epatica preesistente siano a maggior rischio di sviluppare valori elevati nei test di funzionalità epatica durante l'assunzione di ponesimod, deve essere usata cautela quando si utilizza ponesimod in pazienti con una storia di malattia epatica significativa (vedere paragrafo 4.2).

Aumento della pressione arteriosa

È stato osservato un lieve aumento reversibile della pressione arteriosa (variazione media inferiore a 3 mmHg) nei pazienti trattati con ponesimod (vedere paragrafo 4.8). Durante il trattamento con ponesimod la pressione arteriosa deve essere monitorata regolarmente e gestita in modo appropriato.

Neoplasie cutanee

Poiché vi è un potenziale rischio di neoplasie maligne della cute (vedere paragrafo 4.8), i pazienti trattati con ponesimod devono essere messi in guardia contro l'esposizione al sole senza protezione. Questi pazienti non devono ricevere concomitante fototerapia con raggi UVB o fotochemioterapia con PUVA.

Donne in età fertile

In base a studi su animali, ponesimod può causare danni al feto. A causa del rischio per il feto, ponesimod è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). Prima di iniziare il trattamento nelle donne

in età fertile, deve essere disponibile un risultato negativo al test di gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Dato che è necessaria circa 1 settimana per eliminare ponesimod dal corpo, le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci per evitare la gravidanza durante e fino a 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento con ponesimod.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) sono stati segnalati in pazienti che ricevevano un modulatore del recettore S1P. Tali eventi non sono stati segnalati nei pazienti trattati con ponesimod nel programma di sviluppo. Tuttavia, se un paziente trattato con ponesimod dovesse sviluppare sintomi/segni neurologici o psichiatrici inattesi (ad es., deficit cognitivi, cambiamenti comportamentali, disturbi visivi corticali o qualsiasi altro sintomo/segno neurologico corticale), qualsiasi segno/sintomo indicativo di un aumento della pressione intracranica, o un deterioramento neurologico accelerato, il medico dovrà prontamente programmare un esame obiettivo e neurologico completo e prendere in considerazione una RM. I sintomi di PRES sono solitamente reversibili, ma possono evolvere in ictus ischemico o emorragia cerebrale. Il ritardo nella diagnosi e nel trattamento può portare a disturbi neurologici permanenti. In caso di sospetta PRES, ponesimod deve essere interrotto.

Ritorno di attività della malattia dopo l'interruzione di ponesimod

Raramente è stata segnalata una grave esacerbazione della patologia, incluso un effetto rebound della stessa, dopo l'interruzione di un modulatore del recettore S1P. La possibilità di grave esacerbazione della malattia deve essere considerata dopo l'interruzione del trattamento con ponesimod. Dopo l'interruzione di ponesimod i pazienti devono essere osservati per una grave esacerbazione o per il ritorno di elevata attività della malattia, e deve essere istituito un trattamento appropriato, come richiesto (vedere sopra).

Eccipienti

Lattosio

Ponvory contiene lattosio (vedere paragrafo 2). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive

Ponesimod non è stato studiato in associazione a terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive. È necessario usare cautela durante la somministrazione concomitante a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario durante tali terapie e nelle settimane successive alla somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali antiaritmici, medicinali che prolungano l'intervallo QT, medicinali che possono diminuire la frequenza cardiaca

Ponesimod non è stato studiato in pazienti che assumono farmaci che prolungano il QT (vedere paragrafo 4.4).

Betabloccanti

Uno studio specifico di farmacodinamica e sicurezza ha valutato l'effetto cronotropo negativo della co-somministrazione di ponesimod e propranololo. L'aggiunta di ponesimod a propranololo allo stato stazionario ha un effetto additivo sugli effetti sulla FC.

In uno studio di interazione tra farmaci, il regime di incremento graduale della dose di ponesimod (vedere paragrafo 4.2) è stato somministrato a soggetti che ricevevano propranololo (80 mg) una volta al giorno, allo stato stazionario. Rispetto a ponesimod in monoterapia, l'associazione con propranololo dopo la prima dose di ponesimod (2 mg) aveva una diminuzione di 12,4 bpm (IC al 90%: da -15,6 a -9,1) della frequenza cardiaca media oraria e una diminuzione di 7,4 bpm (IC al 90%: da -10,9 a -3,9) della frequenza cardiaca media oraria alla prima dose di ponesimod dopo la titolazione (20 mg). Non è stata osservata alcuna modifica significativa nella farmacocinetica di ponesimod o propranololo.

Vaccini

Le vaccinazioni possono essere meno efficaci se somministrate durante il trattamento con ponesimod e fino a 1 settimana dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di vaccini vivi attenuati può comportare il rischio di infezione e deve pertanto essere evitato durante il trattamento con ponesimod e fino a 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento con ponesimod (vedere paragrafo 4.4).

Effetto di altri medicinali su ponesimod

È improbabile che inibitori dei principali enzimi CYP o UGT possano influenzare la farmacocinetica di ponesimod (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione concomitante di ponesimod con potenti induttori di molteplici vie metaboliche di ponesimod (vedere paragrafo 5.2) può ridurre l'esposizione sistemica di ponesimod. Non è chiaro se questa diminuzione sia clinicamente rilevante.

Ponesimod non è un substrato dei trasportatori di P-gp, BCRP, OATP1B1 o OATP1B3. È improbabile che i medicinali che sono inibitori di questi trasportatori possano influenzare la farmacocinetica di ponesimod.

Effetto di ponesimod su altri medicinali

È improbabile che ponesimod e i suoi metaboliti mostrino qualsiasi potenziale interazione farmacologica clinicamente rilevante per gli enzimi CYP o UGT o i trasportatori (vedere paragrafo 5.2).

Contraccettivi orali

La co-somministrazione di ponesimod con un contraccettivo ormonale orale (contenente 1 mg di noretisterone/noretindrone e 35 mcg di etinilestradiolo) non ha dimostrato alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante con ponesimod. Pertanto, non si prevede che l'uso concomitante di ponesimod diminuisca l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Non sono stati effettuati studi di interazione con contraccettivi orali contenenti altri progestinici; tuttavia non è previsto un effetto di ponesimod sulla loro esposizione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione femminile

Ponvory è controindicato in donne in età fertile che non utilizzano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.3). Prima di iniziare il trattamento con Ponvory in donne in età fertile, deve essere disponibile un risultato negativo al test di gravidanza, e le donne devono essere informate del potenziale grave rischio per il feto e della necessità di misure contraccettive efficaci durante il trattamento con ponesimod. Dal momento che occorre circa 1 settimana per eliminare ponesimod dall'organismo dopo l'interruzione del trattamento, il rischio potenziale per il feto può persistere, e le donne devono usare misure contraccettive efficaci durante questo periodo (vedere paragrafo 4.4).

Misure specifiche sono incluse anche nella check list per l'operatore sanitario. Tali misure devono essere attuate prima di prescrivere ponesimod a pazienti di sesso femminile e durante il trattamento.

Quando si interrompe la terapia con ponesimod per pianificare una gravidanza, deve essere tenuto in considerazione il possibile ritorno dell'attività della malattia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Ponvory è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Sebbene non siano disponibili dati sull'uso di ponesimod in donne in gravidanza, studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una donna inizia una gravidanza durante il trattamento, ponesimod deve essere immediatamente interrotto. Deve essere fornita consulenza medica sul rischio di effetti nocivi per il feto associato al trattamento (vedere paragrafo 5.3) e devono essere eseguiti esami di follow-up.

Sulla base dell'esperienza clinica in pazienti che ricevono un altro modulatore del recettore S1P, l'uso è associato a un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori.

Allattamento

Non è noto se ponesimod/metaboliti siano escreti nel latte materno. Uno studio su ratti in allattamento ha indicato l'escrezione di ponesimod nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Ponvory non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di ponesimod sulla fertilità umana non è stato valutato. I dati provenienti da studi preclinici non suggeriscono che ponesimod possa essere associato a un aumento del rischio di riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ponvory non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono nasofaringite (19,7%), alanina aminotransferasi aumentata (17,9%) e infezione delle vie respiratorie superiori (11%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con ponesimod in studi clinici controllati e studi di estensione non controllati sono classificate per frequenza, con le reazioni più frequenti elencate per prime. La

frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni	nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori	infezione delle vie urinarie, bronchite, influenza, rinite, infezione delle vie respiratorie, infezione virale delle vie respiratorie, faringite, sinusite, infezione virale, herpes zoster, laringite, polmonite	
Patologie del sistema emolinfopoietico		linfopenia, conta linfocitaria diminuita	
Disturbi psichiatrici		depressione, insonnia, ansia	
Patologie del sistema nervoso		capogiro, ipoestesia, sonnolenza, emicrania	
Patologie dell'occhio		edema maculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		vertigine	
Patologie cardiache			bradicardia
Patologie vascolari		ipertensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea, tosse	
Patologie gastrointestinali		dispepsia	bocca secca
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		dolore dorsale, artralgia, dolore a un arto, distorsione di legamento	tumefazione articolare
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		stanchezza, febbre, edema periferico, fastidio al torace	
Esami diagnostici	alanina aminotransferasi aumentata	aspartato aminotransferasi aumentata, ipercolesterolemia, enzimi epatici aumentati, proteina C-reattiva aumentata, transaminasi aumentate, colesterolo ematico aumentato	iperkaliemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Bradiaritmia

Nello studio di Fase 3 OPTIMUM (vedere paragrafo 5.1), si è verificata bradicardia all'inizio del trattamento (bradicardia sinusale/FC inferiore a 50 bpm sull'ECG del giorno 1) nel 5,8% dei pazienti trattati con ponesimod rispetto all'1,6% dei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg. I pazienti che hanno manifestato bradicardia sono stati generalmente asintomatici. La bradicardia si è risolta in tutti i pazienti senza intervento e non ha richiesto l'interruzione del trattamento con ponesimod. Il giorno 1, 3 pazienti trattati con ponesimod avevano FC post-dose inferiore o uguale a 40 bpm asintomatica; tutti e 3 i pazienti avevano FC basale inferiore a 55 bpm.

L'inizio del trattamento con ponesimod è stato associato a transitori ritardi della conduzione atrioventricolare, che seguono un andamento temporale simile alla riduzione della FC osservata durante la titolazione della dose. I ritardi della conduzione atrioventricolare si sono manifestati come BAV di primo grado (intervallo PR prolungato all'ECG), verificatosi nel 3,4% dei pazienti trattati con ponesimod e nell'1,2% dei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg nello studio OPTIMUM. Nessun BAV di secondo grado di tipo Mobitz I (Wenckebach) è stato osservato in OPTIMUM. Le anomalie della conduzione erano normalmente transitorie, asintomatiche, risolte entro 24 ore senza intervento e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento con ponesimod.

Infezioni

Nello studio di Fase 3 OPTIMUM (vedere paragrafo 5.1), il tasso complessivo di infezioni era paragonabile fra i pazienti trattati con ponesimod e quelli trattati con teriflunomide 14 mg (rispettivamente 54,2% vs 52,1%). Nasofaringite e infezioni virali erano più comuni nei pazienti trattati con ponesimod. Infezioni gravi o severe si sono verificate con una frequenza pari a 1,6% nei pazienti trattati con ponesimod rispetto allo 0,9% dei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg.

In OPTIMUM il tasso di infezioni erpetiche non è stato differente tra i pazienti trattati con ponesimod e quelli trattati con teriflunomide 14 mg (4,8%).

Riduzione della conta linfocitaria

In OPTIMUM, il 3,2% dei pazienti trattati con ponesimod rispetto a nessun paziente trattato con teriflunomide 14 mg ha manifestato una conta linfocitaria inferiore a $0,2 \times 10^9/L$ con valori che generalmente tornavano maggiori di $0,2 \times 10^9/L$ proseguendo nel trattamento con ponesimod.

Edema maculare

In OPTIMUM, è stato segnalato edema maculare nell'1,1% dei pazienti trattati con ponesimod rispetto a nessun paziente trattato con teriflunomide 14 mg.

Aumento degli enzimi epatici

Nello studio OPTIMUM, l'ALT ha superato di tre e cinque volte il limite superiore della norma (ULN) rispettivamente nel 17,3% e 4,6% dei pazienti trattati con ponesimod, in confronto a 8,3% e 2,5% dei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg. L'ALT ha superato di otto volte l'ULN nello 0,7% dei pazienti trattati con ponesimod rispetto al 2,1% dei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg. La maggior parte degli aumenti si è verificata entro 6 o 12 mesi dall'inizio del trattamento. I livelli di ALT sono tornati alla normalità dopo l'interruzione di ponesimod. La maggior parte dei casi di aumenti di ALT ≥ 3 volte l'ULN si è risolta durante la prosecuzione del trattamento con ponesimod, e i restanti casi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento. Negli studi clinici, ponesimod è stato interrotto se l'innalzamento superava un aumento di 3 volte e il paziente mostrava sintomi associati a disfunzione epatica.

Crisi epilettiche

In OPTIMUM, sono stati segnalati casi di crisi epilettiche nell'1,4% dei pazienti trattati con ponesimod rispetto allo 0,2% dei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg. Non è noto se questi eventi fossero correlati agli effetti della SM, a ponesimod o a una combinazione di entrambi.

Effetti respiratori

Riduzioni dose-dipendenti del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) sono state osservate in pazienti trattati con ponesimod (vedere paragrafo 4.4). In OPTIMUM, una percentuale maggiore di pazienti trattati con ponesimod (19,4%) ha avuto una riduzione di oltre il 20% rispetto al basale del valore percentuale predetto di FEV₁ rispetto al 10,6% dei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg. A 2 anni, la riduzione rispetto al basale del valore percentuale di FEV₁ previsto era di 8,3% nei pazienti trattati con ponesimod rispetto al 4,4% dei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg. Le modifiche in FEV₁ e DL_{CO} sembrano essere parzialmente reversibili dopo l'interruzione del trattamento. Nello studio OPTIMUM, 7 pazienti hanno interrotto ponesimod a causa di eventi avversi polmonari (dispnea). Ponesimod è stato testato in pazienti affetti da SM con asma da lieve a moderata o malattia polmonare ostruttiva cronica. Le modifiche in FEV₁ erano simili in questo sottogruppo rispetto al sottogruppo di pazienti senza disturbi polmonari basali.

Aumento della pressione arteriosa

In OPTIMUM, i pazienti trattati con ponesimod hanno avuto un incremento medio di 2,9 mmHg nella pressione sistolica e di 2,8 mmHg nella pressione diastolica in confronto a, rispettivamente, 2,8 mmHg e 3,1 mmHg nei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg. Un aumento della pressione arteriosa con ponesimod è stato rilevato per la prima volta dopo circa 1 mese dall'inizio del trattamento e si è mantenuto con la prosecuzione del trattamento. I valori della pressione arteriosa dopo l'interruzione del trattamento con ponesimod indicano reversibilità. È stata segnalata ipertensione come reazione avversa nel 10,1% dei pazienti trattati con ponesimod e nel 9,0% dei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg.

Neoplasie cutanee

In OPTIMUM, sono stati segnalati un caso di melanoma maligno e due casi di carcinoma a cellule basali (0,4%) nei pazienti trattati con ponesimod rispetto a un caso di carcinoma a cellule basali (0,2%) nei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg. Un aumentato rischio di neoplasie cutanee maligne è stato segnalato in associazione a un altro modulatore del recettore S1P.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Nei pazienti con sovradosaggio di ponesimod, specialmente all'inizio/alla ripresa del trattamento, è importante l'osservazione di eventuali segni e sintomi di bradicardia nonché di blocchi della conduzione atrioventricolare, che può includere il monitoraggio notturno. Sono necessarie misurazioni regolari della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e deve essere eseguito un ECG (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico a ponesimod. Né la dialisi né lo scambio plasmatico determinerebbe una rimozione significativa di ponesimod dal corpo. La riduzione della frequenza cardiaca indotta da ponesimod può essere annullata da atropina.

In caso di sovradosaggio, ponesimod deve essere interrotto e devono essere somministrate misure terapeutiche generali di supporto fino alla riduzione o risoluzione della tossicità clinica. Si consiglia di contattare un centro antiveleni allo scopo di ottenere le più recenti raccomandazioni per la gestione di un sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA50

Meccanismo d'azione

Ponesimod è un modulatore del recettore 1 della sfingosina-1-fosfato (S1P). Ponesimod si lega con alta affinità al recettore 1 della S1P situato sui linfociti.

Ponesimod blocca la capacità dei linfociti di uscire dai linfonodi, riducendo il numero di linfociti nel sangue periferico. Il meccanismo mediante il quale ponesimod esercita i suoi effetti terapeutici sulla sclerosi multipla può includere una riduzione della migrazione linfocitaria nel sistema nervoso centrale.

Effetti farmacodinamici

Sistema immunitario

In volontari sani, ponesimod induce una riduzione dose-dipendente della conta linfocitaria del sangue periferico a partire da una singola dose di 5 mg, con la massima riduzione osservata 6 ore dopo la somministrazione, causata dal sequestro reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidi. Dopo 7 dosi giornaliere da 20 mg, la maggiore riduzione nella conta linfocitaria assoluta media è stata del 26% del basale (650 cellule/ μ l), osservata 6 ore dopo la somministrazione. Sono interessati i linfociti B [CD19+] e T [CD3+] nel sangue periferico e i sottogruppi cellulari T-helper [CD3+CD4+] e T-citotossici [CD3+CD8+], mentre non lo sono le cellule NK. Le cellule T-helper erano più sensibili agli effetti di ponesimod rispetto a quelle T-citotossiche.

I modelli di farmacocinetica/farmacodinamica indicano che la conta linfocitaria tornava nell'intervallo di normalità in più del 90% dei soggetti sani entro 1 settimana dall'interruzione della terapia. Nel programma di sviluppo, la conta dei linfociti periferici tornava nell'intervallo di normalità entro 1 settimana dopo l'interruzione di ponesimod.

Nello studio OPTIMUM, la conta linfocitaria è tornata nell'intervallo di normalità nel 94% dei pazienti e al di sopra di $0,8 \times 10^9$ cellule/L nel 99% dei pazienti alla prima visita di follow-up programmata (giorno 15) una volta interrotto il trattamento con ponesimod.

Frequenza cardiaca e ritmo cardiaco

Ponesimod causa una riduzione transitoria, dose-dipendente, della FC e ritardi nella conduzione atrioventricolare all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Le riduzioni di FC si stabilizzavano a dosi pari o superiori a 40 mg, e gli eventi di bradiaritmia (BAV) venivano rilevati con un'incidenza più elevata per il trattamento con ponesimod rispetto al placebo. Questo effetto inizia entro la prima ora dalla somministrazione ed è massimo dopo 2-4 ore dalla somministrazione; la FC ritorna generalmente ai valori pre-dose entro 4-5 ore dalla somministrazione al giorno 1 e l'effetto diminuisce con somministrazioni ripetute, indicando tolleranza.

Incrementando gradualmente la dose di ponesimod, la riduzione della FC è meno pronunciata e non è stato osservato nessun BAV di secondo grado di tipo Mobitz II o di grado superiore.

La riduzione della FC indotta da ponesimod può essere annullata da atropina.

Effetto sull'intervallo QT/QTc ed elettrofisiologia cardiaca

In uno studio approfondito sull'intervallo QT di dosi sovraterapeutiche di ponesimod di 40 mg e 100 mg (rispettivamente 2 e 5 volte superiori alla dose di mantenimento raccomandata) allo stato stazionario, il trattamento con ponesimod portava a un lieve prolungamento dell'intervallo QT corretto individualmente (QTcI), con limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 90% (IC)

a 11,3 ms (40 mg) e 14,0 ms (100 mg). Non vi era alcun segnale coerente di aumento dell'incidenza dei valori erratici del QTcI associati al trattamento con ponesimod, sia come valori assoluti sia come variazione rispetto al basale. In base al rapporto concentrazione/effetto, non è previsto alcun effetto clinicamente rilevante sull'intervallo QTc per la dose terapeutica di 20 mg (vedere paragrafo 4.4).

Funzionalità polmonare

Nei soggetti trattati con ponesimod sono state osservate riduzioni dose-dipendenti del volume espiratorio forzato assoluto in 1 secondo, maggiori che nei soggetti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.8).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di ponesimod è stata valutata nello studio di fase 3 OPTIMUM, uno studio di superiorità, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con controllo attivo in pazienti con SM recidivante (SMR) trattati per 108 settimane. Lo studio ha incluso pazienti con decorso recidivante della SM dall'insorgenza (SMRR o SMSP con recidive sovrapposte) e con un punteggio alla *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) compreso tra 0 e 5,5, che avevano manifestato almeno una recidiva entro l'anno precedente, oppure due recidive entro i due anni precedenti, o che avevano almeno una lesione captante il gadolinio (Gd+) ad una RM cerebrale nei 6 mesi precedenti o al basale.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una volta al giorno ponesimod o teriflunomide 14 mg, iniziando con una titolazione della dose di 14 giorni (vedere paragrafo 4.2). Sono state effettuate valutazioni neurologiche ogni 12 settimane, nonché al momento di sospetta recidiva. Le RM cerebrali sono state effettuate al basale e alle Settimane 60 e 108.

L'*endpoint* primario dello studio era il tasso di recidiva annualizzato (ARR) dal basale alla fine dello studio (EOS). La sequenza gerarchica di test pre-specificata secondo la procedura di *fallback* includeva l'*endpoint* primario e *endpoint* secondari: numero cumulativo di lesioni attive uniche combinate (CUAL, definite come nuove lesioni Gd+ in T1 più lesioni nuove o ingrandites in T2 [senza doppio conteggio delle lesioni]) dal basale alla Settimana 108; tempo all'accumulo della disabilità confermata (CDA) per 12 settimane dal basale alla EOS; e tempo al CDA per 24 settimane dal basale alla EOS. Un CDA per 12 settimane era definito come un aumento di almeno 1,5 nella scala EDSS per i soggetti con un punteggio EDSS al basale di 0 o un aumento di almeno 1,0 nella scala EDSS per i soggetti con un punteggio EDSS al basale da 1,0 a 5,0, o un aumento di almeno 0,5 nella scala EDSS per i soggetti con un punteggio EDSS al basale $\geq 5,5$, confermato dopo 12 settimane.

In OPTIMUM, 1133 pazienti sono stati randomizzati a ricevere ponesimod (N=567) o teriflunomide 14 mg (N=566); l'86,4% dei pazienti trattati con ponesimod e l'87,5% dei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg hanno completato lo studio come da protocollo. Le caratteristiche demografiche e di malattia al basale erano bilanciate tra i due gruppi di trattamento. Al basale l'età media dei pazienti era di 37 anni (deviazione standard 8,74), il 97% erano bianchi e il 65% di sesso femminile. La durata media di malattia era 7,6 anni, il numero medio di recidive nell'anno precedente era 1,3 e il punteggio EDSS medio era 2,6; il 57% dei pazienti non aveva ricevuto alcun precedente trattamento modificante la malattia (DMT) per la SM. Al basale il 40% dei pazienti trattati con ponesimod aveva una o più lesioni Gd+ in T1 alla RM cerebrale (media 1,9).

I risultati sono presentati nella Tabella 3. L'analisi delle popolazioni di pazienti con diversi livelli basali di attività di malattia, tra cui malattia attiva e altamente attiva, ha dimostrato che l'efficacia di ponesimod sugli *endpoint* primari e secondari era coerente con la popolazione complessiva.

Tabella 3. Risultati di efficacia dello studio OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomide 14 mg
<i>Endpoint</i> clinico	N = 567	N = 566
<i>Endpoint</i> primario		
Tasso di recidive annualizzato medio ^a	0,202	0,290
Riduzione relativa	30,5% (p=0,0003)* (LC al 95%: 15,2%, 43,0%)	

Pazienti con almeno una recidiva confermata	29,3%	39,4%
<i>Endpoint secondari</i>		
Accumulo di disabilità confermata (CDA) ^b	N = 567	N = 566
Pazienti ^b con CDA per 12 settimane	10,8%	13,2%
Riduzione del rischio relativo ^c	17% (p=0,2939) (LC al 95%: -18%, 42%)	
Pazienti ^b con CDA per 24 settimane	8,7%	10,5%
Riduzione del rischio relativo ^c	16% (p=0,3720) (LC al 95%: -24%, 43%)	
<i>Endpoint RM</i>		
Numero cumulativo di lesioni attive uniche combinate (CUAL)	N = 539	N = 536
Numero medio di CUAL per anno ^d	1,41	3,16
Riduzione relativa	56% (p<0,0001)* (LC al 95%: 45,8%, 63,6%)	

Tutte le analisi sono basate sull'analisi del set completo (FAS), che include tutti i pazienti randomizzati. "N" si riferisce al numero di pazienti incluso in ciascuna delle analisi di *endpoint*, per gruppo di trattamento.

- ^a Definito come recidive confermate per anno fino alla fine dello studio (modello di regressione binomiale negativo con variabili di stratificazione (EDSS ≤ 3,5 vs. EDSS > 3,5; DMT negli ultimi 2 anni prima della randomizzazione [Si/No]) e il numero di recidive nell'anno precedente l'ingresso nello studio (<=1, >= 2) come covariate)
- ^b Sulla base del tempo al primo evento di CDA per 12/24 settimane fino alla fine dello studio (stime di Kaplan-Meier alla Settimana 108)
- ^c Definito come il tempo al CDA per 12/24 settimane dal basale alla fine dello studio (Modello di Cox stratificato a rischi proporzionali, valore di p in base al test dei ranghi logaritmici stratificato). Due metodi di confronto indiretto predefiniti hanno mostrato un consistente effetto clinicamente significativo di ponesimod rispetto al placebo sul tempo al primo CDA per 12 settimane, l'approccio MAIC (*Matching-Adjusted Indirect Comparison*) ha dimostrato che ponesimod riduceva del 40% il CDA per 12 settimane rispetto al placebo (*hazard ratio*: 0,60 [IC al 95%: 0,34, 1,05]) e l'analisi MBMA (*Model-Based Meta-Analysis*) ha dimostrato che ponesimod riduceva il rischio di CDA per 12 settimane del 39% rispetto al placebo (rapporto di rischio: 0,61 [LC al 95%: 0,47, 0,80]).
- ^d Definito come nuove lesioni Gd+ in T1 più lesioni in T2 nuove o ingranditesi [senza doppio conteggio delle lesioni] all'anno dal basale alla Settimana 108 (modello di regressione binomiale negativo con fattori di stratificazione e lesioni Gd+ in T1 (presenti/assenti) al basale come covariate)
- * statisticamente significativo secondo la strategia predefinita di controllo dei test multipli, LC: Limiti di confidenza

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ponvory in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ponesimod è simile in soggetti sani e soggetti con sclerosi multipla. Il profilo farmacocinetico di ponesimod ha mostrato variabilità inter-soggetto "da bassa a moderata", circa dal 6% al 33% e variabilità intra-soggetto "bassa", circa dal 12% al 20%.

Assorbimento

Il tempo al raggiungimento della massima concentrazione plasmatica di ponesimod è di 2-4 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità orale assoluta di una dose da 10 mg è dell'83,8%.

Effetto del cibo

Il cibo non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di ponesimod, quindi ponesimod può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa in soggetti sani, il volume di distribuzione allo stato stazionario di ponesimod è di 160 l.

Ponesimod è altamente legato alle proteine plasmatiche, (>99%) ed è principalmente (78,5%) distribuito nella frazione plasmatica del sangue intero. Gli studi sugli animali mostrano che ponesimod attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica.

Biotrasformazione

Negli esseri umani ponesimod è ampiamente metabolizzato prima dell'escrezione, sebbene ponesimod immutato sia stato il principale componente circolante nel plasma. Nel plasma umano sono stati identificati anche due metaboliti circolanti inattivi, M12 e M13. M13 rappresenta circa il 20% e M12 il 6% dell'esposizione totale correlata al farmaco. Entrambi i metaboliti sono inattivi ai recettori S1P a concentrazioni ottenute con dosi terapeutiche di ponesimod.

Studi *in vitro* con preparati di fegato umano indicano che il metabolismo di ponesimod avviene attraverso diversi sistemi enzimatici distinti, tra cui numerosi CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A, e CYP4F12), UGT (principalmente UGT1A1 e UGT2B7) ed enzimi ossidativi non CYP450, senza un contributo preponderante da parte di un singolo enzima.

Studi *in vitro* indicano che con la dose terapeutica di 20 mg una volta al giorno, ponesimod e il suo metabolita M13 non mostrano alcun potenziale di interazione farmacologica clinicamente rilevante per gli enzimi CYP o UGT, o per i trasportatori.

Eliminazione

Dopo una singola somministrazione endovenosa, la clearance totale di ponesimod è di 3,8 l/ora. L'emivita di eliminazione dopo somministrazione orale è di circa 33 ore.

Dopo una singola somministrazione orale di ¹⁴C-ponesimod, tra il 57% e l'80% della dose era recuperato nelle feci (16% come ponesimod immutato), e tra il 10% e il 18% nelle urine (nessuna quantità di ponesimod immutato)

Linearità

Dopo la somministrazione orale di ponesimod, C_{max} e AUC aumentavano approssimativamente in modo proporzionale nell'intervallo posologico studiato (1-75 mg). I livelli allo stato stazionario sono circa da 2,0 a 2,6 volte superiori rispetto ad una singola dose, e sono raggiunti dopo 4 giorni di somministrazione della dose di mantenimento di ponesimod.

Popolazioni specifiche

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale. In soggetti adulti con compromissione renale moderata o severa (clearance stimata della creatinina (CrCl) come stabilito dalla Cockcroft-Gault tra 30-59 ml/min per moderata e <30 ml/min per grave), non vi erano modifiche significative nelle C_{max} e AUC di ponesimod rispetto a soggetti con funzionalità renale normale (CrCl >90 ml/min). Gli effetti della dialisi sulla farmacocinetica di ponesimod non sono stati studiati. A causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche (superiore al 99%) di ponesimod, non si prevede che la dialisi alteri la concentrazione totale e libera di ponesimod, e in base a queste considerazioni non sono previsti aggiustamenti della dose.

Compromissione epatica

In soggetti adulti senza SM con insufficienza epatica lieve, moderata o severa (Child-Pugh classe A, B e C, N=8 per ciascuna classe) l'AUC_{0-∞} di ponesimod era aumentata rispettivamente

di 1,3, 2,0 e 3,1 volte rispetto ai soggetti sani. Sulla base della valutazione farmacocinetica di popolazione in un gruppo più ampio di soggetti (N=1245), inclusi 55 soggetti con SM e compromissione epatica lieve (classificata sulla base dei criteri del gruppo di lavoro sulla disfunzione d'organo del National Cancer Institute), si è stimato un aumento di 1,1 volta dell' $AUC_{0-\infty}$ di ponesimod rispetto ai soggetti con funzione epatica normale.

Ponesimod è controindicato in pazienti con insufficienza epatica moderata e grave, poiché il rischio di reazioni avverse può essere maggiore.

Nessun aggiustamento della dose è richiesto in pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A).

Età

I risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione hanno indicato che l'età (*range*: da 17 a 65 anni) non influenza significativamente la farmacocinetica di ponesimod. Ponesimod non è stato studiato nella popolazione anziana (>65 anni).

Sesso

Il sesso non ha un'influenza clinicamente significativa sulla farmacocinetica di ponesimod.

Razza

Non sono state osservate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti tra soggetti giapponesi e caucasici o neri e bianchi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dopo 4 settimane di somministrazione di ponesimod, sono stati osservati nel polmone di topi, ratti e cani, in modo transitorio, istiocitosi polmonare adattativa e aumento del peso polmonare, che non erano però più presenti o erano meno pronunciati dopo un periodo di somministrazione da 13 a 52 settimane. I livelli di *no-observed-adverse-effect* (NOAEL) per i risultati polmonari sono stati identificati nel ratto e nel cane in studi di tossicità di 4 settimane e sono stati associati a valori di C_{max} e AUC_{0-24} simili o inferiori ai valori di esposizione sistemica umana in seguito alla dose raccomandata per l'uomo (RHD) di 20 mg/die.

Nel cane le lesioni arteriose osservate nel cuore erano dovute a cambiamenti emodinamici. Il cane è noto per essere particolarmente sensibile ai cambiamenti emodinamici nel cuore e la tossicità associata potrebbe essere specifica per la specie, e non è predittiva di un rischio negli esseri umani. Confrontato con le esposizioni sistemiche nell'uomo alla RHD di 20 mg/die, il NOAEL nel cane rappresentava 4,3 e 6,2 volte l'esposizione sistemica nell'uomo in base rispettivamente ad AUC_{0-24} e C_{max} .

Genotossicità e cancerogenicità

Ponesimod non ha rivelato un potenziale genotossico *in vitro* e *in vivo*.

Studi sulla carcinogenicità orale di ponesimod sono stati condotti in topi e ratti per un massimo di 2 anni. Nei ratti non sono state osservate lesioni neoplastiche fino alla massima dose testata, corrispondente a un'esposizione a ponesimod del plasma (AUC) di 18,7 volte rispetto a quella nell'uomo alla RHD di 20 mg. Nei topi, ponesimod ha aumentato l'incidenza totale combinata di emangiosarcoma ed emangioma in tutti i maschi trattati e nelle femmine ad alto dosaggio. La dose più bassa testata nei soggetti di sesso femminile corrisponde al NOEL per la carcinogenesi, e l' AUC_{0-24} è 2,4 volte l'esposizione sistemica nell'uomo alla RHD di 20 mg.

Fertilità e tossicità riproduttiva

Ponesimod non ha avuto alcun effetto sulla fertilità maschile e femminile nei ratti con esposizioni plasmatiche (AUC) fino a circa 18 e 31 volte (rispettivamente per i maschi e le femmine) quelle nell'uomo alla RHD di 20 mg/die.

Quando ponesimod è stato somministrato per via orale a femmine di ratto gravide durante il periodo di organogenesi, la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo morfologico embrio-fetale sono stati gravemente compromessi. Sono stati inoltre osservati effetti teratogeni con importanti alterazioni viscerali e scheletriche. Quando ponesimod è stato somministrato per via orale a coniglie gravide durante il periodo di organogenesi, sono stati notati un leggero aumento delle perdite post-impianto ed esiti fetali (viscerali e scheletrici). L'esposizione plasmatica (AUC) nei ratti e nei conigli al NOAEL (1 mg/kg/die in entrambe le specie) è inferiore a quella nell'uomo alla RHD di 20 mg/die.

Quando ponesimod è stato somministrato per via orale a ratti femmina per tutta la gravidanza e l'allattamento, sono stati osservati ridotta sopravvivenza e aumento del peso corporeo nei cuccioli e ritardo nella maturazione sessuale della prole alla dose massima testata. La fertilità delle femmine F1 era ridotta. L'AUC₀₋₂₄ al NOAEL di 10 mg/kg/die va da 1,2 a 1,5 volte quella nell'uomo alla RHD di 20 mg/die. Ponesimod era presente nel plasma dei cuccioli F1, indicando esposizione al latte della madre.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Sodio croscarmellosso
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Povidone K30
Silice anidra colloidale
Sodio lauril solfato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa 2910
Lattosio monoidrato
Macrogol 3350
Titanio diossido
Triacetina

Ponvory 3 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

Ponvory 4 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

Ponvory 5 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

Ponvory 7 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

Ponvory 8 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro nero (E172)

Ponvory 9 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro nero (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ponvory 10 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film

Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il blister alluminio/alluminio con essiccante è costituito da un foglio laminato di alluminio di formatura a freddo con sostanze igroscopiche integrate e da un foglio di copertura push-through laminato in alluminio.

Confezione di inizio del trattamento

Ogni blister da 14 compresse rivestite con film per un piano di trattamento di 2 settimane contiene:

2 compresse rivestite con film da 2 mg

2 compresse rivestite con film da 3 mg

2 compresse rivestite con film da 4 mg

1 compressa rivestita con film da 5 mg

1 compressa rivestita con film da 6 mg

1 compressa rivestita con film da 7 mg

1 compressa rivestita con film da 8 mg

1 compressa rivestita con film da 9 mg

3 compresse rivestite con film da 10 mg

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film (confezione di mantenimento)

Confezione da 28 compresse rivestite con film o confezione multipla contenente 84 (3 confezioni da 28) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 maggio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi dall'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Ponvory in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto ed il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato membro in cui viene commercializzato Ponvory, tutti gli operatori sanitari che intendono prescrivere Ponvory abbiano ricevuto un pacchetto informativo per operatori sanitari, che contiene quanto segue:

- informazioni in merito a dove trovare il più recente riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Ponvory;
- checklist per l'operatore sanitario;
- guida per il paziente/la persona che lo assiste;
- scheda promemoria per la paziente specifica per la gravidanza.

Checklist per l'operatore sanitario

La checklist per l'operatore sanitario dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- incremento della dose all'inizio del trattamento:
 - iniziare il trattamento il Giorno 1 con una compressa da 2 mg per via orale una volta al giorno e incrementare secondo lo schema di titolazione di 14 giorni specificato nella Tabella seguente:

Giorno di titolazione	Dose giornaliera
Giorni 1 e 2	2 mg
Giorni 3 e 4	3 mg
Giorni 5 e 6	4 mg
Giorno 7	5 mg
Giorno 8	6 mg
Giorno 9	7 mg
Giorno 10	8 mg
Giorno 11	9 mg
Giorni 12, 13, e 14	10 mg

Dopo il completamento della titolazione, la dose di mantenimento di Ponvory raccomandata è una compressa da 20 mg assunta per via orale una volta al giorno.

- Ripresa della terapia con Ponvory dopo l'interruzione del trattamento durante la titolazione della dose o il periodo di mantenimento:
 - se vengono saltate meno di 4 dosi consecutive, riprendere il trattamento con la prima dose saltata
 - se vengono saltate 4 o più dosi consecutive, ricominciare il trattamento dal giorno 1 (2 mg) del regime di titolazione (nuova confezione di inizio del trattamento).
 Quando vengono saltate 4 o più dosi consecutive di Ponvory durante i periodi di titolazione o mantenimento, si raccomanda lo stesso monitoraggio della prima dose come per l'inizio del trattamento.
- Requisiti obbligatori prima di iniziare il trattamento

Prima della prima dose di Ponvory

- Eseguire un elettrocardiogramma (ECG) per determinare se è necessario il monitoraggio della prima dose. In pazienti con determinate condizioni preesistenti, è raccomandato il monitoraggio della prima dose (vedere di seguito).
- Valutare i risultati di un esame emocromocitometrico completo (CBC) inclusa la conta linfocitaria, ottenuto entro 6 mesi prima dell'inizio del trattamento o dopo l'interruzione della terapia precedente.
- Eseguire un test di funzionalità epatica (transaminasi, bilirubina) entro 6 mesi prima dell'inizio del trattamento.
- Ottenere una valutazione del fondo oculare, inclusa la macula, prima dell'inizio del trattamento. Nei pazienti con edema maculare la terapia con Ponvory non deve essere iniziata fino alla risoluzione.
- Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, deve essere disponibile un risultato negativo al test di gravidanza.

- Eseguire un test per la presenza di anticorpi contro il virus varicella-zoster (VZV) in pazienti senza una storia di varicella confermata da un operatore sanitario o senza documentazione di un ciclo completo di vaccinazione contro VZV. In caso di negatività, è raccomandata la vaccinazione anti VZV almeno 4 settimane prima di iniziare il trattamento con Ponvory per consentire di raggiungere il pieno effetto della vaccinazione.
- L'inizio del trattamento con Ponvory deve essere rinviato in pazienti con infezione attiva severa fino alla risoluzione.
- Esaminare i farmaci attuali o precedenti. Se i pazienti assumono terapie antineoplastiche, immunosoppressive o immunomodulatorie o in caso di precedente uso di questi medicinali, considerare i possibili effetti additivi indesiderati sul sistema immunitario prima di iniziare il trattamento.
- Stabilire se i pazienti assumono medicinali che potrebbero rallentare la frequenza cardiaca (FC) o la conduzione atrioventricolare (AV).

Monitoraggio della prima dose

- Raccomandato per i pazienti con bradicardia sinusale (FC <55 battiti al minuto [bpm]), BAV di primo o secondo grado (tipo Mobitz I) o una storia di infarto miocardico o insufficienza cardiaca verificatisi più di 6 mesi prima dell'inizio del trattamento, che sono in condizione di stabilità.
- Monitorare i pazienti per segni e sintomi di bradicardia per 4 ore dopo la prima dose, con misurazioni di polso e pressione sanguigna almeno ogni ora.
- Ottenere un ECG di questi pazienti al termine del periodo di osservazione di 4 ore.
- Estendere il monitoraggio fino alla risoluzione delle conseguenze se:
 - 4 ore dopo la somministrazione la FC è <45 bpm
 - 4 ore dopo la somministrazione la FC è al valore più basso post-dose, o
 - 4 ore dopo la somministrazione l'ECG mostra nuova insorgenza di BAV di secondo grado o superiore
- Se è necessario il trattamento farmacologico, proseguire il monitoraggio durante la notte e ripetere il monitoraggio 4 ore dopo la seconda dose.
- Consultare un cardiologo prima di iniziare Ponvory nei seguenti pazienti per determinare i rischi/benefici complessivi e la strategia di monitoraggio più appropriata:
 - nei pazienti con prolungamento significativo del QT (QTc superiore a 500 ms) o già in trattamento con medicinali che prolungano il QT, con note proprietà aritmogene (rischio di torsioni di punta);
 - pazienti con flutter/fibrillazione atriale o aritmie trattati con medicinali antiaritmici di classe Ia (ad es., chinidina, procainamide) o classe III (ad es., amiodarone, sotalolo);
 - pazienti con cardiopatia ischemica instabile o insufficienza cardiaca scompensata verificatisi più di 6 mesi prima dell'inizio del trattamento, storia di arresto cardiaco, malattia cerebrovascolare (TIA, ictus verificatisi più di 6 mesi prima dell'inizio del trattamento) e ipertensione non controllata, poiché una bradicardia importante può essere scarsamente tollerata in questi pazienti, il trattamento non è raccomandato;
 - pazienti con un'anamnesi di BAV di II grado di tipo Mobitz II o BAV di grado superiore, sindrome del seno malato o blocco senoatriale;
 - pazienti con un'anamnesi di sincope ricorrente o bradicardia sintomatica;
 - pazienti che ricevono terapia concomitante con farmaci che riducono la FC (ad es., beta-bloccanti, bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici [diltiazem, verapamil] e altri farmaci che possono ridurre la FC, come la digossina); prendere in considerazione la necessità di passare a medicinali che non riducono la FC. L'uso concomitante di questi medicinali durante l'inizio di Ponvory può essere associato a bradicardia grave e blocco cardiaco.
- Ponvory è controindicato nei seguenti pazienti:
 - pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
 - pazienti in uno stato di immunodeficienza;

- pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto infarto miocardico, angina instabile, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata con necessità di ricovero o insufficienza cardiaca di classe III o IV secondo la New York Heart Association (NYHA);
 - pazienti che presentano BAV di secondo grado di tipo Mobitz II, BAV di terzo grado o sindrome del seno malato, a meno che il paziente non abbia un pacemaker funzionante;
 - pazienti con infezioni attive severe e pazienti con infezioni attive croniche;
 - pazienti con neoplasie maligne attive;
 - pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh classe B e C);
 - donne in gravidanza e donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo efficace.
- Ponvory riduce la conta dei linfociti del sangue periferico. Prima di iniziare il trattamento, valutare in tutti i pazienti i risultati di un emocromo completo (CBC) con conta linfocitaria ottenuto entro 6 mesi prima dell'inizio del trattamento o dopo l'interruzione della terapia precedente. Le valutazioni del CBC sono inoltre raccomandate periodicamente durante il trattamento. Una conta linfocitaria assoluta $<0,2 \times 10^9/L$, se confermata, deve determinare l'interruzione della terapia con Ponvory fino a quando il livello raggiunge valori $>0,8 \times 10^9/L$, quando potrà essere considerata la ripresa di Ponvory.
 - Ponvory ha un effetto immunosoppressivo che predispone i pazienti alle infezioni, comprese infezioni opportunistiche che possono essere fatali, e potrebbe aumentare il rischio di comparsa di neoplasie maligne, in particolare della pelle. I pazienti devono essere attentamente monitorati, specialmente quelli con condizioni concomitanti o fattori di rischio noti come una precedente terapia immunosoppressiva. L'interruzione del trattamento nei pazienti a rischio aumentato di infezioni o neoplasie maligne deve essere considerata caso per caso.
 - Rinviare l'inizio del trattamento con Ponvory nei pazienti con grave infezione attiva fino alla risoluzione. Considerare la sospensione del trattamento durante un'infezione grave. Terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive devono essere somministrate con cautela a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario, anche per pazienti con una storia di utilizzo precedente. Per lo stesso motivo, la decisione di utilizzare un trattamento concomitante prolungato con corticosteroidi deve essere presa dopo attenta considerazione e quando si passa da questi medicinali, devono essere considerati l'emivita e il meccanismo d'azione dei medicinali con effetti immunitari prolungati.
 - Si raccomanda massima attenzione rispetto alle neoplasie cutanee maligne. Mettere in guardia i pazienti dall'esposizione al sole e dai raggi UV senza protezione. I pazienti non devono ricevere concomitante fototerapia con raggi ultravioletti B (UVB) o fotochemioterapia con psoralene e ultravioletti A (PUVA). I pazienti con preesistenti disturbi della pelle e i pazienti con lesioni cutanee nuove o in modificazione devono essere rinviati a un dermatologo per stabilire un monitoraggio adeguato.
 - I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente al proprio medico prescrittore segni e sintomi di infezioni durante il trattamento e fino a 1 settimana dopo l'ultima dose di Ponvory. I medici devono essere anche attenti a segni e sintomi di infezione.
 - Se si sospetta una meningite criptococcica (CM), il trattamento con Ponvory deve essere sospeso fino ad esclusione dell'infezione criptococcica. In caso di diagnosi di CM, deve essere iniziato un trattamento adeguato.

Casi di meningite criptococcica (CM) fatale e infezioni criptococciche disseminate sono stati segnalati in pazienti trattati con altri modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P).
 - I medici devono prestare attenzione a segni e sintomi clinici o risultanze di risonanza magnetica (RM) che suggeriscano leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP), un'infezione virale opportunistica del cervello causata dal John Cunningham

poliomavirus (JC). In caso di sospetta LMP, il trattamento con Ponvory deve essere sospeso fino a esclusione della LMP. Se la LMP viene confermata, il trattamento con Ponvory deve essere interrotto.

Sono stati segnalati casi di LMP in pazienti trattati con un altro modulatore del recettore SIP e altre terapie per la sclerosi multipla (SM).

- L'uso di vaccini vivi attenuati può comportare il rischio di infezione e deve pertanto essere evitato durante il trattamento con Ponvory e fino a una settimana dopo l'interruzione del trattamento. Se è richiesta l'immunizzazione con vaccini vivi attenuati, il trattamento con Ponvory deve essere sospeso dalla settimana precedente alle 4 settimane successive alla vaccinazione pianificata.
- Una valutazione oftalmologica del fondo oculare, inclusa la macula, è consigliata in tutti i pazienti:
 - prima dell'inizio del trattamento con Ponvory;
 - in qualsiasi momento, se un paziente riferisce una qualsiasi alterazione della vista durante la terapia con Ponvory. La terapia con ponesimod non deve essere iniziata in pazienti con edema maculare fino a quando questa condizione non sia risolta. I pazienti che presentano sintomi di edema maculare devono essere valutati e, in caso di conferma, il trattamento con Ponvory deve essere interrotto. Dopo la risoluzione dell'edema maculare, i potenziali benefici e rischi di Ponvory devono essere considerati prima di una ripresa del trattamento;
 - i pazienti con storia di uveite o diabete mellito devono sottoporsi regolarmente a esami del fondo oculare, inclusa la macula, prima dell'inizio del trattamento con Ponvory, e sottoporsi a valutazioni di follow-up durante la terapia.
- Ponvory è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi efficaci.
 - Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, deve essere disponibile un risultato negativo al test di gravidanza; il test deve essere ripetuto a intervalli idonei nel corso del trattamento.
 - Prima di iniziare e durante il trattamento con Ponvory, le donne in età fertile devono essere informate sulla possibilità di una grave rischio per il feto durante il trattamento con Ponvory, e agevolate dalla scheda promemoria per la paziente specifica per la gravidanza.
 - Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Ponvory e per almeno 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento.
 - In caso di ricerca di concepimento, il trattamento con Ponvory deve essere interrotto almeno 1 settimana prima.
 - Se il trattamento con Ponvory viene interrotto a causa di una gravidanza o della ricerca del concepimento, l'attività della malattia può ripresentarsi.
 - Se una donna rimane incinta durante il trattamento, Ponvory deve essere immediatamente interrotto. Deve essere fornita consulenza medica sul rischio di effetti nocivi per il feto associato al trattamento con Ponvory, e devono essere eseguiti esami di follow-up.
 - Ponvory non deve essere usato durante l'allattamento.
 - I medici sono incoraggiati a registrare le pazienti in gravidanza nel Monitoraggio avanzato degli esiti della gravidanza (POEM, *Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring*) per Ponvory, o le donne in stato di gravidanza possono iscriversi autonomamente.
- Nei pazienti che assumono Ponvory può verificarsi un aumento delle transaminasi e della bilirubina. Prima di iniziare il trattamento, devono essere ottenuti i risultati di un test di funzionalità epatica eseguito negli ultimi 6 mesi. I pazienti che sviluppano sintomi indicativi di disfunzione epatica durante il trattamento con Ponvory devono essere monitorati per epatotossicità, e il trattamento deve essere interrotto se è confermata una lesione epatica

significativa (ad es., alanina aminotransferasi [ALT] supera 3 volte il limite superiore della norma (ULN) e la bilirubina totale supera 2 volte l'ULN).

- Ponvory può causare una riduzione della funzionalità polmonare. Eseguire una valutazione spirometrica della funzionalità respiratoria durante il trattamento con Ponvory se clinicamente indicato.
- Durante il trattamento con Ponvory la pressione arteriosa deve essere monitorata regolarmente.
- Sono state segnalate crisi epilettiche in pazienti trattati con Ponvory. I medici devono prestare attenzione alle crisi epilettiche, particolarmente in quei pazienti con storia preesistente di crisi epilettiche o anamnesi famigliare di epilessia.
- Rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) sono stati segnalati in pazienti che ricevevano un modulatore del recettore SIP. Se un paziente trattato con Ponvory sviluppa inattesi segni o sintomi neurologici o psichiatrici, segni o sintomi suggestivi di un aumento della pressione intracranica o di un accelerato deterioramento neurologico, programmare tempestivamente un esame obiettivo e neurologico completo e considerare l'opportunità di una RM. I sintomi di PRES sono solitamente reversibili, ma possono evolvere in ictus ischemico o emorragia cerebrale. Il ritardo nella diagnosi e nel trattamento può portare a disturbi neurologici permanenti. In caso di sospetta PRES, il trattamento con Ponvory deve essere interrotto.

Guida per il paziente/la persona che lo assiste

La guida destinata al paziente/alla persona che lo assiste dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- cos'è Ponvory e in che modo funziona
- cos'è la sclerosi multipla
- i pazienti devono leggere attentamente il foglio illustrativo prima di iniziare il trattamento e devono conservarlo nel caso debbano consultarlo durante il trattamento
- i pazienti devono sottoporsi a un ECG prima di ricevere la prima dose di Ponvory per determinare se è richiesto un monitoraggio della prima dose. Un ECG deve essere eseguito anche prima di riprendere il trattamento quando vengono saltate 4 o più dosi consecutive
- quando iniziano il trattamento con Ponvory, i pazienti devono usare una confezione di inizio del trattamento e seguire il programma di titolazione di 14 giorni
- i pazienti devono segnalare immediatamente eventuali segni e sintomi indicativi di FC bassa (ad es., capogiri, vertigini, nausea e palpitazioni) dopo la prima dose di Ponvory al medico prescrittore
- i pazienti devono contattare il medico prescrittore in caso di interruzione del trattamento (ovvero, se vengono saltate 4 o più dosi consecutive). I pazienti non devono riprendere il trattamento con Ponvory senza consultare prima il medico prescrittore, in quanto potrebbe essere necessario ricominciare il trattamento con una nuova confezione di inizio del trattamento
- i pazienti devono avere a disposizione un emocromo recente (cioè entro 6 mesi o dopo l'interruzione della terapia precedente) prima di ricevere la prima dose di Ponvory
- i pazienti che non sono stati infettati da VZV (varicella) o non sono stati precedentemente vaccinati contro VZV devono essere esaminati e se necessario si raccomanda che vengano vaccinati almeno 4 settimane prima di iniziare il trattamento con Ponvory
- i pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente al medico prescrittore qualsiasi segno e sintomo di infezione durante il trattamento con Ponvory e fino a 1 settimana dopo l'ultima dose di Ponvory
- la vista del paziente deve essere controllata prima dell'inizio del trattamento; i pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente al medico prescrittore qualsiasi segno e sintomo di compromissione della visione durante il trattamento con Ponvory e fino a 1 settimana dopo la fine del trattamento

- Ponvory non deve essere usato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Le donne in età fertile devono:
 - essere informate dal medico prescrittore circa il rischio di effetti nocivi per il feto associato al trattamento con Ponvory sia prima dell'inizio del trattamento che, in seguito, periodicamente
 - avere un test di gravidanza negativo prima di iniziare il trattamento con Ponvory
 - utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Ponvory e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento. Si consiglia alle pazienti di parlare con il proprio medico di metodi contraccettivi affidabili
 - essere informate dal medico prescrittore che quando il trattamento con Ponvory viene interrotto a causa di una gravidanza o di un tentativo di concepimento, l'attività della malattia può ripresentarsi
 - riferire immediatamente al medico prescrittore qualsiasi gravidanza (voluta o non voluta) che si verifica durante il trattamento con Ponvory o fino a 1 settimana dopo la fine del trattamento con Ponvory
 - interrompere immediatamente il trattamento Ponvory in caso di gravidanza durante il trattamento
 - non usare Ponvory durante l'allattamento.

Fare riferimento alla scheda promemoria per la paziente specifica per la gravidanza per ulteriori informazioni e indicazioni relative a contraccezione, gravidanza e allattamento.

- I test di funzionalità epatica devono essere effettuati prima dell'inizio del trattamento; i pazienti devono segnalare immediatamente eventuali segni o sintomi indicativi di disfunzione epatica (ad es., nausea, vomito, dolore allo stomaco, stanchezza, perdita di appetito, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, urine scure) al medico prescrittore.
- I pazienti devono segnalare immediatamente al medico prescrittore eventuali segni o sintomi di problemi respiratori di nuova occorrenza o in peggioramento (ad es., respiro affannoso).
- Durante il trattamento con Ponvory la pressione sanguigna deve essere monitorata regolarmente.
- Sono stati segnalati tumori della cute in pazienti trattati con Ponvory. I pazienti devono limitare la loro esposizione al sole e ai raggi UV, per esempio indossando abiti protettivi e applicando regolarmente un filtro solare con un fattore ad alta protezione. I pazienti devono informare immediatamente il medico prescrittore in caso di sviluppo di eventuali noduli (ad es., noduli lucidi, opalescenti), ispessimenti, o piaghe aperte della pelle che non guariscono entro settimane. I sintomi di tumore cutaneo possono includere crescita anomala o modifiche del tessuto cutaneo (ad es., nevi insoliti) con una variazione di colore, forma, o misura nel corso del tempo.
- I pazienti devono informare il medico prescrittore di un'anamnesi personale o familiare di epilessia.
- I pazienti devono segnalare immediatamente al medico prescrittore eventuali segni o sintomi suggestivi di PRES (vale a dire, grave mal di testa improvviso, confusione improvvisa, perdita improvvisa della vista o altra alterazione della vista, convulsioni).

Scheda promemoria per la paziente specifica per la gravidanza

La scheda promemoria per la paziente specifica per la gravidanza, destinata alle donne in età fertile dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- Ponvory è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano contraccettivi efficaci.
- I responsabili della prescrizione forniranno consulenza prima dell'inizio del trattamento e, in seguito, periodicamente circa gli effetti dannosi di Ponvory sul feto e le azioni necessarie per ridurre al minimo questo rischio.
- Le donne in età fertile devono utilizzare metodi di contraccezione efficaci durante il trattamento con Ponvory e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento. Si consiglia alle pazienti di parlare con il proprio medico di metodi contraccettivi affidabili.
- Deve essere effettuato un test di gravidanza e i risultati negativi devono essere verificati dal medico prescrittore prima di iniziare il trattamento con Ponvory. Il test di gravidanza deve essere ripetuto a intervalli regolari durante il trattamento.

- Se una donna inizia una gravidanza se sospetta o decide di iniziare una gravidanza, il trattamento con Ponvory deve essere interrotto immediatamente e deve rivolgersi al medico per essere informata del rischio di effetti nocivi per il feto. Devono essere eseguiti esami di follow-up. Le pazienti devono riferire immediatamente al medico prescrittore qualsiasi gravidanza (intenzionale o non intenzionale) che si verifichi durante il trattamento con Ponvory o fino a 1 settimana dopo la fine del trattamento con Ponvory.
- In caso di tentativo di concepimento, Ponvory deve essere interrotto almeno 1 settimana prima.
- Se il trattamento con Ponvory viene interrotto a causa di una gravidanza o di un tentativo di concepimento, l'attività della malattia può ripresentarsi.
- Le donne esposte a Ponvory durante la gravidanza sono invitate a partecipare al Monitoraggio avanzato degli esiti della gravidanza (POEM) per Ponvory, che monitora gli esiti delle gravidanze.
- Ponvory non deve essere usato durante l'allattamento.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DI CARTONE DELLA CONFEZIONE DI INIZIO DEL TRATTAMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponvory 2 mg compresse rivestite con film
Ponvory 3 mg compresse rivestite con film
Ponvory 4 mg compresse rivestite con film
Ponvory 5 mg compresse rivestite con film
Ponvory 6 mg compresse rivestite con film
Ponvory 7 mg compresse rivestite con film
Ponvory 8 mg compresse rivestite con film
Ponvory 9 mg compresse rivestite con film
Ponvory 10 mg compresse rivestite con film
ponesimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film da 2 mg contiene 2 mg di ponesimod
Ogni compressa rivestita con film da 3 mg contiene 3 mg di ponesimod
Ogni compressa rivestita con film da 4 mg contiene 4 mg di ponesimod
Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 5 mg di ponesimod
Ogni compressa rivestita con film da 6 mg contiene 6 mg di ponesimod
Ogni compressa rivestita con film da 7 mg contiene 7 mg di ponesimod
Ogni compressa rivestita con film da 8 mg contiene 8 mg di ponesimod
Ogni compressa rivestita con film da 9 mg contiene 9 mg di ponesimod o
Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 10 mg di ponesimod

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione di inizio del trattamento

14 compresse rivestite con film

Ogni confezione da 14 compresse rivestite con film per un piano di trattamento di 2 settimane contiene:

- 2 compresse rivestite con film di Ponvory 2 mg
- 2 compresse rivestite con film di Ponvory 3 mg
- 2 compresse rivestite con film di Ponvory 4 mg
- 1 compressa rivestita con film di Ponvory 5 mg
- 1 compressa rivestita con film di Ponvory 6 mg
- 1 compressa rivestita con film di Ponvory 7 mg
- 1 compressa rivestita con film di Ponvory 8 mg
- 1 compressa rivestita con film di Ponvory 9 mg
- 3 compresse rivestite con film di Ponvory 10 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1550/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO ESTERNO CONFEZIONE DI INIZIO DEL TRATTAMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponvory 2 mg compresse rivestite con film
Ponvory 3 mg compresse rivestite con film
Ponvory 4 mg compresse rivestite con film
Ponvory 5 mg compresse rivestite con film
Ponvory 6 mg compresse rivestite con film
Ponvory 7 mg compresse rivestite con film
Ponvory 8 mg compresse rivestite con film
Ponvory 9 mg compresse rivestite con film
Ponvory 10 mg compresse rivestite con film
ponesimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresa rivestita con film

Confezione di inizio del trattamento

Ogni confezione da 14 compresse rivestite con film per un piano di trattamento di 2 settimane contiene:

2 compresse rivestite con film di Ponvory 2 mg
2 compresse rivestite con film di Ponvory 3 mg
2 compresse rivestite con film di Ponvory 4 mg
1 compressa rivestita con film di Ponvory 5 mg
1 compressa rivestita con film di Ponvory 6 mg
1 compressa rivestita con film di Ponvory 7 mg
1 compressa rivestita con film di Ponvory 8 mg
1 compressa rivestita con film di Ponvory 9 mg
3 compresse rivestite con film di Ponvory 10 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

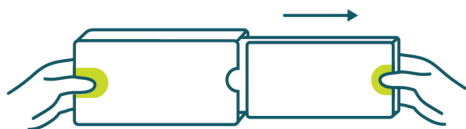
Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

(1) Tenere premuto



(2) Estrarre



6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1550/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ASTUCCIO INTERNO CONFEZIONE DI INIZIO DEL TRATTAMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponvory 2 mg compresse rivestite con film
Ponvory 3 mg compresse rivestite con film
Ponvory 4 mg compresse rivestite con film
Ponvory 5 mg compresse rivestite con film
Ponvory 6 mg compresse rivestite con film
Ponvory 7 mg compresse rivestite con film
Ponvory 8 mg compresse rivestite con film
Ponvory 9 mg compresse rivestite con film
Ponvory 10 mg compresse rivestite con film
ponesimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Prendere 1 compressa al giorno

Sollevare per aprire



Ripiegare per chiudere



Data di inizio

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

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CONFEZIONE DI INIZIO DEL TRATTAMENTO (3 blister sigillati nell'astuccio interno)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponvory 2 mg compresse rivestite con film
Ponvory 3 mg compresse rivestite con film
Ponvory 4 mg compresse rivestite con film
Ponvory 5 mg compresse rivestite con film
Ponvory 6 mg compresse rivestite con film
Ponvory 7 mg compresse rivestite con film
Ponvory 8 mg compresse rivestite con film
Ponvory 9 mg compresse rivestite con film
Ponvory 10 mg compresse rivestite con film
ponesimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE 20 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film
ponesimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di ponesimod

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1550/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO ESTERNO 20 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film
ponesimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di ponesimod

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

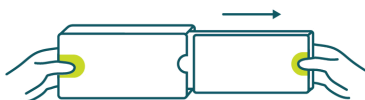
Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

(1) Tenere premuto



(2) Estrarre



6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1550/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ASTUCCIO INTERNO 20 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film
ponesimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Prendere 1 compressa al giorno

Sollevare per aprire



Ripiegare per chiudere



Data di inizio

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

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

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

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

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER 20 mg (2 blister sigillati nell'astuccio interno)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film
ponesimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE DELLA CONFEZIONE MULTIPLA 20 mg (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film
ponesimod

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di ponesimod

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 84 (3 confezioni da 28) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1550/003 84 compresse (3 confezioni da 28)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO ESTERNO 20 mg DELLA CONFEZIONI MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film
ponesimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di ponesimod

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

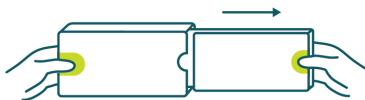
Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

(1) Tenere premuto



(2) Estrarre



6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1550/003 84 compresse (3 confezioni da 28)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ASTUCCIO INTERNO 20 mg DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film
ponesimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Prendere 1 compressa al giorno

Sollevare per aprire



Ripiegare per chiudere



Data di inizio

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

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

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

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

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER 20 mg (2 blister sigillati nell'astuccio interno) CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film
ponesimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ponvory 2 mg compresse rivestite con film
Ponvory 3 mg compresse rivestite con film
Ponvory 4 mg compresse rivestite con film
Ponvory 5 mg compresse rivestite con film
Ponvory 6 mg compresse rivestite con film
Ponvory 7 mg compresse rivestite con film
Ponvory 8 mg compresse rivestite con film
Ponvory 9 mg compresse rivestite con film
Ponvory 10 mg compresse rivestite con film
Ponvory 20 mg compresse rivestite con film
ponesimod

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ponvory e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ponvory
3. Come prendere Ponvory
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ponvory
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ponvory e a cosa serve

Cos'è Ponvory

Ponvory contiene il principio attivo ponesimod. Ponesimod appartiene a un gruppo di medicinali chiamati modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P).

A cosa serve Ponvory

Ponvory è usato per il trattamento di adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) con malattia attiva. Malattia attiva nell'ambito della SMR significa che sono presenti recidive o che i risultati della RMI (risonanza magnetica per immagini) indicano segni di infiammazione.

Cos'è la sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) colpisce i nervi presenti nel cervello e nel midollo spinale (il sistema nervoso centrale).

Nella SM il sistema immunitario (uno dei principali sistemi di difesa dell'organismo) non funziona correttamente. Il sistema immunitario attacca un rivestimento protettivo intorno alle cellule nervose chiamato guaina mielinica, e questo provoca infiammazione. Questa distruzione della guaina mielinica (chiamata demielinizzazione) impedisce ai nervi di funzionare correttamente.

I sintomi della SM dipendono da quali parti del cervello e del midollo spinale sono colpite. Questi possono includere problemi di deambulazione ed equilibrio, debolezza, intorpidimento, visione doppia e offuscata, scarsa coordinazione e problemi alla vescica.

I sintomi di una recidiva possono scomparire completamente quando la recidiva si è conclusa, ma alcuni problemi possono rimanere.

Come agisce Ponvory

Ponvory riduce i linfociti circolanti che sono i globuli bianchi coinvolti nel sistema immunitario. Lo fa confinandoli negli organi linfoidi (linfonodi). Ciò significa che sono disponibili meno linfociti per attaccare la guaina mielinica intorno ai nervi nel cervello e nel midollo spinale.

La riduzione del danno ai nervi nei pazienti con SM riduce il numero di attacchi (recidive) e rallenta il peggioramento della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Ponvory

Non prenda Ponvory se

- è allergico a ponesimod o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- l'operatore sanitario le ha detto che ha un sistema immunitario gravemente indebolito
- ha avuto un attacco di cuore, dolore toracico chiamato angina instabile, ictus o mini-ictus (attacco ischemico transitorio, TIA) o alcuni tipi di insufficienza cardiaca negli ultimi 6 mesi
- ha determinati tipi di blocco cardiaco (tracciato cardiaco anomalo su un ECG [elettrocardiogramma], generalmente con battito cardiaco lento) o battito cardiaco anomalo o irregolare (aritmia), a meno che non abbia un pacemaker
- ha un'infezione attiva grave o un'infezione cronica attiva
- ha un tumore attivo
- ha problemi moderati o gravi al fegato
- è una donna in gravidanza o in età fertile che non utilizza un metodo contraccettivo efficace.

Se non è sicuro se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, parli con il medico prima di prendere Ponvory.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Ponvory se:

- ha un battito cardiaco irregolare o anomalo o lento
- ha avuto un ictus o altre malattie correlate ai vasi sanguigni nel cervello
- le è accaduto di sentirsi svenire o di svenire improvvisamente (sincope)
- ha la febbre o un'infezione
- ha un sistema immunitario che non funziona correttamente a causa di una malattia o dell'assunzione di medicinali che indeboliscono il sistema immunitario
- non ha mai avuto la varicella o non ha ricevuto un vaccino per la varicella. Il medico può sottoporla a un esame del sangue per il virus della varicella. Lei può aver bisogno di ottenere il ciclo completo di vaccino per la varicella e quindi attendere 1 mese prima di iniziare ad assumere Ponvory
- soffre di problemi respiratori (quali malattia respiratoria grave, fibrosi polmonare o malattia polmonare ostruttiva cronica)
- ha problemi al fegato
- ha il diabete. I pazienti con diabete hanno una probabilità più alta di sviluppare edema maculare (vedere sotto)
- ha problemi agli occhi, specialmente un'inflammatione dell'occhio chiamata uveite
- ha la pressione sanguigna alta.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (o se ha dubbi), si rivolga al medico prima di prendere Ponvory.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati durante il trattamento con Ponvory:

frequenza cardiaca bassa (bradicardia o bradiaritmia)

Ponvory può rallentare la sua frequenza cardiaca, soprattutto dopo l'assunzione della prima dose. Prima di assumere la prima dose di Ponvory o di riprendere Ponvory dopo un'interruzione del trattamento, dovrà sottoporsi a un elettrocardiogramma (ECG, per controllare l'attività elettrica del suo cuore).

- Se è a rischio elevato di effetti indesiderati dovuti a un rallentamento della frequenza cardiaca, il medico potrebbe monitorare la sua frequenza cardiaca e la pressione del sangue per almeno 4 ore dopo l'assunzione della prima dose di Ponvory.
- Sarà inoltre sottoposto a un ECG alla fine delle 4 ore. Se presenta ancora una frequenza cardiaca molto bassa o in diminuzione, potrebbe dover essere monitorato fino alla risoluzione della condizione.

Infezioni

Ponvory può aumentare il rischio di contrarre infezioni gravi che possono essere pericolose per la vita. Ponvory riduce il numero di linfociti nel sangue. Queste cellule combattono le infezioni. Solitamente il loro numero torna alla normalità entro 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento. Il medico dovrà valutare un suo recente emocromo prima che lei inizi ad assumere Ponvory.

Chiami immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi di infezione durante il trattamento con Ponvory o 1 settimana dopo la sua ultima dose di Ponvory:

- febbre
- stanchezza
- dolori al corpo
- brividi
- nausea
- vomito
- mal di testa con febbre, rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea, confusione (questi possono essere sintomi di meningite, un'infezione della membrana che circonda il cervello e la colonna vertebrale).

Edema maculare

Ponvory può causare un problema alla vista chiamato edema maculare (accumulo di fluido nella parte posteriore dell'occhio [retina] che può causare cambiamenti nella visione, inclusa cecità).

I sintomi dell'edema maculare possono essere simili ai sintomi alla vista causati da un attacco di SM (la neurite ottica). All'inizio potrebbe non esservi alcun sintomo. Si assicuri di informare il medico di eventuali cambiamenti alla vista. L'edema maculare, se insorge, inizia solitamente nei primi 6 mesi dopo l'inizio del trattamento con Ponvory.

Il medico dovrà sottoporla all'esame della vista prima che lei inizi ad assumere Ponvory e anche ogni volta che nota cambiamenti alla vista durante il trattamento. Il rischio di edema maculare è maggiore se lei ha il diabete o ha avuto un'inflammatione dell'occhio chiamata uveite.

Chiami immediatamente il medico se nota quanto segue:

- offuscamento della vista o ombre al centro della visione
- un punto cieco al centro della visione
- sensibilità alla luce
- visione con colorazione insolita

Problemi al fegato

Ponvory può causare problemi al fegato. Prima che inizi ad assumere Ponvory, il medico dovrà sottoporla a esami del sangue per controllare la sua funzione epatica.

Chiami immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi di problemi al fegato:

- nausea
- vomito
- dolore allo stomaco
- stanchezza
- perdita di appetito
- la pelle o il bianco degli occhi diventano gialli
- urina scura.

Aumento della pressione sanguigna

Poiché Ponvory può aumentare la sua pressione sanguigna, il medico la sottoporrà a controlli regolari durante il trattamento con Ponvory.

Esposizione al sole e protezione contro il sole

Poiché Ponvory può aumentare il rischio di tumore della pelle, deve limitare l'esposizione alla luce solare e UV (raggi ultravioletti)

- indossando abiti protettivi
- applicando regolarmente un filtro solare con fattore di protezione solare elevato.

Problemi respiratori

Alcune persone che assumono Ponvory manifestano respiro affannoso. Chiami immediatamente il medico se ha problemi respiratori di nuova insorgenza o in peggioramento.

Gonfiore e restringimento dei vasi sanguigni nel cervello

Una condizione chiamata PRES (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile) si è manifestata con farmaci che agiscono in modo simile a Ponvory. Solitamente i sintomi della PRES migliorano quando si interrompe il trattamento con Ponvory. Tuttavia, se non trattata, può causare un ictus.

Chiami immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- grave mal di testa improvviso
- confusione improvvisa
- perdita improvvisa della vista o altra modifica della vista
- convulsioni.

Peggioramento della sclerosi multipla dopo l'interruzione di Ponvory

Quando Ponvory viene interrotto, i sintomi di SM possono ripresentarsi e potrebbero essere peggiori rispetto a prima del trattamento o durante il trattamento. Consulti sempre il medico prima di interrompere l'assunzione di Ponvory. Informi il medico se manifesta un peggioramento dei sintomi della SM dopo l'interruzione di Ponvory.

Bambini e adolescenti

Ponvory non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti, pertanto non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Ponvory

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi medicinali con prescrizione, medicinali da banco, vitamine e integratori a base di erbe. Informi il medico soprattutto se sta assumendo:

- medicinali per controllare il ritmo cardiaco (antiaritmici), la pressione sanguigna (antipertensivi) o il battito cardiaco (come bloccanti dei canali del calcio o beta-bloccanti che possono rallentare la frequenza cardiaca)
- medicinali che agiscono sul sistema immunitario, a causa di un possibile effetto additivo sul sistema immunitario.

Vaccini e Ponvory

Informi il medico se ha recentemente ricevuto una vaccinazione o se ha in programma di riceverne una. Deve evitare di ricevere vaccini vivi durante il trattamento con Ponvory. Se riceve un vaccino vivo, potrebbe contrarre l'infezione che deve essere prevenuta dal vaccino. Ponvory deve essere interrotto 1 settimana prima e per 4 settimane dopo aver ricevuto un vaccino vivo. Inoltre, anche altri vaccini potrebbero non funzionare se somministrati durante il trattamento con Ponvory.

Gravidanza, contraccezione e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

- Non usi Ponvory durante la gravidanza. Se Ponvory è utilizzato durante la gravidanza vi è un rischio di danni al nascituro.
- Non lo usi se sta programmando una gravidanza o se è una donna che può rimanere incinta e non sta utilizzando un metodo contraccettivo efficace.

Donne in età fertile/Misure contraccettive per le donne

Se lei è una donna in età fertile:

- il medico la informerà dei rischi di danni al nascituro prima di iniziare il trattamento con Ponvory, e dovrà sottoporsi a un test di gravidanza per verificare di non essere incinta
- deve usare un metodo contraccettivo efficace mentre prende Ponvory e per 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento.

Si rivolga al medico per conoscere metodi contraccettivi affidabili.

Se rimane incinta mentre assume Ponvory, smetta di prendere Ponvory e informi immediatamente il medico.

Se rimane incinta entro 1 settimana dall'interruzione del trattamento con Ponvory, parli con il medico.

Allattamento

Non deve allattare al seno mentre sta assumendo Ponvory. Ciò per evitare il rischio di effetti indesiderati per il bambino, poiché Ponvory potrebbe passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che Ponvory influisca sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Ponvory contiene lattosio

Ponvory contiene lattosio, che è un tipo di zucchero. Se il medico le ha comunicato che soffre di intolleranza ad alcuni zuccheri, si rivolga al medico prima di assumere questo medicinale.

Ponvory contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Ponvory

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come prenderlo

- Prenda Ponvory seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non modifichi la dose né interrompa l'assunzione di Ponvory a meno che non sia il medico a dirlo.
- **Prenda solo 1 compressa al giorno.** Per aiutarsi a ricordare di prendere la medicina, la prenda ogni giorno alla stessa ora.
- Prenda la compressa di Ponvory con o senza cibo.

Confezione di inizio del trattamento (14 giorni)

- Inizi il trattamento con Ponvory usando **solo** la confezione di inizio del trattamento, con cui la dose verrà aumentata gradualmente nel corso di 14 giorni. Lo scopo della fase di titolazione è ridurre eventuali effetti indesiderati dovuti al rallentamento della frequenza cardiaca all'inizio del trattamento.
- Annoti la data del giorno in cui inizia a prendere il medicinale accanto a giorno 1 sulla confezione di inizio del trattamento di Ponvory.
- Segua questo schema di trattamento di 14 giorni.

Giorno sulla confezione di inizio del trattamento	Dose giornaliera
Giorno 1	2 mg
Giorno 2	2 mg
Giorno 3	3 mg
Giorno 4	3 mg
Giorno 5	4 mg
Giorno 6	4 mg
Giorno 7	5 mg
Giorno 8	6 mg
Giorno 9	7 mg
Giorno 10	8 mg
Giorno 11	9 mg
Giorno 12	10 mg
Giorno 13	10 mg
Giorno 14	10 mg

Dose di mantenimento

- **Dopo** aver terminato di prendere le compresse nella confezione di inizio del trattamento, continui il trattamento usando la dose di mantenimento di 20 mg.
- Annoti la data del giorno in cui inizia a prendere la dose di mantenimento di 20 mg accanto alla settimana 1 del blister di Ponvory 20 mg.

Se prende più Ponvory di quanto deve

Se ha preso più Ponvory rispetto a quanto doveva, chiami immediatamente il medico o si rechi subito in ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Ponvory

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa precedente.

- Se salta fino a 3 compresse consecutive di Ponvory mentre sta prendendo la confezione di inizio del trattamento o la dose di mantenimento, può continuare il trattamento prendendo la **prima** dose che ha saltato. Prenda **1** compressa non appena se ne ricorda, quindi prenda 1 compressa al giorno per continuare con la dose della confezione di inizio del trattamento o di mantenimento come programmato.
- Se salta 4 o più compresse di Ponvory consecutive mentre sta prendendo la confezione di inizio del trattamento o la dose di mantenimento, dovrà ricominciare il trattamento con una nuova confezione di inizio del trattamento per 14 giorni. Chiami immediatamente il medico se salta 4 o più dosi di Ponvory.

Annoti la data in cui inizia a prendere il medicinale, così saprà se salta 4 o più dosi consecutive.

Non interrompa l'assunzione di Ponvory senza prima parlarne con il medico.

Non riprenda Ponvory dopo l'interruzione per 4 o più giorni consecutivi senza consultare il medico. Dovrà riprendere il trattamento con una nuova confezione di inizio del trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere o diventare **gravi**

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, perché potrebbero essere segni di effetti gravi:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione delle vie urinarie
- bronchite
- influenza
- infezione virale di naso, gola o torace (infezioni virali delle vie respiratorie)
- infezioni virali
- infezione da herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio)
- infezione polmonare (polmonite)
- sensazione di perdita dell'equilibrio (vertigini)
- febbre (piressia)
- accumulo di liquido nella parte posteriore dell'occhio (retina) che può causare alterazioni della vista, inclusa cecità (edema maculare)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- rallentamento del battito cardiaco (bradicardia)

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- infezione del naso, dei seni nasali o della gola (rinofaringite, infezioni delle vie respiratorie)
- aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue (un segno di problemi epatici)
- basso numero di un tipo di globuli bianchi, chiamati linfociti (linfopenia)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- mal di schiena
- sensazione di estrema stanchezza
- sensazione di vertigini

- respiro affannoso (dispnea)
- livelli elevati di colesterolo nel sangue (ipercolesterolemia)
- dolore articolare (artralgia)
- dolore alle braccia o alle gambe
- depressione
- disturbi del sonno (insonnia)
- tosse
- prurito al naso, naso che cola o naso chiuso (rinite), infezione o irritazione della gola (faringite, laringite), infezione dei seni paranasali (sinusite)
- sensazione di ansia
- sensibilità ridotta, soprattutto della pelle (ipoestesia)
- aumento del livello di una proteina nel sangue che può indicare un'infezione o infiammazione (aumento della proteina C-reattiva)
- sensazione di sonnolenza
- indigestione (dispepsia)
- gonfiore a mani, caviglie o piedi (edema periferico)
- emicrania
- stiramento dei legamenti
- dolore toracico

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- livello elevato di potassio nel sangue (iperkaliemia)
- articolazioni tumefatte
- bocca secca

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ponvory

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ponvory

- Il principio attivo è ponesimod
- Gli altri eccipienti sono:
nucleo della compressa

sodio croscarmellosio
lattosio monoidrato (vedere "Ponvory contiene lattosio")
magnesio stearato

cellulosa microcristallina
povidone K30
silice, anidra colloidale e
sodio lauril solfato

rivestimento della compressa

ipromellosa 2910
lattosio monoidrato
macrogol 3350
titanio diossido e
triacetina

Ponvory 3 mg compresse rivestite con film
ossido di ferro rosso (E172) e
ossido di ferro giallo (E172)

Ponvory 4 mg compresse rivestite con film
ossido di ferro rosso (E172) e
ossido di ferro nero (E172)

Ponvory 5 mg compresse rivestite con film
ossido di ferro nero (E172) e
ossido di ferro giallo (E172)

Ponvory 7 mg compresse rivestite con film
ossido di ferro rosso (E172) e
ossido di ferro giallo (E172)

Ponvory 8 mg compresse rivestite con film
ossido di ferro rosso (E172) e
ossido di ferro nero (E172)

Ponvory 9 mg compresse rivestite con film
ossido di ferro rosso (E172) e
ossido di ferro nero (E172),
ossido di ferro giallo (E172)

Ponvory 10 mg compresse rivestite con film
ossido di ferro rosso (E172) e
ossido di ferro giallo (E172)

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film
ossido di ferro giallo (E172)

Descrizione dell'aspetto di Ponvory e contenuto della confezione

Ponvory 2 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, bianche, rotonde, biconvesse, di 5 mm di diametro, con impresso "2" su un lato e un arco sull'altro lato.

Ponvory 3 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, rosse, rotonde, biconvesse, di 5 mm di diametro, con impresso "3" su un lato e un arco sull'altro lato.

Ponvory 4 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, viola, rotonde, biconvesse, di 5 mm di diametro, con impresso "4" su un lato e un arco sull'altro lato.

Ponvory 5 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, verdi, rotonde, biconvesse, di 8,6 mm di diametro, con impresso “5” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory 6 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, bianche, rotonde, biconvesse, di 8,6 mm di diametro, con impresso “6” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory 7 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, rosse, rotonde, biconvesse, di 8,6 mm di diametro, con impresso “7” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory 8 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, viola, rotonde, biconvesse, di 8,6 mm di diametro, con impresso “8” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory 9 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, marroni, rotonde, biconvesse, di 8,6 mm di diametro, con impresso “9” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory 10 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, arancioni, rotonde, biconvesse, di 8,6 mm di diametro, con impresso “10” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, gialle, rotonde, biconvesse, di 8,6 mm di diametro, con impresso “20” su un lato e un arco e una “A” sull’altro lato.

Ponvory confezione di inizio del trattamento (configurazione ad astuccio)

Ogni blister da 14 compresse rivestite con film per un piano di trattamento di 2 settimane contiene:

- 2 compresse rivestite con film da 2 mg
- 2 compresse rivestite con film da 3 mg
- 2 compresse rivestite con film da 4 mg
- 1 compressa rivestita con film da 5 mg
- 1 compressa rivestita con film da 6 mg
- 1 compressa rivestita con film da 7 mg
- 1 compressa rivestita con film da 8 mg
- 1 compressa rivestita con film da 9 mg
- 3 compresse rivestite con film da 10 mg

Ponvory 20 mg compresse rivestite con film (confezione di mantenimento) (configurazione ad astuccio)

Confezione contenente 28 compresse rivestite con film per uno schema di trattamento di 4 settimane o in una confezione multipla contenente 84 (3 confezioni da 28) compresse rivestite con film per un programma di trattamento di 12 settimane.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel tuo paese.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Irlanda del nord)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>