

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ponvory 2 mg comprimate filmate
Ponvory 3 mg comprimate filmate
Ponvory 4 mg comprimate filmate
Ponvory 5 mg comprimate filmate
Ponvory 6 mg comprimate filmate
Ponvory 7 mg comprimate filmate
Ponvory 8 mg comprimate filmate
Ponvory 9 mg comprimate filmate
Ponvory 10 mg comprimate filmate
Ponvory 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ponvory 2 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 23 mg.

Ponvory 3 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 3 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 22 mg.

Ponvory 4 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 4 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 21 mg.

Ponvory 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 118 mg.

Ponvory 6 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 6 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 117 mg.

Ponvory 7 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 7 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 117 mg.

Ponvory 8 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 8 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 116 mg.

Ponvory 9 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 9 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 115 mg.

Ponvory 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 114 mg.

Ponvory 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 104 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Ponvory 2 mg comprimate filmate

Comprimat filmat alb, rotund, biconvex, cu diametru de 5 mm cu inscripția „2” pe o parte și o boltă pe cealaltă parte.

Ponvory 3 mg comprimate filmate

Comprimat filmat roșu, rotund, biconvex, cu diametru de 5 mm cu inscripția „3” pe o parte și o boltă pe cealaltă parte.

Ponvory 4 mg comprimate filmate

Comprimat filmat mov, rotund, biconvex, cu diametru de 5 mm cu inscripția „4” pe o parte și o boltă pe cealaltă parte.

Ponvory 5 mg comprimate filmate

Comprimat filmat verde, rotund, biconvex, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „5” pe o parte și o boltă și litera „A” pe cealaltă parte.

Ponvory 6 mg comprimate filmate

Comprimat filmat alb, rotund, biconvex, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „6” pe o parte și o boltă și litera „A” pe cealaltă parte.

Ponvory 7 mg comprimate filmate

Comprimat filmat roșu, rotund, biconvex, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „7” pe o parte și o boltă și litera „A”.

Ponvory 8 mg comprimate filmate

Comprimat filmat mov, rotund, biconvex, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „8” pe o parte și o boltă și litera „A” pe cealaltă parte.

Ponvory 9 mg comprimate filmate

Comprimat filmat maro, rotund, biconvex, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „9” pe o parte și o boltă și litera „A” pe cealaltă parte.

Ponvory 10 mg comprimate filmate

Comprimat filmat portocaliu, rotund, biconvex, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „10” pe o parte și o boltă și litera „A” pe cealaltă parte.

Ponvory 20 mg comprimate filmate

Comprimat filmat galben, rotund, biconvex, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „20” pe o parte și o boltă și litera „A”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ponvory este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR) cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a sclerozei multiple.

Doze

Inițierea tratamentului

Tratamentul trebuie început cu un pachet pentru inițierea tratamentului pe o perioadă de 14 zile (vezi pct. 6.5). Tratamentul începe cu un comprimat de 2 mg administrat pe cale orală o dată pe zi în ziua 1, doza fiind crescută progresiv pe baza schemei de titrare descrise în Tabelul 1.

Tabelul 1: Schema de titrare a dozei

Ziua de titrare	Doza zilnică
Ziua 1 și Ziua 2	2 mg
Ziua 3 și Ziua 4	3 mg
Ziua 5 și Ziua 6	4 mg
Ziua 7	5 mg
Ziua 8	6 mg
Ziua 9	7 mg
Ziua 10	8 mg
Ziua 11	9 mg
Zilele 12, 13 și 14	10 mg

Dacă titrarea dozei este întreruptă, trebuie urmate instrucțiunile privind omiterea dozelor (vezi și pct. 4.2, „Reinițierea terapiei după întreruperea tratamentului în timpul titrării dozei sau a perioadei de întreținere”).

Doză de întreținere

După finalizarea titrării dozei (vezi și pct. 4.2, Inițierea tratamentului), doza de întreținere recomandată de Ponvory este un comprimat de 20 mg luat pe cale orală o dată pe zi.

Reinițierea terapiei după întreruperea tratamentului în timpul titrării dozei sau a perioadei de întreținere

- dacă sunt omise mai puțin de 4 doze consecutive, reluați tratamentul cu prima doză omisă.
- dacă sunt omise 4 sau mai multe doze consecutive, reinițiați tratamentul cu ziua 1 (2 mg) din schema de titrare (pachet nou pentru inițierea tratamentului).

Monitorizarea după prima doză, ca și monitorizarea după inițierea tratamentului, este recomandată atunci când sunt omise 4 sau mai multe doze consecutive de ponesimod pe durata titrării sau a perioadelor de întreținere.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Studiile clinice pentru ponesimod nu au inclus pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Ponesimod trebuie prescris cu precauție pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Insuficiență renală

Pe baza studiilor clinice farmacologice, nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasificarea Child-Pugh clasa A) nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Ponvory este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasificarea Child-Pugh clasa B și, respectiv, clasa C) (vezi pct. 4.3, 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ponvory la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Ponesimod trebuie administrat oral o dată pe zi. Ponesimod poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Stare imunodeficiență (vezi pct. 4.4)
- Pacienții care, în ultimele 6 luni, au avut infarct miocardic, angină instabilă, atac cerebral, atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată care necesită spitalizare sau insuficiență cardiacă Clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA).
- Pacienții care au bloc atrioventricular (AV) Mobitz tip II de gradul doi și de gradul trei sau sindromul sinusului bolnav, cu excepția cazului în care au un pacemaker funcțional (vezi pct. 4.4).
- Infecții active severe, infecții cronice active.
- Malignități active.
- Insuficiență hepatică moderată sau severă (clasificarea Child-Pugh clasa B respectiv clasa C).
- În timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Bradiaritmie

Inițierea tratamentului cu ponesimod

Înainte de inițierea tratamentului cu ponesimod, trebuie obținută o electrocardiogramă (EKG) pentru toți pacienții pentru a stabili dacă au anomalii de conducție preexistente. La pacienții cu anumite afecțiuni preexistente, se recomandă monitorizarea după prima doză (vezi mai jos).

Inițierea tratamentului cu ponesimod poate avea ca rezultat o creștere tranzitorie a ritmului cardiac (RC) și a întârzierilor în conducția AV (vezi pct. 4.8 și 5.1), prin urmare, trebuie utilizată o schemă de titrare pentru a atinge doza de întreținere de ponesimod (20 mg) (vezi pct. 4.2).

După prima doză de ponesimod, scăderea ritmului cardiac începe, de obicei, în cel mult o oră și ajunge la nivelul maxim în 2-4 ore. Ritmul cardiac revine, de obicei, la nivelurile inițiale în 4-5 ore de la administrare. Scăderea medie a ritmului cardiac în ziua 1 de administrare a dozei (2 mg) a fost de 6 bpm. Cu titrarea ascendentă după ziua 1, scăderea ritmului cardiac este mai puțin pronunțată, după ziua 3 nemaifiind observată nicio scădere a ritmului cardiac după administrarea dozei.

La pacienții cărora li se administrează tratament cu un betablocant, ponesimod trebuie inițiat cu precauție din cauza efectelor suplimentare asupra scăderii ritmului cardiac; înainte de inițierea tratamentului cu ponesimod poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu betablocante (vezi pct. de mai jos și pct. 4.5).

Pentru pacienții cărora li se administrează o doză stabilă de betablocant, trebuie luat în considerare ritmul cardiac în stare de repaus înainte de inițierea tratamentului cu ponesimod. Dacă ritmul cardiac în stare de repaus este mai mare de 55 bpm sub tratament cu un betablocant pentru o afecțiune cronică, ponesimod poate fi introdus. Dacă ritmul cardiac este mai mic sau egal cu 55 bpm, tratamentul cu betablocant trebuie întrerupt până când ritmul cardiac inițial depășește 55 bpm. Apoi tratamentul cu ponesimod poate fi inițiat, iar tratamentul cu betablocant poate fi reinițiat după titrarea ascendentă a ponesimod până la doza de întreținere țintă (vezi pct. 4.5). Tratamentul cu betablocant poate fi inițiat la pacienții cărora li se administrează doze stabile de ponesimod.

Monitorizarea după prima doză la pacienții cu anumite afecțiuni cardiace preexistente

Deoarece inițierea tratamentului cu ponesimod poate conduce la o scădere a RC, se recomandă monitorizarea timp de 4 ore după prima doză la pacienții cu bradicardie sinusală [RC mai mic de 55 de bătăi pe minut (bpm)], bloc AV de gradul unu sau doi [Mobitz tip II] sau antecedente de infarct miocardic sau insuficiență cardiacă cu mai mult de 6 luni înainte de inițierea tratamentului și în stare stabilă (vezi pct. 5.1).

Administrați prima doză de ponesimod într-un cadru unde sunt disponibile resursele necesare pentru gestionarea corespunzătoare a bradicardiei simptomatice. Monitorizați pacienții timp de 4 ore după administrarea primei doze pentru depistarea semnelor și a simptomelor de bradicardie, cel puțin măsurând pulsul și tensiunea arterială în fiecare oră. După cele 4 ore de observație, trebuie efectuat un EKG la acești pacienți.

Încă 4 ore de monitorizare sunt recomandate dacă apare oricare dintre următoarele situații anormale (chiar și în absența simptomelor), continuați monitorizarea până la rezolvare:

- RC la 4 ore după administrarea dozei este mai mic de 45 bpm
- RC la 4 ore după administrarea dozei are cea mai mică valoare post-doză, indicând posibilitatea ca efectul farmacodinamic asupra inimii să nu se fi produs
- Examenul EKG efectuat la 4 ore după administrarea dozei indică debutul blocului AV de gradul doi sau mai mult

Dacă apar bradicardie, bradiaritmie simptomatică după administrarea dozei sau simptome aferente conducției sau dacă examenul EKG efectuat la 4 ore după administrarea dozei indică un debut nou de bloc AV de gradul doi sau mai mult sau QTc mai mare sau egal cu 500 msec, inițiați gestionarea adecvată, începeți monitorizarea continuă până la rezolvarea simptomelor dacă nu este necesar tratamentul farmacologic. Dacă este necesar tratament farmacologic, continuați monitorizarea peste noapte și repetați monitorizarea timp de 4 ore după cea de-a doua doză.

Înainte de inițierea tratamentului cu ponesimod la următoarele categorii de pacienți trebuie consultat un cardiolog pentru a stabili raportul general beneficii-riscuri și strategia corespunzătoare de monitorizare

- La pacienții cu prelungire semnificativă a intervalului QT (QTc mai mare de 500 msec) sau care sunt deja tratați cu medicamente pentru prelungirea intervalului QT cu proprietăți aritmogene (risc de torsada vârfurilor)
- La pacienții cu flutter/fibrilație atrială sau aritmii tratate cu medicamente antiaritmice din Clasa Ia (de exemplu, chinidină, procainamidă) sau din Clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol) (vezi pct. 4.5)
- Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu boală cardiacă ischemică instabilă, insuficiență cardiacă decompensată apărută cu mai mult de 6 luni înainte de inițierea tratamentului, antecedente de stop cardiac, boli cerebrovasculare (AIT, accident vascular cerebral produs cu mai mult de 6 luni înainte de inițierea tratamentului) și hipertensiune arterială necontrolată, deoarece bradicardia semnificativă poate fi slab tolerată la acești pacienți.
- La pacienții cu antecedente de bloc AV de gradul doi Mobitz tip II sau bloc AV de grad mai mare, sindromul sinusului bolnav sau bloc cardiac sinoatrial (vezi pct. 4.3).
- La pacienții cu antecedente de sincopă recurentă sau bradicardie simptomatică
- La pacienții care primesc terapie concomitentă cu medicamente care scad ritmul cardiac (de exemplu, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice - diltiazem și verapamil și alte medicamente care pot scădea RC, cum este digoxina) (vezi mai sus și pct. 4.5), luați în considerare potențiala necesitate de a trece la medicamente care nu scad RC. Utilizarea concomitentă a acestor medicamente odată cu inițierea tratamentului cu ponesimod poate fi asociată cu bradicardie severă și bloc cardiac.

Infecții

Riscul de infecții

Ponesimod cauzează o scădere dependentă de doză a numărului de limfocite până la 30-40% din valorile inițiale din cauza sechestrării reversibile a limfocitelor în țesuturile limfatice. Prin urmare, ponesimod poate crește riscul de infecții (vezi pct. 4.8). Au fost raportate infecții cu potențial letal și infecții letale rare în asociere cu modulatoarele receptorului sfingozinei 1-fosfat (S1P).

Înainte de inițierea tratamentului cu ponesimod, trebuie verificate rezultatele unei hemograme complete (HBC) recente cu diferențial (inclusiv numărul limfocitelor) (adică efectuate în ultimele 6 luni sau după întreruperea terapiei anterioare). De asemenea, se recomandă periodic evaluări ale HBC pe durata tratamentului. Un număr absolut al limfocitelor $< 0,2 \times 10^9/l$, dacă este confirmat,

trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ponesimod până când nivelul ajunge $> 0,8 \times 10^9/l$ atunci când reinițierea tratamentului cu ponesimod poate fi luată în considerare.

Inițierea tratamentului cu ponesimod la pacienții cu infecție activă severă trebuie amânată până la rezolvarea infecției.

La pacienții cu simptome de infecție în timpul tratamentului, trebuie stabilite strategii eficiente de diagnostic și tratament. Dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu ponesimod.

În cadrul programului de dezvoltare, efectele farmacodinamice precum scăderea numărului de limfocite din sângele periferic au fost restabilite la valori normale în mai puțin de 1 săptămână de la întreruperea tratamentului cu ponesimod. În cadrul studiului OPTIMUM, numărul de limfocite din sângele periferic a fost restabilit la valori normale în mai puțin de 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului cu ponesimod, care a fost primul reper temporal evaluat. Semnele și simptomele de infecție trebuie monitorizate în continuare timp de 1-2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu ponesimod (vezi mai jos și vezi pct. 4.8).

Infecție virală herpetică

Au fost raportate cazuri de infecție virală herpetică în programul de dezvoltare a ponesimod (vezi pct. 4.8).

Pacienții fără antecedente de varicelă (vărsat de vânt) confirmate de un profesionist din domeniul sănătății sau fără o documentație completă care să ateste efectuarea schemei complete de vaccinare împotriva virusului varicelor-zosterian (VVZ) trebuie testați pentru anticorpi anti-VVZ înainte de inițierea tratamentului. Pacienților cu rezultat negativ la testul de anticorpi li se recomandă efectuarea schemei complete de vaccinare anti-varicelă înainte de începerea tratamentului cu ponesimod. Tratamentul cu ponesimod trebuie întotdeauna amânat cu 4 săptămâni după vaccinare pentru a permite producerea efectului deplin al vaccinului. Vezi pct. Vaccinări de mai jos.

Infecții criptococice

Au fost raportate cazuri de meningită criptococică (MC) letală și de infecții criptococice diseminate asociate cu alte modulatori ai receptorului S1P. În programul de dezvoltare a ponesimod nu au fost raportate cazuri de MC la pacienții tratați cu ponesimod. Medicilor li se recomandă atenție la simptomele sau semnele clinice de MC. Pacienții cu simptome sau semne care indică o infecție criptococică trebuie să fie evaluați pentru stabilirea diagnosticului și tratați imediat. Tratamentul cu ponesimod trebuie suspendat până la excluderea unei infecții criptococice. Dacă este stabilit diagnosticul de MC, trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) este o infecție virală oportunistă a creierului cauzată de virusul JC (VJC), care apare în mod normal numai la pacienții imunocompromiși și care conduce, de regulă, la deces sau dizabilitate severă. Simptomele tipice asociate cu LMP sunt diverse, progresează în câteva zile până la săptămâni și includ slăbiciune progresivă pe o parte a corpului sau mișcare stângace a membrelor, tulburări de vedere și modificări de gândire, memorie și orientare, care conduc la confuzie și schimbări ale personalității.

Nu a fost raportat niciun caz de LMP sau LMP-SIRI (sindrom inflamator de reconstituire imună) în rândul pacienților tratați cu ponesimod în cadrul programului de dezvoltare; cu toate acestea, LMP sau LMP-SIRI au fost raportate la pacienții tratați cu modulatori ai receptorului S1P și cu alte terapii pentru scleroză multiplă (SM) și au fost asociate cu unii factori de risc (de exemplu, pacienți imunocompromiși, politerapie cu imunosupresoare).

Medicii trebuie să fie atenți la simptomele clinice sau rezultatele examenelor de imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) care pot sugera LMP. Rezultatele examenului RMN pot fi observate înainte de debutul semnelor sau al simptomelor clinice. Dacă se suspectează LMP, tratamentul cu

ponesimod trebuie suspendat până la excluderea LMP. În cazul confirmării, tratamentul cu ponesimod trebuie întrerupt.

SIRI a fost raportat la pacienții tratați cu modulatori ai receptorului S1P care au dezvoltat LMP și, ulterior, au întrerupt tratamentul. SIRI se prezintă ca o alterare clinică a stării pacientului, care poate fi rapidă, poate duce la complicații neurologice grave sau deces, și este adesea asociată cu modificări caracteristice la RMN. Timpul până la apariția SIRI la pacienții cu LMP a fost, în general, până la patru luni de la întreruperea tratamentului cu modulatorul receptorului S1P. Trebuie efectuată monitorizarea evoluției SIRI și trebuie aplicat tratamentul adecvat al inflamației asociate.

Tratamentul anterior sau concomitent cu medicamente antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare

La pacienții care iau terapii antineoplazice, imunosupresoare sau imunomodulatoare (inclusiv corticosteroizi) sau dacă există antecedente de utilizare a acestora, trebuie luate în considerare posibile efecte suplimentare nedorite asupra sistemului imunitar înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 4.5).

Când se trece de la tratamentul cu medicamente cu efecte prelungite asupra sistemului imunitar, la inițierea tratamentului cu ponesimod, trebuie luate în considerare timpul de înjumătățire și mecanismul de acțiune ale acestor medicamente pentru a evita efecte suplimentare nedorite asupra sistemului imunitar, reducând în același timp riscul de reactivare a bolii.

Modelarea farmacocinetică/farmacodinamică indică revenirea numărului de limfocite la intervalul de valori normale la > 90% dintre subiecții sănătoși în mai puțin de 1 săptămână de la oprirea tratamentului cu ponesimod (vezi pct. 5.1). În cadrul programului de dezvoltare, efectele farmacodinamice precum scăderea numărului de limfocite din sângele periferic au fost restabilite la valori normale în mai puțin de 1 săptămână de la administrarea ultimei doze.

Utilizarea de imunosupresoare poate conduce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar și, prin urmare, trebuie realizată cu precauție timp de până la 1 săptămână de la ultima doză de ponesimod (vezi pct. 4.5).

Vaccinări

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la eficacitatea și siguranța vaccinărilor la pacienții care iau ponesimod. Este posibil ca vaccinările să fie mai puțin eficiente dacă sunt administrate în timpul tratamentului cu ponesimod.

Evitați utilizarea vaccinurilor cu virus viu atenuat în timp ce pacienților li se administrează ponesimod. Dacă este necesară utilizarea imunizării cu vaccin cu virus viu atenuat, este necesară o pauză în tratamentul cu ponesimod începând cu 1 săptămână înainte de o vaccinare planificată și până la 4 săptămâni după aceea (vezi pct. 4.5).

Edem macular

Ponesimod crește riscul de edem macular (vezi pct. 4.8). O evaluare oftalmologică a fundului de ochi, inclusiv a maculei, este recomandată pentru toți pacienții înainte de inițierea tratamentului și ulterior oricând, în cazul în care un pacient raportează orice modificare a vederii sub tratament cu ponesimod.

În timpul studiilor clinice, la pacienți tratați cu toate dozele de ponesimod, rata edemului macular a fost de 0,7%, majoritatea pacienților având factori de risc preexistenți sau comorbidități. Majoritatea cazurilor au apărut în primele 6 luni de tratament.

Terapia cu ponesimod nu trebuie inițiată la pacienții cu edem macular până la rezolvarea acestuia.

Continuarea tratamentului cu ponesimod la pacienții cu edem macular nu a fost evaluată. Pacienții care prezintă simptome vizuale de edem macular trebuie evaluați și, dacă acesta este confirmat, tratamentul cu ponesimod trebuie întrerupt. Decizia privind reluarea tratamentului cu ponesimod după

rezolvarea edemului macular trebuie să ia în considerare potențialele beneficii și riscuri pentru fiecare pacient.

Edemul macular la pacienții cu antecedente de uveită sau de diabet zaharat

Pacienții cu antecedente de uveită și pacienții cu diabet zaharat sunt expuși unui risc crescut de edem macular în timpul tratamentului cu modulatori ai receptorilor S1P. Prin urmare, la acești pacienți trebuie efectuate examinări periodice ale fundului de ochi, inclusiv ale maculei, înainte de inițierea tratamentului cu ponesimod și evaluări pentru monitorizare ulterioară pe durata tratamentului.

Efecte respiratorii

Reduceri în funcție de doză ale volumului expirator forțat peste 1 secundă (FEV1) și reduceri ale capacității pulmonare de difuzie pentru monoxid de carbon (DL_{CO}) au fost observate la pacienții tratați cu ponesimod, apărute în cea mai mare parte în prima lună după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8). Simptomele respiratorii asociate cu tratamentul cu ponesimod pot fi rezolvate prin administrarea unui beta₂ agonist cu durată scurtă de acțiune.

Ponesimod trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală respiratorie severă, fibroză pulmonară și boală pulmonară obstructivă cronică. Evaluarea prin spirometrie a funcției respiratorii trebuie efectuată în timpul tratamentului cu ponesimod dacă este indicat din punct de vedere clinic.

Leziuni hepatice

La pacienții tratați cu ponesimod pot apărea creșteri ale nivelurilor transaminazelor (vezi pct. 4.8). Nivelurile recente (respectiv, din ultimele 6 luni) de transaminaze și bilirubină trebuie verificate înainte de inițierea tratamentului cu ponesimod.

Pacienții care dezvoltă simptome ce sugerează disfuncție hepatică, cum sunt greață inexplicabilă, vărsături, dureri abdominale, oboseală, anorexie, erupție cutanată însoțită de eozinofilie sau icter și/sau urină închisă la culoare în timpul tratamentului, trebuie monitorizați pentru hepatotoxicitate. Tratamentul cu ponesimod trebuie întrerupt dacă se confirmă o leziune semnificativă a ficatului (de exemplu, ALT depășește de 3 ori LNS, iar bilirubina totală depășește de 2 ori LNS).

Cu toate că nu există date care să stabilească faptul că pacienții cu boală hepatică preexistentă sunt expuși unui risc crescut de a dezvolta valori ridicate la testul funcției hepatice atunci când iau ponesimod, acesta trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală hepatică semnificativă (vezi pct. 4.2).

Tensiune arterială crescută

La pacienții tratați cu ponesimod, a fost observată o ușoară creștere reversibilă a tensiunii arteriale (modificare medie mai mică de 3 mmHg) (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului cu ponesimod și gestionată în mod corespunzător.

Neoplasm cutanat

Dat fiind riscul potențial de afecțiuni maligne ale pielii (vezi pct. 4.8), pacienții tratați cu ponesimod trebuie atenționați cu privire la expunerea la lumina soarelui fără protecție. Acești pacienți nu trebuie tratați concomitent cu fototerapie cu radiații UV-B sau fotochimioterapie PUVA.

Femei cu potențial fertil

Pe baza studiilor efectuate la animale, ponesimod poate fi nociv pentru făt. Din cauza riscului pentru făt, ponesimod este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.3 și 4.6). Un rezultat negativ la un test de sarcină trebuie să fie disponibil înainte de inițierea tratamentului la femeile cu potențial fertil (vezi pct. 4.6). Deoarece eliminarea ponesimod din organism a ponesimod durează aproximativ 1 săptămână, femeile cu

potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu ponesimod și timp de 1 săptămână după oprirea acestuia.

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă

Au fost raportate cazuri rare de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) la pacienții cărora li s-a administrat un modulator al receptorului S1P. Astfel de evenimente nu au fost raportate pentru pacienții tratați cu ponesimod în cadrul programului de dezvoltare. Cu toate acestea, în cazul în care un pacient tratat cu ponesimod prezintă orice simptome/semne neurologice sau psihiatrice neașteptate (de exemplu, deficite cognitive, modificări de comportament, tulburări vizuale corticale sau orice alte simptome/semne corticale neurologice), orice simptom/semn care sugerează o creștere a presiunii intracraniene sau deteriorarea neurologică accelerată, medicul ar trebui să programeze imediat un examen fizic și neurologic complet și ar trebui să ia în considerare efectuarea unui examen IRM. Simptomele SEPR sunt de obicei reversibile, dar pot evolua către accident vascular cerebral ischemic sau hemoragie cerebrală. Întârzierea diagnosticului și a tratamentului poate conduce la sechele neurologice permanente. În cazul unei suspiciuni de SEPR, tratamentul cu ponesimod trebuie întrerupt.

Revenirea activității bolii după întreruperea tratamentului cu ponesimod

Exacerbarea severă a bolii, inclusiv revenirea acesteia, a fost rar raportată după întreruperea tratamentului cu un modulator al receptorului S1P. Se recomandă vigilență față de posibilitatea de exacerbare severă a bolii după oprirea tratamentului cu ponesimod. Pacienții trebuie ținuti sub observație pentru o exacerbare severă sau revenire a activității intense a bolii la întreruperea tratamentului cu ponesimod și trebuie instituit tratamentul adecvat, după necesități (vezi mai sus).

După oprirea Ponvory în cazul LMP, monitorizați evoluția sindromului inflamator de reconstituire imună (LMP-SIRI) (vezi mai sus).

Excipienți

Lactoză

Ponvory conține lactoză (vezi pct. 2). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare

Ponesimod nu a fost studiat în asociere cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare. Administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție din cauza riscului de efecte suplimentare asupra sistemului imunitar ce pot apărea în timpul unei astfel de terapii și în săptămânile de după administrare (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiaritmice, medicamente care prelungesc intervalul QT, medicamente care scad ritmul cardiac

Ponesimod nu a fost studiat la pacienții care iau medicamente care prelungesc intervalul QT (vezi pct.4.4).

Beta-blocanți

Efectul cronotrop negativ al administrării concomitente de ponesimod și propranolol a fost evaluat în cadrul unui studiu dedicat evaluării siguranței farmacodinamice. Adăugarea de ponesimod la propranolol în starea de echilibru produce un efect suplimentar față de efectul asupra ritmului cardiac.

Într-un studiu privind interacțiunea între medicamente, regimul de titrare ascendentă cu ponesimod (vezi pct. 4.2) a fost administrat subiecților cărora li s-a administrat propranolol (80 mg) o dată pe zi la starea de echilibru. Comparativ cu ponesimod în monoterapie, asocierea cu propranolol după prima doză de ponesimod (2 mg) a determinat o scădere de 12,4 bpm (ÎI 90%: între -15,6 și -9,1) a ritmului cardiac mediu pe oră, iar la prima doză de ponesimod (20 mg) după titrarea ascendentă o scădere de 7,4 bpm (ÎI 90%: între -10,9 și -3,9) a ritmului cardiac mediu pe oră. Nu au fost observate modificări semnificative în farmacocinetica ponesimod sau a propranolol.

Vaccinuri

Vaccinurile pot fi mai puțin eficiente dacă sunt administrate în timpul tratamentului cu ponesimod și timp de până la o săptămână după întreruperea acestuia (vezi pct. 4.4).

Utilizarea vaccinurilor cu virus viu atenuat poate reprezenta un risc de infecție și, prin urmare, trebuie evitate în timpul tratamentului cu ponesimod și până la 1 săptămână după întreruperea tratamentului cu ponesimod (vezi pct. 4.4).

Efectul altor medicamente asupra ponesimod

Este puțin probabil ca medicamentele care sunt inhibitori ai enzimelor majore CYP sau UGT să producă un impact asupra farmacocineticii ponesimod (vezi pct. 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când ponesimod este administrat împreună cu inductorii puternici CYP3A4 și UGT1A1. Administrarea concomitentă a carbamazepinei 300 mg de două ori pe zi (un inductor puternic CYP3A4 și UGT1A1) a redus $C_{\max}$ al ponesimod cu 19,6% și ASC cu 25,7% la starea de echilibru. Această scădere nu este relevantă din punct de vedere clinic.

Ponesimod nu este un substrat al transportatorilor P-gp, BCRP, OATP1B1 sau OATP1B3. Este puțin probabil ca medicamentele care sunt inhibitori ai acestor transportori să producă un impact asupra farmacocineticii ponesimod.

Efectul ponesimod asupra altor medicamente

Este puțin probabil ca ponesimod și metabolizii săi să prezinte un potențial clinic relevant de interacțiune între medicamente pentru enzimele CYP sau UGT sau pentru transportori (vezi pct. 5.2).

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă de ponesimod cu un contraceptiv hormonal oral (conținând noretisteronă/noretindronă 1 mg și etinilestradiol 35 mcg) nu a demonstrat nicio interacțiune farmacocinetică clinic relevantă cu ponesimod. Prin urmare, nu se estimează că utilizarea concomitentă de ponesimod va reduce eficiența contraceptivelor hormonale. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea cu contraceptivele orale care conțin alți progestogeni; cu toate acestea, nu se așteaptă ca ponesimod să producă un efect asupra expunerii lor.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/contracepția la femei

Ponvory este contraindicat la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.3). Înainte de inițierea tratamentului cu Ponvory la femeile cu potențial fertil trebuie să existe un rezultat negativ la un test de sarcină, iar femeile trebuie consiliate cu privire la potențialul existenței unui risc serios pentru făt și la necesitatea unei contracepții eficiente în timpul tratamentului cu ponesimod. Deoarece organismul are nevoie de aproximativ 1 săptămână după oprirea tratamentului pentru a elimina ponesimod, potențialul risc pentru făt poate persista, iar femeile trebuie să utilizeze în continuare metode contraceptive eficiente în această perioadă (vezi pct. 4.4).

Sunt de asemenea incluse măsuri specifice în lista de verificare a Profesionistului în domeniul sănătății. Aceste măsuri trebuie implementate înainte ca ponesimod să fie prescris pacienților femei și în timpul tratamentului.

Când terapia cu ponesimod este întreruptă în vederea planificării unei sarcini, trebuie luată în calcul posibilitatea revenirii afecțiunii (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Ponvory este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Cu toate că nu sunt disponibile date privind utilizarea ponesimod la femeile gravide, studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ponesimod, acesta trebuie întrerupt imediat. Trebuie oferite recomandări medicale cu privire la riscul efectelor nocive asupra fătului asociate cu tratamentul (vezi pct. 5.3) și trebuie efectuate examinări ulterioare.

Pe baza experienței clinice la pacienții cărora li s-a administrat un alt modulator al receptorului S1P, utilizarea este asociată cu un risc crescut de malformații congenitale majore.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ponesimod sau metaboliții săi se excretă în laptele matern uman. Un studiu efectuat la femeile de șobolan care alăptau a indicat excretația ponesimod în lapte (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. Ponvory nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu a fost studiat efectul ponesimod asupra fertilității umane. Datele obținute din studiile preclinice nu indică faptul că ponesimod ar fi asociat cu un risc crescut de scădere a fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ponvory nu are efecte sau are efecte neglijabile asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament cel mai frecvent raportate sunt nazofaringită (19,7%), creșterea alaninaminotransferazei (17,9%) și infecția tractului respirator superior (11%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în legătură cu ponesimod în studiile clinice controlate și în studii de extensie necontrolate sunt clasificate în funcție de frecvență, cele mai frecvente fiind menționate primele. Frecvența a fost clasificată folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	nazofaringită, infecția tractului respirator superior	infecția tractului urinar, bronșită, gripă, rinită, infecția tractului respirator, infecție virală a tractului respirator, faringită, sinuzită, infecție virală, zona zoster, laringită, pneumonie	
Tulburări hematologice și limfatice		limfopenie, număr de limfocite redus	
Tulburări psihice		depresie, insomnie, anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos		amețeală, hipoestezie, somnolență, migrenă, convulsii	
Tulburări oculare		edem macular	
Tulburări ale urechii și ale sistemului vestibular		vertij	
Tulburări cardiace			bradicardie
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		dispnee, tuse	
Tulburări gastrointestinale		dispepsie	xerostomie
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		durere de spate, artralgie, durere la nivelul extremităților, întindere de ligamente	umflarea articulațiilor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		fatigabilitate, pirexie, edem periferic, disconfort la nivelul pieptului	

Investigații diagnostice	creșterea alaninaminotransferazei	nivel crescut de aspartat aminotransferază, hipercolesterolemie, nivel crescut al enzimei hepatice, nivel crescut al proteinei C reactive, nivel crescut al transaminazelor, nivel crescut al colesterolului în sânge	hiperpotasemie
---------------------------------	-----------------------------------	---	----------------

Descrierea anumitor reacții adverse

Bradiaritmie

În studiul de fază III OPTIMUM (vezi pct. 5.1), bradicardia a apărut la inițierea tratamentului (bradicardie sinusală/RC mai mic de 50 bpm la EKG în ziua 1) la 5,8% dintre pacienții tratați cu ponesimod comparativ cu 1,6% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă 14 mg. Pacienții care au avut bradicardie au fost, în general, asimptomatici. Bradicardia s-a rezolvat la toți pacienții fără intervenție și nu a necesitat întreruperea tratamentului cu ponesimod. În ziua 1, 3 pacienți tratați cu ponesimod au avut un RC post-doză mai mic sau egal cu 40 bpm, fără simptome; toți pacienții aveau RC mai mic de 55 bpm la momentul inițial.

Inițierea tratamentului cu ponesimod a fost asociată cu întârzieri tranzitorii în conducția AV care urmează un model temporal similar scăderii RC observate în timpul titrării dozei. Întârzierile în conducția AV s-au manifestat sub formă de bloc AV de gradul întâi (interval PR prelungit la EKG), care a apărut la 3,4% dintre pacienții tratați cu ponesimod și la 1,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat teriflunomidă 14 mg în studiul OPTIMUM. Nu au fost observate cazuri de bloc AV de gradul doi Mobitz tip I (Wenckebach) în studiul OPTIMUM. Valorile în afara normalului ale conducției au fost, de obicei, tranzitorii, s-au rezolvat în mai puțin de 24 de ore fără intervenție și nu au necesitat întreruperea tratamentului cu ponesimod.

Infecții

În studiul de fază III OPTIMUM (vezi pct. 5.1), rata globală a infecțiilor a fost comparabilă între pacienții tratați cu ponesimod și cei cărora li s-a administrat teriflunomidă 14 mg (54,2% și, respectiv, 52,1%). Nazofaringita și infecțiile virale au fost mai frecvente în rândul pacienților tratați cu ponesimod. Infecțiile grave sau severe au apărut la o rată de 1,6% la pacienții tratați cu ponesimod comparativ cu 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat teriflunomidă 14 mg.

În studiul OPTIMUM, rata infecțiilor herpetice nu a fost diferită între pacienții tratați cu ponesimod și cei cărora li s-a administrat teriflunomidă 14 mg (4,8%).

Scăderea numărului de limfocite din sânge

În studiul OPTIMUM, 3,2% dintre pacienții tratați cu ponesimod comparativ cu niciunul dintre cei cărora li s-a administrat teriflunomidă 14 mg, au prezentat un număr al limfocitelor mai mic de $0,2 \times 10^9/l$, valorile revenind, în general, la niveluri peste $0,2 \times 10^9/l$ pe durata cât au rămas sub tratament cu ponesimod.

Edem macular

În studiul OPTIMUM, edemul macular a fost raportat la 1,1% dintre pacienții tratați cu ponesimod comparativ cu niciunul dintre cei cărora li s-a administrat teriflunomidă 14 mg.

Creșterea enzimelor hepatice

În studiul OPTIMUM, ALT a crescut până la de trei și de cinci ori peste limita superioară a normalului (LSN) la 17,3% și, respectiv, 4,6% dintre pacienții tratați cu ponesimod, comparativ cu 8,3% și, respectiv, 2,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat teriflunomidă 14 mg. ALT a crescut de opt ori peste LSN la pacienții tratați cu ponesimod comparativ cu 2,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat teriflunomidă 14 mg. Majoritatea creșterilor au apărut la mai puțin de 6 sau 12 luni de la inițierea tratamentului. Nivelurile ALT au revenit la normal după întreruperea tratamentului cu

ponesimod. Majoritatea cazurilor de creștere a $ALT \geq 3 \times LSN$ s-au rezolvat sub tratament continuu cu ponesimod iar restul cazurilor s-au rezolvat odată cu întreruperea tratamentului. În studiile clinice, tratamentul cu ponesimod a fost întrerupt dacă valorile au crescut mai mult de 3 ori și pacientul a prezentat simptome legate de disfuncția hepatică.

Efecte respiratorii

La pacienții cu tratați cu ponesimod au fost observate scăderi dependente de doză ale volumului expirator timp de 1 secundă (VEF_1) (vezi pct. 4.4). În studiul OPTIMUM, o proporție mai mare de pacienți tratați cu ponesimod (19,4%) au prezentat o scădere mai mare de 20% față de momentul inițial a valorii VEF_1 procentuale anticipate comparativ cu 10,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat teriflunomidă 14 mg. Scăderea față de momentul inițial a valorii VEF_1 procentuale anticipate la 2 ani a fost de 8,3 la pacienții tratați cu ponesimod comparativ cu 4,4% la pacienții cărora li s-a administrat teriflunomidă 14 mg. Modificările valorilor de VEF_1 și DL_{CO} par a fi parțial reversibile după întreruperea tratamentului. În studiul OPTIMUM, 7 pacienți au întrerupt tratamentul cu ponesimod din cauza evenimentelor adverse pulmonare (dispnee). Ponesimod a fost testat la pacienții cu SM cu astm ușor până la moderat sau cu boală pulmonară obstructiv cronică. Modificările valorii VEF_1 au fost similare în acest subgrup comparativ cu subgrupul de pacienți fără tulburări pulmonare la momentul inițial.

Tensiune arterială crescută

În studiul OPTIMUM, pacienții tratați cu ponesimod au prezentat o creștere medie de 2,9 mmHg a tensiunii arteriale sistolice și de 2,8 mmHg a tensiunii arteriale diastolice comparativ cu 2,8 mmHg și, respectiv, 3,1 mmHg. la pacienții tratați cu teriflunomidă 14 mg. O creștere a tensiunii arteriale asociată cu ponesimod a fost depistată pentru prima dată după aproximativ 1 lună de la inițierea tratamentului și a persistat odată cu continuarea tratamentului. Valorile tensiunii arteriale după tratamentul indică reversibilitate. Hipertensiunea arterială a fost raportată ca reacție adversă la 10,1% dintre pacienții tratați cu ponesimod și la 9,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat teriflunomidă 14 mg.

Neoplasm cutanat

În studiul OPTIMUM, au fost raportate un caz de melanom malign și două cazuri de carcinom bazocelular (0,4%) la pacienții tratați cu ponesimod comparativ cu un caz de carcinom bazocelular (0,2%) la pacienții cărora li s-a administrat teriflunomidă 14 mg. Un risc crescut de malignități cutanate a fost raportat în asociere cu un alt modulator al receptorului S1P.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice suspiciune de reacție adversă prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

La pacienții care au luat supradoze de ponesimod, mai ales la inițierea/reinițierea tratamentului, este importantă observarea semnelor și a simptomelor de bradicardie, precum și a blocurilor de conducție AV, ceea ce poate include monitorizarea peste noapte. Sunt necesare măsurători periodice ale pulsului și tensiunii arteriale și trebuie efectuat EKG (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Abordare terapeutică

Nu există antidot specific pentru ponesimod. Nici dializa, nici schimbul de plasmă nu ar determina o eliminare semnificativă a ponesimodului din organism. Scăderea ritmului cardiac indusă de ponesimod poate fi remediată cu ajutorul atropinei.

În cazul unei supradoze, tratamentul cu ponesimod trebuie întrerupt, iar tratamentul de susținere general trebuie administrat până la diminuarea sau rezolvarea toxicității clinice. Este recomandabil să fie contactat un centru local de toxicologie pentru a obține cele mai recente recomandări cu privire la abordarea terapeutică a unei supradoze.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente imunosupresive, imunosupresive selective, codul ATC: L04AE04

Mecanism de acțiune

Ponesimod este un modulator al receptorului sfingozinei 1-fosfat (S1P). Ponesimod se leagă cu un grad înalt de afinitate la receptorul 1 al S1P localizat pe limfocite.

Ponesimod blochează capacitatea limfocitelor de a evada din ganglionii limfatici reducând numărul de limfocite din sângele periferic. Mecanismele prin care ponesimod își exercită efectele terapeutice în scleroza multiplă pot implica reducerea migrării limfocitelor în sistemul nervos central.

Efecte farmacodinamice

Sistemul imunitar

La voluntarii sănătoși, ponesimod induce o scădere dependentă de doză a numărului de limfocite în sângele periferic de la o singură doză de 5 mg în sus, cea mai mare scădere fiind observată la 6 ore după administrarea dozei, cauzată de sechestrarea reversibilă a limfocitelor în țesuturile limfoide. După 7 doze zilnice de 20 mg, cea mai mare scădere a numărului mediu absolut de limfocite a fost până la 26% din numărul inițial (650 celule/ μ l), observată la 6 ore de la administrare. Celulele B [CD19+] și celulele T [CD3+] din sângele periferic, celulele T-helper [CD3+CD4+] și subseturile de celule T-citotoxice [CD3+CD8+] sunt afectate toate, în timp ce celulele NK nu sunt. Celulele T-helper au fost mai sensibile la efectele ponesimod decât celulele T-citotoxice.

Modelarea farmacocinetică/farmacodinamică indică revenirea numărului de limfocite la intervalul de valori normale la > 90% dintre subiecții sănătoși în mai puțin de 1 săptămână de la oprirea tratamentului. În cadrul programului de dezvoltare, numărul de limfocite din sângele periferic au revenit la intervalul de valori normale în mai puțin de 1 săptămână de la întreruperea tratamentului cu ponesimod.

În studiul OPTIMUM, numărul de limfocite a revenit la intervalul de valori normale la 94% dintre pacienți și la valori de peste $0,8 \times 10^9$ celule/l la 99% dintre pacienți la prima vizită de urmărire programată (ziua 15) odată cu întreruperea tratamentului cu ponesimod.

Frecvența și ritmul cardiac

Ponesimod cauzează o scădere dependentă de doză a RC și întârzieri în conducția după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4). Scăderile RC au atins un platou la doze mai mari sau egale cu 40 mg, iar evenimentele de bradiaritmie (blocuri AV) au fost depistate cu o incidență mai mare sub tratament cu ponesimod comparativ cu placebo. Acest efect începe în mai puțin de o oră de la administrare și ajunge la nivelul maxim la 2-4 ore după doză, ritmul cardiac revenind la valorile anterioare administrării în cel mult 4-5 ore după doză în ziua 1, iar efectul se diminuează odată cu administrarea repetată, ceea ce indică toleranță.

Odată cu titrarea ascendentă treptată a ponesimod, scăderea RC este mai puțin pronunțată și nu s-a observat niciun bloc AV de gradul doi Mobitz tip II sau de grad mai mare.

Scăderea RC indusă de ponesimod poate fi remediată cu ajutorul atropinei.

Efectul asupra intervalului QT/QTc și asupra electrofiziologiei cardiace

Într-un studiu amănunțit privind dozele supraterapeutice de 40 mg și 100 mg (de 2 și, respectiv, 5 ori doza de întreținere recomandată) de ponesimod la starea de echilibru, tratamentul a condus la o prelungire ușoară a intervalului QT corectat individual (QTcI), limita superioară a intervalului de încredere (ÎI) bilateral de 90% fiind de 11,3 ms (40 mg) și 14,0 ms (100 mg). Nu a existat niciun semnal constant de creștere a incidenței deviațiilor extreme ale QTcI asociate cu tratamentul cu ponesimod, nici sub formă de valori absolute, nici sub formă de modificare față de momentul inițial. Pe baza relației concentrație-efect, nu este așteptat niciun efect clinic relevant asupra intervalului QT pentru doza terapeutică de 20 mg (vezi pct. 4.4).

Funcția pulmonară

La subiecții tratați cu ponesimod au fost observate scăderi dependente de doză ale volumului expirator timp de 1 secundă și au fost mai mari decât la subiecții care luau placebo (vezi pct. 4.8).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea ponesimod a fost evaluată în studiul de Fază 3 OPTIMUM, un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, pe grupuri paralele, de superioritate, controlat activ efectuat la pacienți cu SM recidivantă (SMR) tratați timp de 108 săptămâni. Studiul a inclus pacienți cu evoluție recidivantă a SM de la debut (SMRR sau SMPS cu recidive suprapuse) și un scor pe scala stării extinse a dizabilității (Expanded Disability Status Scale, EDSS) de 0 până la 5,5, care avuseseră cel puțin o recidivă în ultimul an sau două recidive în ultimii doi ani sau care avuseseră cel puțin cel puțin o leziune cu acumulare de gadolinu (Gd+) la IRM cerebral în ultimele 6 luni sau la momentul inițial.

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie ponesimod o dată pe zi, fie teriflunomidă 14 mg, începând cu o titrare a dozei timp de 14 zile (vezi pct. 4.2). Evaluările neurologice au fost efectuate la fiecare 12 săptămâni, precum și la momentul unei suspiciuni de recidivă. Examinările IRM cerebrale au fost efectuate la momentul inițial și în săptămânile 60 și 108.

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost rata anualizată a recidivelor (RAR) de la momentul inițial până la sfârșitul studiului (SS). Secvența ierarhică prespecificată de testare cu ipoteze de rezervă a inclus criteriul final principal de evaluare și următoarele criterii finale secundare de evaluare: numărul cumulat de leziuni active unice combinate [LAUC, definite ca leziuni T1 Gd+ plus leziuni T2 noi sau în curs de lărgire (fără a număra de două ori leziunile)] de la momentul inițial până în Săptămâna 108; intervalul de timp până la acumularea confirmată a dizabilității (ACD) la 12 săptămâni de la momentul inițial până la SS și intervalul de timp până la ACD la 24 săptămâni de la momentul inițial până la SS. ACD la 12 săptămâni a fost definită ca o creștere a EDSS de cel puțin 1,5 la subiecții cu scor EDSS 0 la momentul inițial sau o creștere a EDSS de cel puțin 1,0 la subiecții cu scor EDSS între 1,0 și 5,0 la momentul inițial sau o creștere a EDSS de cel puțin 0,5 la subiecții cu scor EDSS $\geq 5,5$ la momentul inițial, creștere confirmată după 12 săptămâni.

În studiul OPTIMUM, 1133 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie ponesimod (N=567), fie teriflunomidă 14 mg (N=566); 86,4% dintre pacienții tratați cu ponesimod și 87,5% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă 14 mg au finalizat studiul conform protocolului. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între grupurile de tratament. La momentul inițial, vârsta medie a pacienților a fost de 37 de ani (deviație standard 8,74), 97% erau caucazieni și 65% erau femei. Durata medie a bolii a fost 7,6 ani, numărul mediu al recidivelor din anul anterior a fost 1,3, iar scorul EDSS mediu a fost 2,6; 57% dintre pacienți nu fuseseră tratați anterior cu niciun tratament modificador de boală (TMB) pentru SM. La momentul inițial, 40% dintre pacienții tratați cu ponesimod au avut una sau mai multe leziuni T1 Gd+ la IRM cerebral (media 1,9).

Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3. Analiza grupurilor de pacienți cu niveluri diferite ale activității bolii la momentul inițial, inclusiv cu boală activă și foarte activă, a demonstrat că eficacitatea ponesimod asupra criteriilor finale principale și secundare de evaluare a fost constantă în rândul populației globale.

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea din studiul OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomidă 14 mg
Criteriu final clinic de evaluare	N = 567	N = 566
Criteriu final principal de evaluare		
Rata anualizată medie a recăderilor ^a	0,202	0,290
Scăderea ratei relative	30,5% (p = 0,0003)* (LÎ 95%: 15,2%, 43,0%)	
Pacienți cu cel puțin o recidivă confirmată	29,3%	39,4%
Criterii finale secundare de evaluare		
Acumulare confirmată a dizabilității (ACD) ^b	N = 567	N = 566
Pacienți ^b cu ACD la 12 săptămâni	10,8%	13,2%
Scăderea riscului relativ ^c	17% (p = 0,2939) (LÎ 95%: -18%, 42%)	
Pacienți ^b cu ACD la 24 de săptămâni	8,7%	10,5%
Scăderea riscului relativ ^c	16% (p = 0,3720) (LÎ 95%: -24%, 43%)	
Criterii finale de evaluare IRM		
Număr cumulat de leziuni active unice combinate (LAUC)	N = 539	N = 536
Număr mediu de LAUC pe an ^d	1,41	3,16
Scădere relativă	56% (p < 0,0001)* (LÎ 95%: 45,8%, 63,6%)	

Toate analizele de eficacitate au la bază setul complet de analiză (SCA), care include toți pacienții randomizați. "N" se referă la numărul de pacienți incluși în analiza fiecărui criteriu final de evaluare per grupă de tratament.

^a Definită ca recidive confirmate pe an până la sfârșitul studiului {modelul regresiei binomiale negative cu variabile de stratificare [EDSS ≤ 3,5 comparativ cu EDSS > 3,5; TMB cu 2 ani înainte de randomizare (Da/Nu)] și numărul de recidive din anul anterior intrării în studiu (< = 1, > = 2) drept covariabile}

^b Bazat pe intervalul de timp până la primul eveniment de ACD la 12 săptămâni/24 de săptămâni până la sfârșitul studiului (estimări Kaplan-Meier în Săptămâna 108)

^c Definită ca intervalul de timp până la ACD la 12 săptămâni/24 de săptămâni de la momentul inițial până la sfârșitul studiului (modelul Cox stratificat de riscuri proporționale, valoarea p pe baza testului stratificat log rank). Două metode de comparație indirectă planificate în prealabil au demonstrat un efect clinic relevant solid al ponesimod comparativ cu placebo asupra intervalului de timp până la prima ACD la 12 săptămâni, abordarea de tip comparație indirectă ajustată prin corelare (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) a arătat că ponesimod a redus ACD la 12 săptămâni cu 40% comparativ cu placebo [risc relativ: 0,60 (ÎI 95%: 0,34, 1,05)] iar meta-analiza bazată pe modele (Model-Based Meta-Analysis, MBMA) a arătat că ponesimod a redus riscul de ACD la 12 săptămâni cu 39% comparativ cu placebo [risc relativ: 0,61 (LÎ 95%: 0,47, -0,80)].

^d Definit ca leziuni noi T1 Gd+ plus leziuni T2 noi sau în curs de lărgire [fără a număra leziunile de două ori] pe an de la momentul inițial până la Săptămâna 108 [modelul regresiei binomiale negative cu factori de stratificare și leziuni T1 Gd+ (prezente/absente) la momentul inițial drept covariabile]

* Statistic semnificativ conform strategiei predefinite de testare a multiplicității, LÎ: limite de încredere

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ponvory la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul sclerozei multiple (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica ponesimod este similară la subiecții sănătoși și la subiecții cu scleroză multiplă. Profilul farmacocinetic al ponesimod a demonstrat un nivel „redus până la moderat” de variabilitate inter-subiect, aproximativ 6% - 33% și variabilitate „redusă” intra-subiect, aproximativ 12% - 20%.

Absorbție

Interval de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime a ponesimod este de 2-4 ore de la administrarea dozei. Biodisponibilitatea orală absolută a unei doze de 10 mg este de 83,8%.

Efectul alimentelor

Alimentele nu au un efect clinic relevant asupra farmacocineticii ponesimod, prin urmare ponesimod poate fi luat în timpul mesei sau între mese.

Distribuție

După administrarea intravenoasă la subiecții sănătoși, volumul distribuției ponesimod la starea de echilibru este de 160 l.

Ponesimod se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (> 99%) și este distribuit în principal (78,5%) în fracția plasmatică a sângelui integral. Studiile efectuate la animale arată că ponesimod traversează rapid bariera hematoencefalică.

Metabolizare

Cu toate că ponesimod nemodificat a fost principala componentă circulantă în plasmă, ponesimod este metabolizat extensiv înainte de excreție la om. De asemenea, în plasma umană au fost identificați doi metaboliți circulanți inactivi, M12 și M13. M13 reprezintă aproximativ 20%, iar M12 6% din totalul expunerii legate de medicament. Ambii metaboliți sunt inactivi la receptorii S1P în concentrațiile atinse cu dozele terapeutice de ponesimod.

Studiile *in vitro* în care au fost folosite preparate din ficat uman indică faptul că metabolizarea ponesimod se produce prin multe sisteme enzimactice distincte, inclusiv prin multiple enzime oxidante CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A și CYP4F12), UGT (în principal, UGT1A1 și UGT2B7) și non-CYP450, niciuna dintre aceste enzime neavând o contribuție majoră individuală.

Cercetările *in vitro* indică faptul că, în doza terapeutică de 20 mg administrată o dată pe zi, ponesimod și metabolitul său M13 nu prezintă un potențial clinic relevant de interacțiune între medicamente pentru enzimele CYP sau UGT sau pentru transportori.

Eliminare

După o singură administrare intravenoasă, clearance-ul total al ponesimod este 3,8 l/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea orală este de aproximativ 33 de ore.

După o singură administrare pe cale orală de ¹⁴C-ponesimod, între 57% și 80% din doză a fost recuperat în materiile fecale (16% sub formă de ponesimod nemodificat) și între 10% și 18% în urină (fără ponesimod nemodificat).

Liniaritate

După administrarea orală de ponesimod, C_{max} și ASC au crescut aproximativ proporțional cu doza în intervalul de doze studiat (1-75 mg). Nivelurile la starea de echilibru sunt de aproximativ 2,0 până la 2,6 mai mari decât cele asociate unei singure doze și sunt atinse după 4 zile de administrare a dozei de întreținere de ponesimod.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La subiecții adulți cu insuficiență renală moderată sau severă [clearance-ul estimat al creatininei (CrCl) determinat

cu ajutorul formulei Cockcroft-Gault între 30 și 59 ml/min. pentru forma moderată și < 30 ml/min. pentru forma severă], nu au existat modificări semnificative ale $C_{\max}$ și ASC ale ponesimod comparativ cu subiecții cu funcție renală normală ($CrCl > 90$ ml/min.). Nu a fost studiat efectul dializei asupra farmacocineticii ponesimod. Datorită legării în mare proporție a ponesimod de proteinele plasmatică (peste 99%), nu se așteaptă ca dializa să modifice concentrația totală și concentrația ponesimod nelegat și nu sunt anticipate ajustări de doze pe baza acestor aspecte.

Insuficiență hepatică

La subiecții adulți fără SM cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasificarea Child-Pugh clasa A și B și, respectiv, clasa C, N=8 pentru fiecare categorie) valoarea $ASC_{0-\infty}$ a ponesimod a fost de 1,3-, 2,0- și, respectiv, 3,1 ori crescute comparativ cu subiecții sănătoși. Pe baza evaluării farmacocinetice a populației dintr-un grup mai mare de subiecți (N=1245), inclusiv a 55 de subiecți fără SM cu insuficiență hepatică ușoară (clasificați pe baza criteriilor Institutului Național pentru Cancer – Grupul de lucru pentru organe disfuncționale (*National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group*)), a fost estimată o creștere a $ASC_{0-\infty}$ a ponesimod de 1,1 ori, comparativ cu subiecții cu funcționare hepatică normală.

Ponesimod este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, deoarece riscul de reacții adverse poate fi mai mare.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasificarea Child-Pugh clasa A) nu este necesară ajustarea dozei.

Vârsta

Rezultatele dintr-o analiză a farmacocineticii populaționale au indicat că vârsta (interval: 17-65 de ani) nu influențează semnificativ farmacocinetica ponesimod. Ponesimod nu a fost investigat la populația în vârstă (>65 de ani).

Sexul

Sexul nu are nicio influență clinic semnificativă asupra farmacocineticii ponesimod.

Rasă

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice clinic relevante între subiecții japonezi și cei caucazieni sau între cei de culoare și cei albi.

5.3 Date preclinice de siguranță

La nivelul plămânului, au fost observate histiocitoză pulmonară adaptativă tranzitorie și creștere în greutate a plămânilor la șoareci, șobolani și câini după 4 săptămâni de administrare a ponesimod, însă acestea nu mai erau prezente sau erau mai puțin pronunțate după 13-52 de săptămâni de administrare. În studiile privind toxicitatea efectuate la șobolan și câine, cu durată de 4 săptămâni au fost identificate niveluri de reacții adverse neobservate (NOAEL), asociate cu valori ale $C_{\max}$ și ASC_{0-24} similare sau inferioare expunerilor sistemice umane după administrarea dozei recomandate pentru om (DRO) de 20 mg/zi.

La câine, leziunile arteriale observate la nivelul inimii au fost secundare față de modificările hemodinamice. Câinele este cunoscut ca fiind deosebit de sensibil la modificările hemodinamice de la nivelul inimii, iar toxicitatea asociată poate fi specifică speciei și nu un factor predictiv de risc la om. Comparativ cu expunerile sistemice umane la DRO de 20 mg/zi, NOAEL la câine a fost de 4,3 și 6,2 ori mai mare decât acestea, pe baza valorilor ASC_{0-24} și, respectiv, $C_{\max}$.

Genotoxicitate și carcinogenicitate

Ponesimod nu a relevat potențial genotoxic la analizele *in vitro* și *in vivo*.

Studiile privind carcinogenicitatea orală a ponesimod au fost efectuate la șoareci și șobolani timp de până la 2 ani. La șobolani, nu au fost observate leziuni neoplazice până la cea mai mare doză testată,

corespunzând unei expuneri plasmatice a ponesimod (ASC), care este de 18,7 ori mai mare decât cea observată la om la DRO de 20 mg. La șoareci, ponesimod a crescut incidența totală combinată a hemangiosarcomului și a hemangiomului la toți bărbații tratați și femeile cu doză mare. Cea mai mică doză testată la femei este nivelul efectului neobservat (NOEL) pentru carcinogeneză, iar AUC₀₋₂₄ este de 2,4 ori mai mare decât expunerile sistemice la om la DRO de 20 mg.

Toxicitatea asupra fertilității și funcției de reproducere

Ponesimod nu are niciun efect asupra fertilității la masculii și femelele șobolan la expuneri plasmatice (ASC) care sunt de aproximativ 18 și 31 de ori (pentru masculi și, respectiv, femele) mai mari decât la om la DRO de 20 mg/zi.

Atunci când ponesimod a fost administrat oral la femelele gestante de șobolan în timpul perioadei de organogeneză, supraviețuirea embriofetală, creșterea și dezvoltarea morfologică au fost compromise sever. De asemenea, au fost observate efecte teratogene cu anomalii scheletice și viscerale majore. Atunci când ponesimod a fost administrat oral la femelele gestante de iepure în timpul perioadei de organogeneză, au fost observate o ușoară creștere a pierderilor post-implant și a rezultatelor fetale (viscerale și scheletice). Expunerea plasmatică (ASC) la șoareci și iepuri la NOAEL (1 mg/kg/zi la ambele specii) este mai mică decât la oameni la DRO de 20 mg/zi.

Atunci când ponesimod a fost administrat oral la femelele de șobolan în timpul sarcinii și al alăptării, au fost observate un nivel scăzut de supraviețuire a puilor și creșterea în greutate, precum și întârzierea maturizării sexuale la pui la cea mai mare doză testată. Fertilitatea femelelor F1 a fost redusă. Valoarea ASC₀₋₂₄ la NOAEL de 10 mg/kg/zi este de 1,2 până la 1,5 ori mai mare decât la om la DRO de 20 mg/zi. Ponesimod a fost prezent în plasma puilor F1, ceea ce indică expunerea din laptele de la femela care alăptează.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză de sodiu
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Povidonă K30
Siliciu coloidal anhidru
Lauril-sulfatul de sodiu

Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910
Lactoză monohidrat
Macrogol 3350
Dioxid de titan
Triacetin

Ponvory 3 mg comprimate filmate

Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)

Ponvory 4 mg comprimate filmate

Oxid roșu de fier (E172)
Oxid negru de fier (E172)

Ponvory 5 mg comprimate filmate

Oxid negru de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Ponvory 7 mg comprimate filmate

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Ponvory 8 mg comprimate filmate

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Ponvory 9 mg comprimate filmate

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Ponvory 10 mg comprimate filmate

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Ponvory 20 mg comprimate filmate

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blisterul din alu/alu cu desicant constă într-o folie de aluminiu laminată la rece cu desicant integrat și o folie pentru închidere perforabilă.

Pachet pentru inițierea tratamentului

Fiecare ambalaj cu blistere cu 14 comprimate filmate pentru o schemă de tratament de 2 săptămâni conține:

2 comprimate filmate de 2 mg

2 comprimate filmate de 3 mg

2 comprimate filmate de 4 mg

1 comprimat filmat de 5 mg

1 comprimat filmat de 6 mg

1 comprimat filmat de 7 mg

1 comprimat filmat de 8 mg

1 comprimat filmat de 9 mg

3 comprimate filmate de 10 mg

Ponvory 20 mg comprimate filmate (pachet pentru întreținere)

Cutie cu 28 de comprimate filmate sau ambalaj multiplu care conține 84 (3 cutii a câte 28) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 mai 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(RESPONSABIL)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE
PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(RESPONSABILI) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Franța

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea pe piață a Ponvory în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească, de comun acord cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul programului educativ, inclusiv suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care Ponvory este pus pe piață, se va pune la dispoziția tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care intenționează să prescrie Ponvory, un pachet informativ pentru profesioniștii din domeniul sănătății, care conține următoarele:

- Informații despre unde se poate găsi cel mai nou Rezumat al caracteristicilor produsului (RCP);
- Lista de verificare a profesionistului din domeniul sănătății;
- Ghidul pacientului/îngrijitorului;
- Cardul de alertare pentru pacientă specific în caz de sarcină.

Lista de verificare a profesionistului din domeniul sănătății

Lista de verificare pentru consiliere pentru profesioniștii din domeniul sănătății va conține următoarele mesaje cheie:

- Creșterea treptată a dozei la inițierea tratamentului:
 - Se începe tratamentul în Ziua 1 cu un comprimat de 2 mg administrat pe cale orală o dată pe zi și se crește doza progresiv pe baza schemei de titrare de 14 zile descrise în următorul tabel:

Ziua de titrare	Doza zilnică
Zilele 1 și 2	2 mg
Zilele 3 și 4	3 mg
Zilele 5 și 6	4 mg
Ziua 7	5 mg
Ziua 8	6 mg
Ziua 9	7 mg
Ziua 10	8 mg
Ziua 11	9 mg
Zilele 12, 13 și 14	10 mg

După finalizarea titrării dozei, doza de întreținere recomandată de Ponvory este un comprimat de 20 mg luat pe cale orală o dată pe zi.

- Reinițierea terapiei cu Ponvory după întreruperea tratamentului în timpul titrării dozei sau a perioadei de întreținere:
 - Dacă sunt omise mai puțin de 4 doze consecutive, reluați tratamentul cu prima doză omisă.
 - Dacă sunt omise 4 sau mai multe doze consecutive, reinițiați tratamentul cu ziua 1 (2 mg) din schema de titrare (pachet nou pentru inițierea tratamentului).

Aceeași monitorizare a primei doze ca și pentru inițierea tratamentului este recomandată atunci când sunt omise 4 sau mai multe doze consecutive de Ponvory pe durata titrării sau a perioadelor de întreținere.

- Cerințe obligatorii înainte de inițierea tratamentului:

Înainte de prima doză de Ponvory

- Trebuie efectuată o electrocardiogramă (EKG) pentru a stabili dacă este necesară monitorizarea primei doze. La pacienții cu anumite afecțiuni preexistente, se recomandă monitorizarea primei dozei (vezi mai jos).

- Verificarea rezultatelor unei hemograme complete (CBC) cu diferențial (inclusiv numărul limfocitelor) efectuate cu mai puțin de 6 luni înainte de inițierea tratamentului sau după întreruperea terapiei anterioare.
- Efectuarea unui test al funcției hepatice (transaminaze, bilirubină) cu mai puțin de 6 luni înainte de inițierea tratamentului.
- Obținerea unei evaluări a fundului de ochi, inclusiv a maculei, înainte de inițierea tratamentului. Terapia cu Ponvory nu trebuie inițiată la pacienții cu edem macular până la rezolvare.
- Un rezultat negativ la un test de sarcină trebuie să fie disponibil înainte de inițierea tratamentului la femeile cu potențial fertil.
- Efectuarea unui test de detectare a anticorpilor la virusul varicelo-zosterian (VZV) la pacienții fără antecedente de varicelă confirmate de un profesionist în domeniul sănătății sau fără o documentare a unei scheme complete de vaccinare împotriva VZV. Dacă rezultatul este negativ, se recomandă vaccinarea cu cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Ponvory pentru ca vaccinul să producă efectul complet.
- Inițierea tratamentului la pacienții cu infecție activă severă trebuie amânată până la rezolvarea infecției.
- Verificarea medicațiilor curente sau anterioare. Dacă pacienții iau terapii antineoplazice, imunosupresoare sau imunomodulatoare sau dacă există antecedente de utilizare a acestora, trebuie luate în considerare efecte suplimentare posibile asupra sistemului imunitar înainte de inițierea tratamentului.
- Trebuie stabilit dacă pacienții iau medicamente care reduc ritmul cardiac (RC) sau conducția atrioventriculară (AV).

Monitorizarea după prima doză

- Recomandată pentru pacienții cu bradicardie sinusală [RC < 55 de bătăi pe minut (bpm)], bloc AV de gradul unu sau doi [Mobitz tip II] sau antecedente de infarct miocardic sau insuficiență cardiacă cu mai mult de 6 luni înainte de inițierea tratamentului și care sunt în stare stabilă.
- Monitorizați pacienții timp de 4 ore după administrarea primei doze pentru depistarea semnelor și a simptomelor de bradicardie, cel puțin măsurând pulsul și tensiunea arterială în fiecare oră.
- După cele 4 ore de observație, trebuie efectuat un EKG la acești pacienți.
- Prolungați monitorizarea până la rezolvarea problemelor depistate dacă:
 - RC la 4 ore după administrarea dozei este < 45 bpm,
 - RC la 4 ore după administrarea dozei este la cea mai mică valoare post-doză sau
 - Examenul EKG efectuat la 4 ore după administrarea dozei indică un nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mult
- Dacă este necesar tratament farmacologic, continuați monitorizarea peste noapte și repetați monitorizarea timp de 4 ore după cea de-a doua doză.
- Înainte de inițierea tratamentului cu Ponvory la următoarele categorii de pacienți trebuie consultat un cardiolog pentru a stabili raportul general beneficii-riscuri și strategia corespunzătoare de monitorizare:
 - Pacienții cu prelungire semnificativă a intervalului QT (QTc mai mare de > 500 msec) sau care sunt deja tratați cu medicamente pentru prelungirea intervalului QT cu proprietăți aritmogene (risc de torsada vârfurilor).
 - Pacienții cu flutter/fibrilație atrială sau aritmii tratate cu medicamente antiaritmice din Clasa Ia (de exemplu, chinidină, procainamidă) sau din Clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol).
 - Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu boală cardiacă ischemică instabilă, insuficiență cardiacă decompensată apărută cu mai mult de 6 luni înainte de inițierea tratamentului, antecedente de stop cardiac, boli cerebrovasculare (AIT, accident vascular cerebral produs cu mai mult de 6 luni înainte de inițierea tratamentului) și hipertensiune

- arterială necontrolată, deoarece bradicardia semnificativă poate fi slab tolerată la acești pacienți.
- Pacienții cu antecedente de bloc AV de gradul doi Mobitz tip II sau bloc AV de grad mai mare, sindromul sinusului bolnav sau bloc cardiac sinoatrial.
 - Pacienții cu antecedente de sincopă recurentă sau bradicardie simptomatică
 - La pacienții care primesc terapie concomitentă cu medicamente care scad ritmul cardiacă [de exemplu, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice (diltiazem și verapamil) și alte medicamente care pot scădea RC, cum ar fi digoxina], luați în considerare potențiala necesitate de a trece la medicamente care nu scad RC. Utilizarea concomitentă a acestor medicamente în timpul inițierii tratamentului cu Ponvory poate fi asociată cu bradicardie severă și bloc cardiac.
 - Ponvory este contraindicat la următorii pacienți:
 - Pacienții care au hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
 - Pacienți în stare imunodeficientă.
 - Pacienții care, în ultimele 6 luni, au avut infarct miocardic, angină instabilă, atac cerebral, atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată care necesită spitalizare sau insuficiență cardiacă Clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).
 - Pacienții care au bloc atrioventricular (AV) de gradul doi Mobitz tip II, bloc AV de gradul trei sau sindromul sinusului bolnav, cu excepția cazului în care pacientul are un pacemaker funcțional.
 - Pacienți cu infecții active severe și pacienți cu infecții cronice active
 - Pacienți cu malignități active.
 - Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasificarea Child-Pugh clasa B și, respectiv, clasa C).
 - Femeile gravide și cele cu potențial fertil care nu folosesc metode eficiente de contracepție.
 - Ponvory reduce numărul de limfocite din sângele periferic. Rezultatele unei hemograme complete (HBC) cu diferențial (inclusiv numărul limfocitelor) efectuate cu mai puțin de 6 luni înainte de inițierea tratamentului sau după întreruperea terapiei anterioare trebuie verificate la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului. De asemenea, se recomandă periodic evaluări ale HBC pe durata tratamentului. Un număr absolut al limfocitelor $< 0,2 \times 10^9/l$, dacă este confirmat, trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu Ponvory până când nivelul ajunge $> 0,8 \times 10^9/l$ atunci când reinițierea tratamentului cu Ponvory poate fi luată în considerare.
 - Ponvory are un efect imunosupresor care predispune pacienții la infecții, inclusiv infecții oportuniste, care pot fi fatale și pot crește riscul de a dezvolta afecțiuni maligne, mai ales la nivelul pielii. Monitorizați îndeaproape pacienții pe durata tratamentului, mai ales pe cei cu afecțiuni concomitente sau factori cunoscuți, precum terapia anterioară cu imunosupresoare. Întreruperea tratamentului la pacienții expuși unui risc crescut de infecții sau afecțiuni maligne trebuie luată în considerare de la caz la caz.
 - Întârziați inițierea tratamentului cu Ponvory la pacienții cu infecții active severe până la rezolvare. Trebuie luată în considerare suspendarea tratamentului în timpul unei infecții grave. De asemenea pentru pacienții cu antecedente de utilizare anterioară, tratamentele anti-neoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare trebuie administrate concomitent cu precauție din cauza riscului de efecte suplimentare asupra sistemului imunitar. Din același motiv, decizia de administrare a unui tratament concomitent prelungit cu corticosteroizi trebuie luată după o evaluare atentă iar timpul de înjumătățire și modul de acțiune al medicamentelor cu efecte imune prelungite trebuie luate în considerare în cazul schimbării medicației.
 - Se recomandă vigilență în legătură cu afecțiunile maligne ale pielii. Pacienții trebuie avertizați cu privire la expunerea la lumina solară sau UV fără protecție. Pacienții nu trebuie tratați concomitent cu fototerapie cu radiații ultraviolete (UVB) sau cu

fotochimioterapie cu psoralen și ultraviolete A (PUVA). Pacienții cu tulburări cutanate preexistente și pacienții cu leziuni cutanate noi sau în curs de modificare trebuie trimiși la un dermatolog pentru a stabili strategia adecvată de monitorizare.

- Pacienții trebuie instruiți să raporteze semnele și simptomele de infecție medicului care le-a prescris medicamentul imediat și timp de până la 1 săptămână după ultima doză de Ponvory. Medicii ar trebui, de asemenea, să fie atenți la semne și simptome ale infecției.
 - Dacă se suspectează meningita criptococică (MC), tratamentul cu Ponvory trebuie suspendat până la excluderea infecției criptococice. Dacă este stabilit diagnosticul de MC, trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Au fost raportate cazuri de MC letală și de infecții criptococice diseminate la pacienți tratați cu alte modulatori ale receptorului sfingozinei 1-fosfat (S1P).

- Medicii trebuie să fie atenți la semnele și simptomele clinice sau la rezultatele examenelor de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) care pot sugera leucoencefalopatie multifocală (LMP), o infecție virală oportunistă a creierului cauzată de virusul Polyoma John Cunningham. Dacă se suspectează LMP, tratamentul cu Ponvory trebuie suspendat până la excluderea LMP. Dacă se confirmă LMP, tratamentul cu Ponvory trebuie întrerupt.

Au fost raportate cazuri de LMP la pacienți tratați cu un alt modulator al receptorului sfingozinei 1-fosfat și alte terapii pentru scleroză multiplă (SM).

- Utilizarea vaccinurilor cu virus viu atenuat poate reprezenta un risc de infecție și, prin urmare, trebuie evitate în timpul tratamentului cu Ponvory și timp de până la 1 săptămână după întreruperea tratamentului. Dacă este necesară imunizarea cu vaccin cu virus viu atenuat, tratamentul cu Ponvory trebuie oprit cu o săptămână înainte de o vaccinare planificată și până la 4 săptămâni după aceasta.
- O evaluare oftalmologică a fundului de ochi, inclusiv a maculei, este recomandată pentru toți pacienții:
 - Înainte de inițierea tratamentului cu Ponvory.
 - Oricând, în cazul în care un pacient raportează orice modificare a vederii sub tratament cu Ponvory. Terapia cu ponesimod nu trebuie inițiată la pacienții cu edem macular până la rezolvarea acestuia. Pacienții care prezintă simptome vizuale de edem macular trebuie evaluați; dacă edemul macular este confirmat, tratamentul cu Ponvory trebuie întrerupt. După rezolvarea edemului macular, potențialele beneficii și riscuri ale Ponvory trebuie luate în considerare înainte de reinițierea tratamentului.
 - La pacienții cu antecedente de uveită sau diabet zaharat trebuie efectuate examinări periodice ale fundului de ochi, inclusiv ale maculei, înainte de inițierea tratamentului cu Ponvory, și evaluări pentru monitorizare ulterioară pe durata tratamentului.
- Ponvory este contraindicat pe durata sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.
 - Un rezultat negativ la un test de sarcină trebuie să fie disponibil înainte de inițierea tratamentului la femeile cu potențial fertil; testele de sarcină trebuie repetate pe durata tratamentului la intervale adecvate.
 - Femeile cu potențial fertil trebuie consiliate cu privire la potențialul existenței unui risc serios pentru făt în timpul tratamentului cu Ponvory, cu ajutorul cardului de alertare pentru pacientă în caz de sarcină.
 - Înainte de inițiere și în timpul tratamentului cu Ponvory, femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul tratamentului cu Ponvory și timp de 1 săptămână după întreruperea tratamentului.
 - Tratamentul cu Ponvory trebuie întrerupt cu cel puțin 1 săptămână înainte de o tentativă de concepție.

- Activitatea bolii poate reveni când tratamentul cu Ponvory este întrerupt din cauza sarcinii sau a tentativei de concepție.
- Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Ponvory, acesta trebuie întrerupt imediat. Trebuie oferite recomandări medicale cu privire la riscul efectelor nocive asupra fătului asociate cu tratamentul cu Ponvory și trebuie efectuate examinări ulterioare.
- Ponvory nu trebuie utilizat în timpul alăptării.
- Medicii trebuie încurajați să înscrie pacientele însărcinate în Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM – Monitorizare sporită a rezultatelor sarcinilor) Ponvory sau femeile însărcinate se pot înscrie singure.
- Pot apărea creșteri ale nivelului transaminazelor și bilirubinei. Înainte de inițierea tratamentului, trebuie obținute rezultatele unui test al funcției hepatice efectuat în ultimele 6 luni. Pacienții care dezvoltă simptome ce indică o disfuncție hepatică în timpul tratamentului cu Ponvory trebuie monitorizați pentru depistarea hepatotoxicității, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă se confirmă o afectare semnificativă a ficatului [de exemplu, alanin aminotransferaza (ALT) depășește de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), iar bilirubina totală depășește de 2 ori LSN].
- Ponvory poate cauza o scădere a funcției pulmonare. Evaluarea prin spirometrie a funcției respiratorii trebuie efectuată în timpul tratamentului cu Ponvory dacă este clinic indicat.
- Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului cu Ponvory.
- La pacienții tratați cu Ponvory au fost raportate convulsii. Medicii trebuie să fie atenți la convulsii, mai ales la pacienții cu antecedente de convulsii sau antecedente în familie de epilepsie.
- Au fost raportate cazuri rare de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) la pacienții cărora li s-a administrat un modulator al receptorului S1P. Dacă un pacient tratat cu Ponvory dezvoltă semne sau simptome neurologice sau psihice neașteptate, semne sau simptome care sugerează presiune intracraniană crescută sau deteriorare neurologică accelerată, trebuie programată imediată o examinare fizică și neurologică completă și trebuie luată în considerare efectuarea unui examen IRM. Simptomele SEPR sunt de obicei reversibile, dar pot evolua către accident vascular cerebral ischemic sau hemoragie cerebrală. Întârzierea diagnosticului și a tratamentului poate conduce la sechele neurologice permanente. În cazul unei suspiciuni de SEPR, tratamentul cu Ponvory trebuie întrerupt.

Ghidul pacientului/îngrijitorului

Ghidul pacientului/îngrijitorului va conține următoarele mesaje cheie:

- Ce este Ponvory și cum funcționează
- Ce este scleroza multiplă.
- Pacienții trebuie să citească cu atenție prospectul înainte de inițierea tratamentului și trebuie să îl păstreze în caz că trebuie să îl consulte din nou în timpul tratamentului.
- Pacienții trebuie să aibă un EKG efectuat înainte de a li se administra prima doză de Ponvory pentru a stabili dacă este necesară monitorizarea după prima doză. De asemenea, trebuie efectuat un EKG înainte de reluarea tratamentului atunci când se omit 4 sau mai multe doze consecutive.
- Pentru inițierea tratamentului cu Ponvory, pacienții trebuie să utilizeze un pachet pentru inițierea tratamentului și trebuie să urmeze schema de titrare de 14 zile.
- Pacienții trebuie să raporteze imediat medicului care le-a prescris medicamentul orice semne și simptome care indică un ritm cardiac lent (de exemplu, amețeli, vertij, greață și palpitații) după prima doză de Ponvory.
- Pacienții trebuie să îl contacteze pe medicul care le-a prescris medicamentul în cazul întreruperii tratamentului (adică dacă sunt omise 4 sau mai multe doze consecutive). Pacienții nu trebuie să

reinițieze tratamentul cu Ponvory fără recomandarea medicului care le-a prescris medicamentul, deoarece este posibil să fie nevoie reinițierii tratamentului cu un nou pachet pentru inițierea tratamentului.

- Pacienților trebuie să li se efectueze teste sanguine (în decurs de 6 luni sau după întreruperea tratamentului anterior) înainte de a primi prima doză de Ponvory.
 - Pacienții care nu au fost infectați cu VVZ (varicelă) sau care nu au fost vaccinați împotriva VVZ trebuie testați și dacă este necesar se recomandă vaccinarea cu cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Ponvory.
 - Pacienții trebuie să raporteze imediat orice semne și simptome de infecție medicului care le-a prescris medicamentul în timpul tratamentului cu Ponvory și timp de până la 1 săptămână după ultima doză de Ponvory.
 - Vederea pacientului trebuie verificată înainte de inițierea tratamentului; pacienții trebuie să raporteze imediat orice semne și simptome de afectare a vederii medicului care le-a prescris medicamentul în timpul tratamentului cu Ponvory și timp de până la 1 săptămână după încetarea tratamentului.
 - Ponvory nu trebuie utilizat la femeile gravide sau la cele cu potențial fertil care nu folosesc metode eficiente de contracepție. Femeile cu potențial fertil trebuie:
 - Să fie informate de medicul care le prescrie medicamentul cu privire la riscul efectelor nocive asupra fătului asociate cu tratamentul cu Ponvory atât înainte de inițierea tratamentului cât și ulterior cu regularitate.
 - Să aibă cu test de sarcină cu rezultat negativ înainte de începerea tratamentului cu Ponvory.
 - Să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul tratamentului cu Ponvory și timp de cel puțin 1 săptămână după încetarea tratamentului. Paciente sunt sfătuite să discute cu medicul lor despre metodele fiabile de contracepție.
 - Să fie informate de medicul care le prescrie medicamentul că activitatea bolii poate reveni când tratamentul cu Ponvory este oprit din cauza sarcinii sau a tentativei de concepție.
 - Să raporteze imediat medicului care le prescrie medicamentul orice sarcină (planificată sau nu) survenită în timpul tratamentului cu Ponvory și timp de până la 1 săptămână de la încetarea tratamentului.
 - Să oprească imediat tratamentul cu Ponvory dacă rămân însărcinate în timpul tratamentului.
 - Să nu utilizeze Ponvory în timpul alăptării.
- Să consulte cardul de alertă pentru pacientă în caz de sarcină pentru mai multe informații și îndrumări legate de contracepție, sarcină și alăptare.
- Trebuie efectuate teste ale funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului; pacienții trebuie să raporteze imediat medicului care le-a prescris medicamentul orice semne sau simptome care indică disfuncție hepatică (de exemplu, greață, vărsături, durere de stomac, oboseală, pierderea apetitului, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, urină închisă la culoare).
 - Pacienții trebuie să raporteze imediat medicului care le-a prescris medicamentul orice semne sau simptome de probleme respiratorii noi sau în curs de agravare (de exemplu, dispnee).
 - Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului cu Ponvory.
 - La pacienții tratați cu Ponvory au fost raportate cancere cutanate. Pacienții trebuie să-și limiteze expunerea la lumina soarelui și la lumina UV, de exemplu purtând îmbrăcăminte de protecție și aplicând cremă de protecție solară cu un factor ridicat de protecție în mod regulat. Pacienții trebuie să raporteze imediat medicului care le-a prescris medicamentul dacă dezvoltă orice noduli pe piele (de exemplu, noduli cu aspect lucios, perlat), pete sau răni deschise care nu se vindecă în câteva săptămâni. Simptomele de cancer de piele pot include creșteri sau modificări anormale ale țesutului cutanat (de exemplu, alunițe neobișnuite), cu modificarea în timp a culorii, a formei sau a dimensiunii.
 - Pacienții trebuie să informeze medicul care le-a prescris medicamentul dacă au antecedente personale sau familiale de epilepsie.
 - Pacienții trebuie să raporteze imediat medicului care le-a prescris medicamentul orice semne sau simptome care indică SEPR (adică durere de cap severă bruscă, confuzie bruscă, pierdere bruscă a vederii sau alte modificări de vedere, convulsii).

Cardul de alertare pentru pacientă specific în caz de sarcină

Cardul de alertare pentru pacientă specific în caz de sarcină destinat femeilor cu potențial fertil va conține următoarele mesaje cheie:

- Ponvory este contraindicat pe durata sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.
- Medicii care prescriu medicamentul vor oferi consiliere înainte de inițierea tratamentului și ulterior periodic cu privire la efectele nocive ale Ponvory asupra fătului și la acțiunile necesare pentru reducerea acestui risc.
- Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul tratamentului cu Ponvory și timp de 1 săptămână după încetarea tratamentului. Pacientele sunt sfătuite să discute cu medicul lor despre metodele fiabile de contracepție.
- Trebuie efectuat un test de sarcină, iar rezultatul negativ trebuie verificat de medicul care prescrie medicamentul înainte de începerea tratamentului cu Ponvory. Testele de sarcină trebuie repetate la intervale corespunzătoare pe durata tratamentului.
- Dacă o femeie rămâne gravidă, suspectează că este gravidă sau decide să rămână gravidă, tratamentul cu Ponvory trebuie oprit imediat și trebuie solicitat sfatul medicului cu privire la riscul de apariție a efectelor dăunătoare pentru făt. Trebuie efectuate examinări de urmărire. Pacientele trebuie să raporteze imediat medicului prescriptor orice sarcină (intenționată sau neintenționată) care apare în timpul tratamentului cu Ponvory sau până la o săptămână după terminarea tratamentului cu Ponvory.
- Tratamentul cu Ponvory trebuie oprit cu cel puțin 1 săptămână înainte de o tentativă de concepție.
- Activitatea bolii poate reveni când tratamentul cu Ponvory este oprit din cauza sarcinii sau a tentativei de concepție.
- Femeile expuse la Ponvory în timpul sarcinii sunt încurajate să se înscrie în Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM – Monitorizare sporită a rezultatelor sarcinilor) care monitorizează rezultatele sarcinilor.
- Ponvory nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PACHET PENTRU ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ponvory 2 mg comprimate filmate
Ponvory 3 mg comprimate filmate
Ponvory 4 mg comprimate filmate
Ponvory 5 mg comprimate filmate
Ponvory 6 mg comprimate filmate
Ponvory 7 mg comprimate filmate
Ponvory 8 mg comprimate filmate
Ponvory 9 mg comprimate filmate
Ponvory 10 mg comprimate filmate
ponesimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat de 2 mg conține ponesimod 2 mg

Fiecare comprimat filmat de 3 mg conține ponesimod 3 mg

Fiecare comprimat filmat de 4 mg conține ponesimod 4 mg

Fiecare comprimat filmat de 5 mg conține ponesimod 5 mg

Fiecare comprimat filmat de 6 mg conține ponesimod 6 mg

Fiecare comprimat filmat de 7 mg conține ponesimod 7 mg

Fiecare comprimat filmat de 8 mg conține ponesimod 8 mg

Fiecare comprimat filmat de 9 mg conține ponesimod 9 mg sau

Fiecare comprimat filmat de 10 mg conține ponesimod 10 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Pachet pentru inițierea tratamentului

14 comprimate filmate

Fiecare pachet cu 14 comprimate filmate pentru o schemă de tratament de 2 săptămâni conține:

2 comprimate filmate de Ponvory 2 mg

2 comprimate filmate de Ponvory 3 mg

2 comprimate filmate de Ponvory 4 mg
1 comprimat filmat de Ponvory 5 mg
1 comprimat filmat de Ponvory 6 mg
1 comprimat filmat de Ponvory 7 mg
1 comprimat filmat de Ponvory 8 mg
1 comprimat filmat de Ponvory 9 mg
3 comprimate filmate de Ponvory 10 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1550/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PACHET PENTRU ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI DE TIP PORTOFEL EXTERIOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ponvory 2 mg comprimate filmate
Ponvory 3 mg comprimate filmate
Ponvory 4 mg comprimate filmate
Ponvory 5 mg comprimate filmate
Ponvory 6 mg comprimate filmate
Ponvory 7 mg comprimate filmate
Ponvory 8 mg comprimate filmate
Ponvory 9 mg comprimate filmate
Ponvory 10 mg comprimate filmate
ponesimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Pachet pentru inițierea tratamentului

Fiecare pachet cu 14 comprimate filmate pentru o schemă de tratament de 2 săptămâni conține:

2 comprimate filmate de Ponvory 2 mg
2 comprimate filmate de Ponvory 3 mg
2 comprimate filmate de Ponvory 4 mg
1 comprimat filmat de Ponvory 5 mg
1 comprimat filmat de Ponvory 6 mg
1 comprimat filmat de Ponvory 7 mg
1 comprimat filmat de Ponvory 8 mg
1 comprimat filmat de Ponvory 9 mg
3 comprimate filmate de Ponvory 10 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

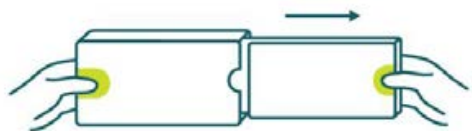
Pentru administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

(1) Apăsați și țineți apăsat



(2) Scoateți



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1550/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

PACHET INTERIOR PENTRU ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI DE TIP PORTOFEL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ponvory 2 mg comprimate filmate
Ponvory 3 mg comprimate filmate
Ponvory 4 mg comprimate filmate
Ponvory 5 mg comprimate filmate
Ponvory 6 mg comprimate filmate
Ponvory 7 mg comprimate filmate
Ponvory 8 mg comprimate filmate
Ponvory 9 mg comprimate filmate
Ponvory 10 mg comprimate filmate
ponesimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A se lua 1 comprimat zilnic

Depliați pentru a deschide.



Pliati pentru a închide



Data începerii

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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

PACHET PENTRU ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI CU BLISTERE (3 blistere sigilate în portofel interior)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ponvory 2 mg comprimate filmate
Ponvory 3 mg comprimate filmate
Ponvory 4 mg comprimate filmate
Ponvory 5 mg comprimate filmate
Ponvory 6 mg comprimate filmate
Ponvory 7 mg comprimate filmate
Ponvory 8 mg comprimate filmate
Ponvory 9 mg comprimate filmate
Ponvory 10 mg comprimate filmate
ponesimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 20 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ponvory 20 mg comprimate filmate
ponesimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1550/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PORTOFEL EXTERIOR 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ponvory 20 mg comprimate filmate
ponesimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

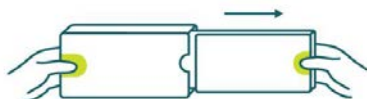
Pentru administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

(1) Apăsați și țineți apăsat



(2) Scoateți



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1550/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

PORTOFEL INTERIOR 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ponvory 20 mg comprimate filmate
ponesimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A se lua 1 comprimat zilnic

Depliați pentru a deschide.



Pliati pentru a închide



Data începerii

SĂPTĂMÂNA 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SĂPTĂMÂNA 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SĂPTĂMÂNA 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SĂPTĂMÂNA 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

BLISTER 20 mg (2 blistere sigilate în portofel interior)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ponvory 20 mg comprimate filmate
ponesimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ MULTIPLU - CUTIE 20 mg (CU BLUE BOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ponvory 20 mg comprimate filmate
ponesimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 84 (3 cutii a câte 28) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1550/003_____84 comprimate (3 cutii a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

AMBALAJ MULTIPLU - PORTOFEL EXTERIOR 20 mg (FĂRĂ BLUE BOX)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ponvory 20 mg comprimate filmate
ponesimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ponesimod 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 de comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

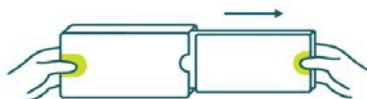
Pentru administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

(1) Apăsați și țineți apăsat



(2) Scoateți



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1550/003 84 comprimate (3 cutii a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

AMBALAJ MULTIPLU - PORTOFEL INTERIOR 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ponvory 20 mg comprimate filmate
ponesimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A se lua 1 comprimat zilnic

Depliați pentru a deschide.



Pliati pentru a închide



Data începerii

SĂPTĂMÂNA 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SĂPTĂMÂNA 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SĂPTĂMÂNA 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SĂPTĂMÂNA 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

AMBALAJ MULTIPLU - BLISTER 20 mg (2 blistere sigilate în portofel interior)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ponvory 20 mg comprimate filmate
ponesimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Ponvory 2 mg comprimate filmate
Ponvory 3 mg comprimate filmate
Ponvory 4 mg comprimate filmate
Ponvory 5 mg comprimate filmate
Ponvory 6 mg comprimate filmate
Ponvory 7 mg comprimate filmate
Ponvory 8 mg comprimate filmate
Ponvory 9 mg comprimate filmate
Ponvory 10 mg comprimate filmate
Ponvory 20 mg comprimate filmate
ponesimod

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ponvory și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ponvory
3. Cum să luați Ponvory
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ponvory
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ponvory și pentru ce se utilizează

Ce este Ponvory

Ponvory conține substanța activă numită ponesimod. Ponesimod aparține unei clase de medicamente denumite modulatori ale receptorului sfingozinei 1-fosfat (S1P).

Pentru ce se utilizează Ponvory

Ponvory este utilizat în tratamentul pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR) cu boală activă. Boala activă în SMR apare atunci când există recidive sau când rezultatele RMN (imagistică prin rezonanță magnetică) indică semne de inflamație.

Ce este scleroza multiplă?

Scleroza multiplă (SM) afectează nervii din creier și măduva spinării (sistemul nervos central).

În SM, sistemul imunitar (unul dintre sistemele de apărare ale organismului) nu funcționează corespunzător. Sistemul imunitar atacă un strat de protecție al celulelor nervoase numit teacă de mielină, lucru care cauzează inflamație. Această afectare a tecii de mielină (proces denumit demielinizare) face ca nervii să nu mai funcționeze corect.

Simptomele de MS depind de partea din creier și din măduva osoasă care este afectată. Acestea includ probleme de mers și de echilibru, slăbiciune, amorțeală, vedere dublă și înțepoșată, coordonare slabă și probleme cu vezica urinară.

Simptomele de recădere pot dispărea complet odată cu încheierea etapei de recădere, dar unele probleme pot persista.

Cum acționează Ponvory

Ponvory reduce numărul de limfocite, care sunt globule albe implicate în sistemul imunitar, în circulație. Acest lucru este realizat prin menținerea lor în organele limfoide (ganglionii limfatici). Aceasta înseamnă că există mai puține limfocite disponibile care să atace teaca de mielină din jurul nervilor din creier și măduva osoasă.

Reducerea distrugerii nervilor la pacienții cu SM reduce numărul de atacuri (recăderi) și încetinește mult agravarea bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ponvory

Nu luați Ponvory dacă

- sunteți alergic la ponesimod sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- medicul dumneavoastră v-a spus că aveți un sistem imunitar slăbit sever
- ați avut un infarct miocardic, o durere în piept numită angină instabilă, accident vascular cerebral sau mini-accident vascular cerebral (accident vascular ischemic tranzitoriu AIT) sau anumite tipuri de insuficiență cardiacă în ultimele 6 luni.
- aveți anumite tipuri de blocare a inimii (detectare anormală a inimii la o examinare EKG (electrocardiogramă), de obicei cu bătaii mai lente ale inimii) sau bătaii ale inimii neregulate sau anormale (aritmie), cu excepția cazului în care aveți un pacemaker.
- aveți o infecție severă activă sau o infecție cronică activă
- aveți cancer activ
- aveți probleme moderate sau severe cu ficatul
- sunteți gravidă sau sunteți o femeie cu potențial fertil care nu folosește metode eficiente de contracepție

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Ponvory dacă nu sunteți sigur dacă oricare dintre aceste afecțiuni vi se aplică.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Ponvory, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți bătaii ale inimii neregulate sau anormale sau lente
- ați avut vreodată accident vascular cerebral sau alte boli legate de vasele de sânge din creier
- v-ați pierdut vreodată cunoștința sau ați leșinat brusc (sincopă)
- aveți febră sau infecție
- aveți un sistem imunitar care nu funcționează corect din cauza unei boli sau pentru că luați medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar
- nu ați avut niciodată vărsat de vânt (varicelă) sau nu ați fost vaccinat împotriva vărsatului de vânt. Este posibil ca medicul dumneavoastră să facă un test de sânge pentru depistarea virusului care cauzează vărsat de vânt. Este posibil să fie nevoie să faceți schema completă de vaccinare împotriva vărsatului de vânt și apoi să așteptați 1 lună înainte de a lua Ponvory.
- aveți probleme de respirație (precum boală respiratorie severă, fibroză pulmonară sau boală pulmonară obstructivă cronică)
- aveți probleme de ficat
- aveți diabet zaharat. Șansele de dezvoltare a unui edem macular (vezi mai jos) sunt mai mari în cazul pacienților cu diabet zaharat.
- aveți probleme la ochi - în special o inflamație a ochiului numită „uveită”

- aveți tensiune arterială mare

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Ponvory.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse în timp ce luați Ponvory:

Ritm cardiac lent (bradicardie sau bradiaritmie)

Ponvory poate încetini ritmul cardiac - mai ales după ce luați prima doză. Înainte de a lua prima doză de Ponvory sau înainte de a reîncepe tratamentul cu Ponvory după o întrerupere a tratamentului, trebuie să faceți o electrocardiogramă (EKG, pentru a verifica activitatea electrică a inimii).

- Dacă aveți un risc crescut de reacții adverse din cauza încetinirii ritmului cardiac, medicul dumneavoastră vă poate monitoriza ritmul cardiac și tensiunea arterială timp de cel puțin 4 ore după ce luați prima doză de Ponvory.
- De asemenea, vi se va efectua un EKG la sfârșitul celor 4 ore. Dacă prezentați în continuare un ritm cardiac foarte lent sau în scădere, este posibil să fie nevoie să fiți monitorizați până la rezolvare.

Infecții

Ponvory vă poate crește riscul de infecții grave care pot pune viața în pericol. Ponvory scade numărul de limfocite din sânge. Aceste globule luptă împotriva infecțiilor. Acest număr va reveni, de obicei, la valori normale în mai puțin de 1 săptămână de la oprirea tratamentului. Înainte de a începe să luați Ponvory, medicul dumneavoastră trebuie să vă verifice un test de sânge recent pentru a vedea numărul de globule.

Sunați imediat medicul dacă aveți oricare dintre aceste simptome de infecție în timpul tratamentului cu Ponvory sau timp de 1 săptămână de la ultima dumneavoastră doză de Ponvory:

- febră
- oboseală
- dureri ale corpului
- frisoane
- greață
- vărsături
- durere de cap însoțită de febră, rigiditatea gâtului, sensibilitate la lumină, greață, confuzie (acestea pot fi simptome de meningită, o infecție a stratului care căptușește creierul și coloana vertebrală).

Edem macular

Ponvory poate cauza o problemă de vedere numită edem macular (acumularea de fluid în spatele ochiului (retinei) care poate provoca modificări ale vederii, inclusiv orbire).

Simptomele de edem macular pot fi similare cu simptomele de vedere ale unui atac de SM (numit nevrăz optică). La început este posibil să nu existe niciun simptom. Spuneți medicului dacă aveți orice modificări de vedere. Dacă apare edemul macular, acesta începe, de obicei, în primele 6 luni de la începerea tratamentului cu Ponvory.

Înainte de a începe să luați Ponvory, medicul dumneavoastră trebuie să vă verifice vederea și, de asemenea, trebuie să vă verifice vederea oricând observați modificări de vedere în timpul tratamentului. Riscul de a avea edem macular este mai mare dacă aveți diabet sau dacă ați avut o inflamație a ochiului numită uveită.

Sunați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele.

- zone șterse sau umbre în centrul vederii

- o pată în centrul vederii
- sensibilitate la lumină
- vedere neobișnuit de colorată (nuanțată).

Probleme de ficat

Ponvory poate cauza probleme de ficat. Înainte de a începe să luați Ponvory, medicul dumneavoastră trebuie efectueze teste de sânge pentru verificarea funcțiilor hepatice.

Sunați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome sau probleme cu ficatul:

- greață
- vărsături
- durere de stomac
- oboseală
- pierderea poftei de mâncare
- vi se îngălbenește pielea sau albul ochilor
- urină de culoare închisă

Tensiune arterială mare

Deoarece Ponvory vă poate crește tensiunea arterială, medicul dumneavoastră trebuie să vă verifice tensiunea arterială periodic în timpul tratamentului cu Ponvory.

Expunerea la soare și protecția solară

Deoarece Ponvory poate crește riscul de cancer de piele, trebuie să vă limitați expunerea la lumina soarelui și la lumina ultravioletă (UV) astfel:

- purtând îmbrăcăminte de protecție
- aplicați regulat cremă de protecție solară cu factor înalt de protecție.

Probleme de respirație

Unele persoane care iau Ponvory au dificultăți de respirație. Sunați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă probleme de respirație noi sau care se agravează.

Umflarea și îngustarea vaselor de sânge din creier

O afecțiune numită SEPR (sindromul encefalopatiei posterioare reversibile) a apărut atunci când au fost utilizate medicamente care acționează într-un mod asemănător cu Ponvory. De obicei, simptomele de SEPR se ameliorează după ce opriți tratamentul cu Ponvory. Cu toate acestea, netratată, poate conduce la accident vascular cerebral.

Sunați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele simptome:

- durere de cap severă bruscă
- confuzie bruscă
- pierdea bruscă a vederii sau alte modificări ale vederii
- convulsii.

Agravarea sclerozei multiple după oprirea tratamentului cu Ponvory

Atunci când tratamentul cu Ponvory este oprit, simptomele de SM pot reveni. Acestea se pot înrăutăți față de cele de dinaintea sau din timpul tratamentului. Înainte să încetați să luați Ponvory, adresați-vă întotdeauna medicului dumneavoastră. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome de SM care s-au agravat după ce ați oprit tratamentul cu Ponvory.

Copii și adolescenți

Ponvory nu a fost studiat la copii și adolescenți, prin urmare nu este recomandată utilizarea la copii și la adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Ponvory împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de prescripție, medicamente fără prescripție, vitamine și suplimente naturiste. Spuneți medicului dumneavoastră în special dacă luați:

- medicamente care țin sub control ritmul cardiac (antiaritmice), tensiunea arterială (antihipertensive) sau bățile inimii (precum medicamente blocante ale canalelor de calciu sau betablocante care vă pot încetini ritmul inimii).
- medicamente care vă afectează sistemul imunitar, din cauza unui posibil efect suplimentar asupra sistemului imunitar.

Ponvory împreună cu vaccinuri

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vaccinat recent sau dacă planificați să vă vaccinați. Trebuie să evitați să vi se administreze vaccinuri cu virus viu în timpul tratamentului cu Ponvory. Dacă vi se administrează un vaccin cu virus viu, este posibil să contractați infecția pe care vaccinul trebuia să o prevină. Tratamentul cu Ponvory trebuie oprit cu 1 săptămână înainte de administrarea unui vaccin cu virus viu și timp de 4 săptămâni după aceea. De asemenea, este posibil ca nici alte vaccinuri să nu funcționeze dacă sunt administrate în timpul tratamentului cu Ponvory.

Sarcina, contracepția și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Sarcina

- Nu utilizați Ponvory în timpul sarcinii. În cazul în care Ponvory este utilizat în timpul sarcinii, există riscul ca acest lucru să dăuneze copilului dumneavoastră nenăscut.
- Nu utilizați medicamentul dacă încercați să rămâneți gravidă sau dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă și nu utilizați metode contraceptive.

Femei cu potențial fertil/Contracepția pentru femei

Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil:

- Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la riscul de vătămare a copilului nenăscut înainte să începeți tratamentul cu Ponvory și trebuie să faceți un test de sarcină pentru a verifica faptul că nu sunteți gravidă.
- Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Ponvory și timp de 1 săptămână după oprirea tratamentului.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive sigure.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Ponvory, opriți tratamentul cu Ponvory și spuneți medicului dumneavoastră imediat.

Dacă rămâneți gravidă în prima săptămână de la oprirea tratamentului cu Ponvory, discutați cu medicul dumneavoastră.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați cât timp luați Ponvory. Aceasta pentru a evita riscul de reacții adverse pentru copil deoarece Ponvory poate trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Ponvory să aibă o influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Ponvory conține lactoză

Ponvory conține lactoză, care este un tip de zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți o intoleranță la anumite zaharuri, adresați-vă medicului înainte de a lua acest medicament.

Ponvory conține sodiu

Ponvory conține sodiu mai puțin de 1 mmol de (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Ponvory

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum să luați

- Luați Ponvory exact așa cum vă spune medicul dumneavoastră. Nu modificați doza sau nu încetați să luați Ponvory decât dacă medicul vă spune acest lucru.
- **Luați numai un comprimat în fiecare zi.** Pentru a vă ajuta să nu uitați să vă luați medicamentul, trebuie să-l luați în fiecare zi la aceeași oră.
- Luați cu sau fără alimente.

Pachet pentru inițierea tratamentului (14 zile)

- Trebuie să începeți tratamentul cu Ponvory folosind **doar** pachetul pentru inițierea tratamentului, cu ajutorul căruia doza dumneavoastră va fi crescută gradual timp de 14 zile. Scopul fazei de creștere treptată a dozei este acela de a reduce orice reacții adverse determinate de încetinirea ritmului dumneavoastră cardiac la începutul tratamentului.
- Notați data la care începeți să luați medicamentul în dreptul zilei 1 pe pachetul pentru inițierea tratamentului Ponvory.
- Urmați această schemă de tratament cu durata de 14 zile.

Ziua pachetului pentru inițierea tratamentului	Doza zilnică
Ziua 1	2 mg
Ziua 2	2 mg
Ziua 3	3 mg
Ziua 4	3 mg
Ziua 5	4 mg
Ziua 6	4 mg
Ziua 7	5 mg
Ziua 8	6 mg
Ziua 9	7 mg
Ziua 10	8 mg
Ziua 11	9 mg
Ziua 12	10 mg
Ziua 13	10 mg
Ziua 14	10 mg

Doză de întreținere

- **După** ce terminați comprimatele din pachetul pentru inițierea tratamentului, continuați tratamentul cu doza de întreținere de 20 mg.
- Notați data la care începeți să luați doza de întreținere, în dreptul săptămânii 1 din pachetul cu blistere Ponvory 20 mg.

Dacă luați mai mult Ponvory decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Ponvory decât trebuia, sunați-l pe medicul dumneavoastră imediat sau mergeți direct la spital. Luați ambalajul medicamentului și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Ponvory

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

- Dacă omiteți să luați până la 3 comprimate de Ponvory la rând, în timp ce luați pachetul pentru inițierea tratamentului sau doza de întreținere, puteți continua tratamentul luând **prima** doză omisă. Luați 1 comprimat imediat ce vă amintiți, apoi luați 1 comprimat pe zi pentru a continua cu doza din pachetul pentru inițierea tratamentului sau cu doza de întreținere, conform planificării.
- Dacă omiteți să luați 4 sau mai multe comprimate de Ponvory la rând, în timp ce luați pachetul pentru inițierea tratamentului sau doza de întreținere, trebuie să reluați tratamentul cu un nou pachet pentru inițierea tratamentului pentru 14 zile. Sunați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă omiteți 4 sau mai multe doze de Ponvory.

Notați data la care începeți să luați medicamentul pentru a ști dacă omiteți 4 sau mai multe doze la rând.

Nu încetați să luați Ponvory fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Nu reluați tratamentul cu Ponvory după ce l-ați oprit timp de 4 sau mai multe zile la rând fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Va trebui să reluați tratamentul cu un nou pachet pentru inițierea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse ar putea fi sau ar putea deveni **grave**

Spuneți imediat medicului sau farmacistului dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai jos deoarece acestea pot fi semne ale unor reacții grave:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecția tractului urinar
- bronșită
- gripă
- infecție virală a nasului, gâtului sau pieptului (infecție virală a tractului respirator)
- infecție virală
- infecție cu virusul zona zoster (zona zoster)
- infecție a plămânilor (pneumonie)
- senzația că vă învârtiți (vertij)
- febră (pirexie)
- acumulare de lichid în spatele ochiului (retină) care poate cauza modificări de vedere, inclusiv orbire (edem macular)
- crize convulsive

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- puls scăzut (bradicardie)

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecție la nivelul nasului, sinusurilor sau gâtului (nazofaringită, infecția tractului respirator)
- nivelul crescut de enzime hepatice în sânge (semn de probleme hepatice)
- numărul scăzut al unui tip de globule albe numite limfocite (limfopenie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- tensiunea arterială mare (hipertensiune arterială)
- durere de spate
- stare de oboseală accentuată (fatigabilitate)
- senzație de amețală
- dificultăți de respirație (dispnee)
- nivelul crescut de colesterol în sânge (hipercolesterolemie)
- durere articulară (artralgie)
- durere de braț sau de picior
- depresie
- tulburări ale somnului (insomnie)
- tuse
- mâncărimi în nas, scurgeri nazale sau nas înfundat (rinită), gât infectat sau iritat (faringită, laringită), infecție a sinusurilor (sinuzită)
- stare de neliniște (anxietate)
- senzație sau sensibilitate scăzută, în special la nivelul pielii (hipoestezie)
- nivel crescut al unei proteine din sânge care poate indica o infecție sau inflamație (proteina C-reactivă crescută)
- somnolență
- indigestie (dispepsie)
- umflarea mâinilor, a gleznelor sau a picioarelor (edem periferic)
- migrenă
- întindere de ligament
- senzația de disconfort în piept

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- nivel ridicat de potasiu în sânge (hiperpotasemie)
- articulații umflate
- gură uscată

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ponvory

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe folia blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ponvory

- Substanța activă este ponesimod
- Ceilalți excipienți sunt:
Nucleul comprimatului

Croscarmeloză de sodiu, lactoză monohidrat (vezi „Ponvory conține lactoză”), stearat de magneziu, celuloză microcristalină, povidonă K30, siliciu coloidal anhidru și lauril-sulfat de sodiu.

Învelișul comprimatului

Hipromeloză 2910, lactoză monohidrat, macrogol 3350, dioxid de titan și triacetin.

Ponvory 3 mg comprimate filmate

Oxid roșu de fer (E172) și oxid galben de fer (E172)

Ponvory 4 mg comprimate filmate

Oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172)

Ponvory 5 mg comprimate filmate

Oxid negru de fer (E172) și oxid galben de fer (E172)

Ponvory 7 mg comprimate filmate

Oxid roșu de fer (E172) și oxid galben de fer (E172)

Ponvory 8 mg comprimate filmate

Oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172)

Ponvory 9 mg comprimate filmate

Oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172) și oxid galben de fer (E172)

Ponvory 10 mg comprimate filmate

Oxid roșu de fer (E172) și oxid galben de fer (E172)

Ponvory 20 mg comprimate filmate

Oxid galben de fer (E172)

Cum arată Ponvory și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Ponvory 2 mg sunt albe, rotunde, biconvexe, cu diametru de 5 mm cu inscripția „2” pe o parte și o boltă pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate Ponvory 3 mg sunt roșii, rotunde, biconvexe, cu diametru de 5 mm cu inscripția „3” pe o parte și o boltă pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate Ponvory 4 mg sunt mov, rotunde, biconvexe, cu diametru de 5 mm cu inscripția „4” pe o parte și o boltă pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate Ponvory 5 mg sunt verzi, rotunde, biconvexe, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „5” pe o parte și o boltă și litera „A” pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate Ponvory 6 mg sunt albe, rotunde, biconvexe, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „6” pe o parte și o boltă și litera „A” pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate Ponvory 7 mg sunt roșii, rotunde, biconvexe, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „7” pe o parte și o boltă și litera „A” pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate Ponvory 8 mg sunt mov, rotunde, biconvexe, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „8” pe o parte și o boltă și litera „A” pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate Ponvory 9 mg sunt maro, rotunde, biconvexe, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „9” pe o parte și o boltă și litera „A” pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate Ponvory 10 mg sunt portocalii, rotunde, biconvexe, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „10” pe o parte și o boltă și litera „A” pe cealaltă parte.

Comprimatele filmate Ponvory 20 mg sunt galbene, rotunde, biconvexe, cu diametru de 8,6 mm cu inscripția „20” pe o parte și o boltă și litera „A” pe cealaltă parte.

Pachetul pentru inițierea tratamentului Ponvory (configurația cu portofel)

Fiecare ambalaj cu 14 comprimate filmate pentru o schemă de tratament de 2 săptămâni conține:

2 comprimate filmate de 2 mg
2 comprimate filmate de 3 mg
2 comprimate filmate de 4 mg
1 comprimat filmat de 5 mg
1 comprimat filmat de 6 mg
1 comprimat filmat de 7 mg
1 comprimat filmat de 8 mg
1 comprimat filmat de 9 mg
3 comprimate filmate de 10 mg

Comprimate filmate Ponvory 20 mg (pachet de întreținere) (configurația cu portofel)

Pachetul conține 28 de comprimate filmate pentru o schemă de tratament de 4 săptămâni sau un ambalaj multiplu care conține 84 (3 cutii a câte 28) comprimate filmate pentru o schemă de tratament de 12 săptămâni.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Franța

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Patheon France
40 Boulevard De Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Franța

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>