

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar PONVORY con seguridad y eficacia. Consulte la información completa de prescripción de PONVORY.

PONVORY® (ponesimod) comprimidos, para uso oral

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2021

### INDICACIONES Y MODO DE USO

PONVORY es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato indicado para el tratamiento de formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM), para incluir el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad remitente-recidivante y la enfermedad progresiva secundaria activa, en adultos. (1)

### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Se deben hacer evaluaciones antes de iniciar el tratamiento con PONVORY. (2.1)
- Se debe realizar el ajuste de la dosis para iniciar el tratamiento. (2.2)
- La dosis de mantenimiento recomendada es de 20 mg por vía oral una vez al día. (2.2)
- Se recomienda monitorear la primera dosis en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular (AV) de primer o segundo grado [Mobitz tipo I] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca. (2.3)

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg y 20 mg. (3)

### CONTRAINDICACIONES

- En los últimos 6 meses, ha experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización o insuficiencia cardíaca Clase III/IV. (4)
- Presencia de bloqueo AV de tercer grado, de segundo grado de Mobitz tipo II, síndrome del seno enfermo o o bloqueo cardíaco sinoauricular, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Infecciones:** PONVORY puede aumentar el riesgo de contraer infecciones. Obtenga un recuento sanguíneo completo (RSC) antes de iniciar el tratamiento. Controle la infección durante el tratamiento y durante 1 a 2 semanas después de la interrupción. No inicie el tratamiento con PONVORY en pacientes con infección activa. (5.1)
- **Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular:** PONVORY puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca; se debe ajustar la dosis para iniciar el tratamiento. Revise un electrocardiograma (ECG) para

## PONVORY® (ponesimod) comprimidos

evaluar anomalías preexistentes de la conducción cardíaca antes de iniciar el tratamiento con PONVORY. Considere hacer una consulta cardiológica para detectar anomalías en la conducción o el uso concomitante con otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca. (5.2, 7.2, 7.3)

- **Efectos respiratorios:** puede provocar una disminución de la función pulmonar. Evalúe la función pulmonar (por ej., mediante una espirometría) si está clínicamente indicado. (5.3)
- **Lesión hepática:** suspenda si se confirma una lesión hepática significativa. Obtenga pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con PONVORY. (5.4)
- **Aumento de la presión arterial (PA):** controle la PA durante el tratamiento. (5.5)
- **Neoplasias cutáneas:** se recomienda realizar un examen cutáneo periódico. (5.6)
- **Riesgo fetal:** las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PONVORY y durante 1 semana luego de su suspensión. (5.7)
- **Edema macular:** se recomienda realizar una evaluación oftalmológica antes de comenzar el tratamiento y controlar si hay algún cambio en la visión mientras se toma PONVORY. La diabetes mellitus y la uveítis aumentan el riesgo. (5.8)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia de al menos el 10 %) son: infección en el tracto respiratorio superior, elevación de las transaminasas hepáticas e hipertensión. (6.1)

**Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Pharmaceuticals, Inc. llamando al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- **Vacunación:** evite la aplicación de vacunas *atenuadas* elaboradas con microbios vivos durante y hasta 1 a 2 semanas después del tratamiento con PONVORY. (7.4)
- **Inductores potentes de CYP3A4 y UGT1A1:** no se recomienda la administración conjunta con PONVORY. (7.5)

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

**Insuficiencia hepática:** no se recomienda el uso de PONVORY en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh de clase B o C). (8.6)

**Consulte la sección 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.**

Revisado: 09/2022

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y MODO DE USO

### 2 POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Evaluaciones antes de la primera dosis de PONVORY
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes
- 2.4 Reinicio de PONVORY después de la interrupción del tratamiento

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Infecciones
- 5.2 Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular
- 5.3 Efectos respiratorios:
- 5.4 Lesión hepática
- 5.5 Aumento de la presión arterial (PA)
- 5.6 Neoplasias cutáneas
- 5.7 Riesgo fetal
- 5.8 Edema macular
- 5.9 Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- 5.10 Efectos inmunosupresores aditivos no deseados de un tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores
- 5.11 Aumento grave de la discapacidad después de la suspensión de PONVORY
- 5.12 Efectos sobre el sistema inmunitario después de la suspensión de PONVORY

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

- 7.2 Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT, fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

- 7.3 Betabloqueantes

- 7.4 Vacunación

- 7.5 Inductores potentes de CYP3A4 y UGT1A1

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo

- 8.2 Lactancia

- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

- 8.4 Uso pediátrico

- 8.5 Uso geriátrico

- 8.6 Insuficiencia hepática

### 10 SOBREDOSIS

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción

- 12.2 Farmacodinámica

- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación

- 16.2 Almacenamiento y manipulación

### 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

\*No se enumeran las secciones o subsecciones que se omitieron de la información completa de prescripción.

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

### 1 INDICACIONES Y MODO DE USO

PONVORY está indicado para el tratamiento de formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM), para incluir el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad remitente-recidivante y la enfermedad progresiva secundaria activa, en adultos.

### 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Evaluaciones antes de la primera dosis de PONVORY

Antes de iniciar el tratamiento con PONVORY, evalúe lo siguiente:

##### Recuento sanguíneo completo

Obtenga un recuento sanguíneo completo (RSC) reciente (es decir, dentro de los últimos 6 meses o después de la interrupción del tratamiento previo para la EM), que incluya el recuento de linfocitos [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].

##### Evaluación cardíaca

Realice un electrocardiograma (ECG) para determinar si existen anomalías de conducción preexistentes. En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se debe consultar a un cardiólogo y se recomienda el monitoreo de la primera dosis [consulte *Posología y forma de administración* (2.3) y *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Verifique si los pacientes están tomando medicamentos que podrían disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (AV) [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2) e *Interacciones farmacológicas* (7.2, 7.3)].

##### Pruebas de la función hepática

Obtenga niveles recientes (es decir, de los últimos 6 meses) de transaminasas y bilirrubina [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)].

##### Evaluación oftalmológica

Obtenga una evaluación del fondo de ojo, incluida la mácula [consulte *Advertencias y precauciones* (5.8)].

##### Medicamentos actuales o anteriores con efectos sobre el sistema inmunitario

Si los pacientes están tomando medicamentos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores, o si hay antecedentes de uso previo de estos medicamentos, tenga en cuenta los posibles efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar el tratamiento con PONVORY [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.10) e *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

##### Vacunas

Analizar a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus de la varicela zóster (VZV) antes de iniciar el tratamiento con PONVORY; se recomienda vacunar contra el VZV a los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con PONVORY [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)]. Si se requieren inmunizaciones con vacunas *atenuadas* elaboradas con microbios vivos, administrarlas al menos 1 mes antes del inicio de PONVORY.

### 2.2 Dosis recomendada

#### Dosis de mantenimiento

Una vez finalizado el ajuste de la dosis (consulte *Inicio del tratamiento*), la dosis de mantenimiento recomendada de PONVORY es de 20 mg por vía oral una vez al día a partir del Día 15.

Tome PONVORY por vía oral una vez al día. Trague el comprimido entero. PONVORY se puede ingerir con o sin alimentos.

#### Inicio del tratamiento

Se debe utilizar un envase de inicio para los pacientes que inician el tratamiento con PONVORY [consulte *Presentación/almacenamiento y manipulación* (16.1)]. Inicie el tratamiento con PONVORY con un ajuste de dosis de 14 días; comience con un comprimido de 2 mg por vía oral una vez al día y prograse con el cronograma de ajuste de dosis como se muestra en la Tabla 1 [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Tabla 1: Régimen de ajuste de dosis

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

Mantenimiento	Dosis diaria
Día 15 y en adelante	20 mg

Si se interrumpe el ajuste de la dosis, se deben seguir las instrucciones sobre la dosis omitida [consulte *Posología y forma de administración* (2.4)].

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

Debido a que el inicio del tratamiento con PONVORY provoca una disminución de la frecuencia cardíaca (FC), se recomienda controlar la primera dosis durante 4 horas en los pacientes con bradicardia sinusal [FC menos de 55 latidos por minuto (lpm)], bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca ocurridos más de 6 meses antes del inicio del tratamiento y en condición estable [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3) y *Farmacología clínica* (12.2)].

#### Monitoreo de la primera dosis durante 4 horas

Administre la primera dosis de PONVORY en un entorno donde se disponga de recursos para manejar adecuadamente la bradicardia sintomática. Controle a los pacientes durante 4 horas después de la primera dosis para detectar signos y síntomas de bradicardia con mediciones de pulso y presión arterial cada hora, como mínimo. Realice un ECG a estos pacientes antes de la dosificación y al final del período de observación de 4 horas.

#### Monitoreo adicional después del control de 4 horas

Si se presenta alguna de las siguientes anomalías después de 4 horas (incluso en ausencia de síntomas), continúe controlando hasta que se resuelva la anomalía:

- La frecuencia cardíaca 4 horas después de la dosis es inferior a 45 lpm
- La frecuencia cardíaca 4 horas después de la dosis se encuentra en el valor más bajo después de la dosis, lo que sugiere que es posible que no se haya producido el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón
- El ECG 4 horas después de la dosis muestra un nuevo bloqueo AV de segundo grado o superior

Si aparecen bradicardia sintomática, bradiarritmia o síntomas relacionados con la conducción después de la dosis, o si el ECG 4 horas después de la dosis muestra un nuevo bloqueo AV de segundo grado o superior o QTc mayor o igual a 500 mseg, inicie el tratamiento adecuado, comience el control continuo mediante ECG y continúe con el control hasta que los síntomas se hayan resuelto si no se requiere tratamiento farmacológico. Si se requiere tratamiento farmacológico, continúe el control durante la noche y repita la monitorización 4 horas después de la segunda dosis.

Se debe consultar a un cardiólogo para determinar la estrategia de control más adecuada (que puede incluir monitoreo nocturno) durante el inicio del tratamiento, si se considera el tratamiento con PONVORY en pacientes:

- Con algunas afecciones cardíacas y cerebrovasculares preexistentes [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Con un intervalo QTc prolongado antes de la dosificación o durante las 4 horas de observación, o con riesgo adicional de prolongación del QT o en tratamiento concurrente con fármacos que prolongan el QT con un riesgo conocido de torsades de pointes [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2) y *Interacciones farmacológicas* (7.2)]
- Que reciben terapia concomitante con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción AV [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.2, 7.3)]

### 2.4 Reinicio de PONVORY después de la interrupción del tratamiento

No se recomienda la interrupción durante el tratamiento, especialmente durante el ajuste de la dosis; sin embargo:

- Si se omiten menos de 4 dosis consecutivas:
  - durante el ajuste de la dosis: reanude el tratamiento con la primera dosis del ajuste de dosis omitida y reanude el programa de ajuste de dosis con esa dosis y día del ajuste.
  - durante el mantenimiento: reanude el tratamiento con la dosis de mantenimiento.
- Si se omiten 4 o más dosis consecutivas durante el ajuste de la dosis o el mantenimiento:
  - el tratamiento debe reiniciarse con el Día 1 del régimen de ajuste de dosis (nuevo envase de inicio).

Si es necesario reiniciar el tratamiento con el Día 1 del régimen de ajuste de dosis (nuevo envase de inicio), complete el monitoreo de la primera dosis en los pacientes para los que se recomienda [consulte *Posología y forma de administración* (2.3)].

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

PONVORY está disponible en forma de comprimidos recubiertos, redondos, biconvexos, para uso oral. PONVORY contiene ponesimod en las siguientes concentraciones de dosis (consulte la Tabla 2):

**Tabla 2: Forma farmacéutica y concentraciones de PONVORY**

Concentración de los comprimidos	Color del comprimido	Tamaño del comprimido	Grabado en el comprimido
2 mg	Blanco	5.0 mm	"2" en un lado y un arco en el otro lado.
3 mg	Rojo	5.0 mm	"3" en un lado y un arco en el otro lado.
4 mg	Púrpura	5.0 mm	"4" en un lado y un arco en el otro lado.
5 mg	Verde	8.6 mm	"5" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.
6 mg	Blanco	8.6 mm	"6" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.
7 mg	Rojo	8.6 mm	"7" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.
8 mg	Púrpura	8.6 mm	"8" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.
9 mg	Marrón	8.6 mm	"9" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.
10 mg	Naranja	8.6 mm	"10" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.
20 mg	Amarillo	8.6 mm	"20" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.

#### 4 CONTRAINDICACIONES

PONVORY está contraindicado en pacientes que:

- En los últimos 6 meses, han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización o insuficiencia cardíaca Clase III o IV [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Tienen un bloqueo aurículoventricular (AV) de tercer grado, de segundo grado de Mobitz tipo II, síndrome del seno enfermo o bloqueo cardíaco sinoauricular, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### 5.1 Infecciones

###### Riesgo de infecciones

PONVORY causa una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos al 30–40 % de los valores iniciales debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides [consulte Farmacología clínica (12.2)]. Por lo tanto, PONVORY puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones. Se han notificado infecciones mortales raras y potencialmente mortales en asociación con otros moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P).

En el Estudio 1 [consulte Estudios clínicos (14)], la tasa global de infecciones fue comparable entre los pacientes tratados con PONVORY y los que recibieron teriflunomida 14 mg (54.2 % en comparación con 52.1 %, respectivamente). PONVORY aumentó el riesgo de infecciones en el tracto respiratorio superior. Se produjeron infecciones graves en el 1.6 % de los pacientes tratados con PONVORY en comparación con el 0.9 % de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg.

Antes de iniciar el tratamiento con PONVORY, se deben revisar los resultados de un recuento sanguíneo completo reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la interrupción del tratamiento anterior), incluido el recuento de linfocitos.

El inicio del tratamiento con PONVORY debe retrasarse en pacientes con infección activa hasta su resolución. Los recuentos de linfocitos volvieron al rango normal en el 90 % de los pacientes dentro de la semana posterior a la interrupción del tratamiento en los estudios de modelos [consulte Farmacología clínica (12.2)]. En el Estudio 1, los recuentos de linfocitos periféricos volvieron al rango normal dentro de las 2 semanas posteriores a la interrupción de PONVORY, que fue el primer punto de tiempo evaluado. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como los efectos reductores sobre el recuento de linfocitos periféricos, pueden persistir durante 1 a 2 semanas después de la interrupción de PONVORY, la vigilancia de la infección debe continuarse durante 1 a 2 semanas después de la interrupción de PONVORY [consulte Advertencias y precauciones (5.12)].

En el Estudio 1, la proporción de pacientes que experimentaron recuentos de linfocitos inferiores a  $0.2 \times 10^9/l$  fue del 3.2 %. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante el tratamiento. Considere la interrupción del tratamiento con PONVORY si un paciente desarrolla una infección grave.

###### Infecciones herpéticas

Se han informado casos de infección herpética en el programa de desarrollo de PONVORY; se han notificado casos de encefalitis por herpes simple y meningitis por varicela zóster con otros moduladores del receptor S1P.

En el Estudio 1, la tasa de infecciones herpéticas fue del 4.8 % tanto para los pacientes tratados con PONVORY como para los que recibieron teriflunomida

14 mg. Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VZV deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VZV antes de iniciar el tratamiento con PONVORY (consulte Vacunas).

###### Infecciones criptocócicas

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con otros moduladores del receptor S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de la MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y tratamiento inmediatos. El tratamiento con PONVORY debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

###### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que generalmente solo ocurre en pacientes inmunodeprimidos y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la leucoencefalopatía multifocal progresiva son diversos, progresan durante días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que provocan confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con un modulador del receptor S1P y otros tratamientos para la esclerosis múltiple (EM) y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ej., pacientes inmunodeprimidos, politratamiento con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o los hallazgos de las imágenes de resonancia magnética (IRM) que puedan sugerir leucoencefalopatía multifocal progresiva. Los hallazgos de la resonancia magnética pueden ser evidentes antes de que aparezcan signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de leucoencefalopatía multifocal progresiva, se debe suspender el tratamiento con PONVORY hasta que se haya descartado la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Si se confirma la leucoencefalopatía multifocal progresiva, se debe interrumpir el tratamiento con PONVORY.

###### Tratamiento previo y concomitante con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Los tratamientos con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluidos los corticosteroides) deben administrarse conjuntamente con precaución debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

###### Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VZV deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VZV antes de iniciar el tratamiento con PONVORY. Se recomienda un ciclo completo de vacunación para pacientes con anticuerpos negativos con la vacuna contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con PONVORY, después de esto, debe posponerse el inicio del tratamiento con PONVORY durante 4 semanas para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

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

Si se requieren inmunizaciones con vacunas atenuadas, administrar al menos 1 mes antes del inicio de PONVORY. Evite la aplicación de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante y hasta 1 a 2 semanas después del tratamiento con PONVORY.

###### 5.2 Bradirritmia y retrasos en la conducción aurículoventricular

Dado que el inicio del tratamiento con PONVORY da como resultado una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y retrasos en la conducción aurículoventricular (AV), se debe utilizar un esquema de ajuste de dosis ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de PONVORY (20 mg) [consulte Posología y forma de administración (2.2) y Farmacología clínica (12.2)].

El Estudio 1 no incluyó pacientes que tenían:

- Una frecuencia cardíaca (FC) en reposo inferior a 50 latidos por minuto (lpm) en el electrocardiograma inicial
- Infarto de miocardio o cardiopatía isquémica inestable en los últimos 6 meses
- Insuficiencia cardíaca (Clase III-IV de la New York Heart Association) o presencia de cualquier enfermedad cardíaca grave
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco (incluido bloqueo cardíaco sinoauricular, bradicardia sintomática, aleteo auricular o fibrilación auricular, arritmia ventricular, paro cardíaco) ya sea en los antecedentes o en el momento de la evaluación
- Bloqueo AV de segundo grado Mobitz Tipo II o bloqueo AV de grado superior observado al momento de la evaluación
- Intervalo QTcF mayor de 470 ms (mujeres) y mayor de 450 ms (hombres) observado al momento de la evaluación
- Antecedentes de síncope asociado con trastornos cardíacos
- Hipertensión arterial sistémica incontrolada

**Reducción de la frecuencia cardíaca**

El inicio del tratamiento con PONVORY puede provocar una disminución transitoria de la FC. En el Estudio 1, se produjo bradicardia al inicio del tratamiento y bradicardia sinusal en el ECG (definida como FC menor de 50 lpm) en el 5.8 % de los pacientes tratados con PONVORY en comparación con el 1.6 % de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. Después de la primera dosis de ajuste de la dosis de PONVORY, la disminución de la frecuencia cardíaca generalmente comienza en una hora y alcanza su punto más bajo en 2 a 4 horas. La frecuencia cardíaca normalmente se recupera a los niveles iniciales de 4 a 5 horas después de la administración. La disminución media de la frecuencia cardíaca el Día 1 de la dosificación fue de 6 lpm. Con un aumento de la dosis después del Día 1, la disminución de la frecuencia cardíaca posterior a la dosis es menos pronunciada. La bradicardia se resolvió en todos los pacientes del Estudio 1 sin intervención y no requirió la interrupción del tratamiento con PONVORY. El Día 1, 3 pacientes tratados con PONVORY tenían una FC asintomática posterior a la dosis inferior o igual a 40 lpm; los 3 pacientes tenían FC iniciales por debajo de 55 lpm.

**Retrasos en la conducción auriculoventricular**

El inicio del tratamiento con PONVORY se ha asociado con retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen un patrón temporal similar al de la disminución observada en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. En el Estudio 1, los retrasos en la conducción AV se manifestaron como bloqueo AV de primer grado (intervalo PR prolongado en el ECG), que se produjo en el 3.4 % de los pacientes tratados con PONVORY y en el 1.2 % de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. Las anomalías de la conducción fueron típicamente transitorias, asintomáticas, se resolvieron en 24 horas, se resolvieron sin intervención y no requirieron la interrupción del tratamiento con PONVORY. En el Estudio 1, no se informaron bloqueos AV de segundo y tercer grado en pacientes tratados con PONVORY.

Si se considera el tratamiento con PONVORY, se debe consultar a un cardiólogo en el caso de personas:

- Con prolongación significativa de QT (QTc mayor de 500 mseg)
- Con fibrilación/aleteo auricular o arritmia tratada con fármacos antiarrítmicos de Clase la o Clase III [consulte *Interacciones farmacológicas (7.2)*]
- Con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia cardíaca descompensada que ocurre más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular (AIT, accidente cerebrovascular que ocurre más de 6 meses antes del inicio del tratamiento) o hipertensión no controlada
- Con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado Mobitz Tipo II o bloqueo AV de grado superior, síndrome del seno enfermo o bloqueo cardíaco sinoauricular [consulte *Contraindicaciones (4)*]

**Recomendaciones para el inicio del tratamiento**

- Obtenga un electrocardiograma (ECG) de todos los pacientes para determinar si existen anomalías de conducción preexistentes.
- Se recomienda un ajuste de dosis para el inicio del tratamiento con PONVORY en todos los pacientes para ayudar a reducir los efectos cardíacos [consulte *Posología y forma de administración (2.2)*].
- En pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca que hayan aparecido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, se recomienda monitorear la primera dosis [consulte *Posología y forma de administración (2.1, 2.3)*].
- No se recomienda el uso de PONVORY en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular (por ej., AIT, accidente cerebrovascular ocurrido más de 6 meses antes del inicio del tratamiento), hipertensión no controlada o apnea del sueño grave no tratada, ya que la bradicardia significativa puede ser mal tolerada en estos pacientes. Si se considera el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar el control más adecuado.
- El uso de PONVORY en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de riesgo-beneficio. Si se considera el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar el control más adecuado.
- La experiencia con PONVORY es limitada en pacientes que reciben terapia concomitante con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca (por ej., betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, como diltiazem y verapamilo, y otros medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca, como la digoxina). El uso concomitante de estos medicamentos durante el inicio de PONVORY puede estar asociado con bradicardia grave y bloqueo cardíaco. Si se considera el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar el control más adecuado.
  - Para los pacientes que reciben una dosis estable de un betabloqueante, se debe considerar la frecuencia cardíaca en reposo antes de iniciar el tratamiento con PONVORY. Si la frecuencia cardíaca en reposo es superior a 55 lpm bajo tratamiento crónico con betabloqueantes, se puede introducir PONVORY. Si la frecuencia cardíaca en reposo es menor o igual a 55 lpm, se debe interrumpir el tratamiento con betabloqueantes hasta que la frecuencia cardíaca inicial sea superior a 55 lpm. A continuación, se puede iniciar el tratamiento con PONVORY y reiniciar el tratamiento con un betabloqueante después de que PONVORY se haya incrementado hasta la dosis de mantenimiento objetivo [consulte *Interacciones farmacológicas (7.3)*].

- Para los pacientes que toman otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca, el tratamiento con PONVORY generalmente no debe iniciarse sin la consulta a un cardiólogo debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca [consulte *Posología y forma de administración (2.3)* y *Interacciones farmacológicas (7.2)*].

**Dosis omitida durante el inicio del tratamiento o el tratamiento de mantenimiento**

Si se omiten 4 o más dosis diarias consecutivas durante el inicio del tratamiento o el tratamiento de mantenimiento, reinicie el Día 1 del ajuste de la dosis (nuevo envase de inicio) y siga las recomendaciones de monitoreo de la primera dosis [consulte *Posología y forma de administración (2.4)*].

**5.3 Efectos respiratorios**

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado durante 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) y reducciones en la capacidad pulmonar de difusión del monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>) en los pacientes tratados con PONVORY, que se produjeron principalmente en el primer mes después del inicio del tratamiento. En el Estudio 1, la reducción con respecto al valor inicial en el porcentaje de FEV<sub>1</sub> previsto a los 2 años fue del 8.3 % en los pacientes tratados con PONVORY en comparación con el 4.4 % en los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. En el Estudio 1, 7 pacientes interrumpieron el tratamiento con PONVORY debido a eventos adversos pulmonares. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución del FEV<sub>1</sub> o FVC después de la interrupción del tratamiento. PONVORY debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave (es decir, fibrosis pulmonar, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Se debe realizar una evaluación espirométrica de la función respiratoria durante el tratamiento con PONVORY si está clínicamente indicado.

**5.4 Lesión hepática**

Pueden producirse elevaciones de las transaminasas en pacientes tratados con PONVORY.

Obtenga los niveles de transaminasas y bilirrubina, si no están disponibles recientemente (es decir, en los últimos 6 meses) antes de iniciar el tratamiento con PONVORY.

En el Estudio 1, se produjeron elevaciones de ALT de 5 veces el límite superior de lo normal (LSN) o más en el 4.6 % de los pacientes tratados con PONVORY en comparación con el 2.5 % de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. Una elevación de ALT de 3 veces el LSN o más ocurrió en el 17.3 % de los pacientes tratados con PONVORY y en el 8.3 % de los pacientes tratados con teriflunomida 14 mg. La mediana del tiempo hasta una elevación de 3 veces el LSN fue de 3 meses. La mayoría (89 %) de los pacientes con aumentos de ALT de 3 veces o más el LSN, continúan el tratamiento con PONVORY con valores que regresan a menos de tres veces el LSN en aproximadamente 2 a 4 semanas.

En el Estudio 1, la tasa de interrupción debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 2.3 % de los pacientes tratados con PONVORY y del 1.9 % de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg.

Se deben controlar las enzimas hepáticas de los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, sarpullido con eosinofilia o ictericia u orina oscura durante el tratamiento. Suspense el uso de PONVORY si se confirma una lesión hepática significativa.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). No se recomienda el uso de PONVORY en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B y C, respectivamente) [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

**5.5 Aumento de la presión arterial (PA)**

En el Estudio 1, los pacientes tratados con PONVORY tuvieron un aumento promedio de 2.9 mm Hg en la presión arterial sistólica y 2.8 mm Hg en la presión arterial diastólica en comparación con 2.8 mm Hg y 3.1 mm Hg, respectivamente, en los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. Se detectó un aumento de la presión arterial con PONVORY por primera vez después de aproximadamente 1 mes de inicio del tratamiento y persistió con la continuación del tratamiento. Los eventos hipertensivos se notificaron como una reacción adversa en el 10.1 % de los pacientes tratados con PONVORY y en el 9.0 % de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. Un paciente tratado con PONVORY experimentó una crisis hipertensiva pero tenía evidencia de cardiopatía hipertensiva de larga duración. Debe controlarse y manejarse adecuadamente la presión arterial durante el tratamiento con PONVORY.

**5.6 Neoplasias malignas cutáneas**

Se han notificado casos de carcinoma basocelular y otras neoplasias malignas de la piel en pacientes tratados con moduladores del receptor S1P, incluido PONVORY. En el Estudio 1, la incidencia de carcinoma basocelular fue del 0.4 % en los pacientes tratados con PONVORY en comparación con el 0.2 % en los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. También se han notificado casos de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido melanoma y carcinoma epidermoide, en pacientes tratados con PONVORY y en pacientes tratados con otros moduladores de S1P.

Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel a todos los pacientes, particularmente aquellos con factores de riesgo para el cáncer de piel. Se recomienda a los proveedores y pacientes que controlen la presencia de lesiones cutáneas sospechosas. Si se observa una lesión cutánea sospechosa, debe evaluarse de inmediato. Como es habitual para los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y ultravioleta debe limitarse mediante el uso de ropa protectora y un protector solar con un factor de protección alto. No se recomienda la fototerapia concomitante con radiación UV-B o fotoquimioterapia PUVA en pacientes que toman PONVORY.

**5.7 Riesgo fetal**

Según estudios en animales, PONVORY puede causar daño fetal [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*]. Debido a que la eliminación de PONVORY del cuerpo tarda aproximadamente 1 semana, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento con PONVORY y durante 1 semana después de la interrupción del tratamiento con PONVORY.

**5.8 Edema macular**

Los moduladores del receptor S1P, incluido PONVORY, se han asociado con un mayor riesgo de edema macular. En el Estudio 1, se notificó edema macular en el 1.1 % de los pacientes tratados con PONVORY en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg.

Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento y nuevamente en cualquier momento si un paciente informa algún cambio en la visión durante el tratamiento con PONVORY.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con PONVORY en pacientes con edema macular. La decisión sobre si se debe interrumpir el tratamiento con PONVORY debe tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de experimentar edema macular durante el tratamiento con moduladores del receptor S1P, incluido PONVORY. Por lo tanto, estos pacientes deben someterse a exámenes de seguimiento periódicos del fondo de ojo, incluida la mácula, durante el tratamiento con PONVORY.

**5.9 Síndrome de encefalopatía posterior reversible**

Se han notificado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Tales eventos no se han informado en pacientes tratados con PONVORY en el programa de desarrollo. Sin embargo, si un paciente tratado con PONVORY desarrollara algún síntoma/signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ej., déficits cognitivos, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales o cualquier otro síntoma/signo cortical neurológico), algún síntoma/signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar realizar una resonancia magnética. Los síntomas del SEPR suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede provocar secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha SEPR, se debe suspender el uso de PONVORY.

**5.10 Efectos inmunosupresores aditivos no deseados de un tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores**

Al cambiar medicamentos con efectos inmunitarios prolongados por el tratamiento con PONVORY, se debe considerar la semivida y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos aditivos no deseados en el sistema inmunitario y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar el tratamiento con PONVORY.

No se recomienda iniciar el tratamiento con PONVORY después del tratamiento con alemtuzumab.

**5.11 Aumento grave de la discapacidad después la suspensión de PONVORY**

Rara vez se ha informado de una exacerbación grave de la enfermedad, incluido el rebote de la enfermedad, después de la interrupción de un modulador del receptor S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con PONVORY. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al suspender PONVORY y se debe iniciar el tratamiento adecuado, según sea necesario.

**5.12 Efectos sobre el sistema inmunitario después de la suspensión de PONVORY**

Después de interrumpir el tratamiento con PONVORY, el ponesimod permanece en la sangre hasta durante 1 semana. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo resultará en una exposición concomitante a ponesimod. Los recuentos de linfocitos volvieron al rango normal en el 90 % de los pacientes dentro de la semana posterior a la interrupción del tratamiento en los estudios de modelos [consulte *Farmacología clínica (12.2)*]. Sin embargo, los efectos farmacodinámicos residuales, como los efectos reductores sobre el recuento de linfocitos periféricos, pueden persistir durante 1 a 2 semanas después de la última dosis. El uso de inmunosupresores dentro de este período puede producir un efecto

aditivo en el sistema inmunitario y, por lo tanto, se debe tener precaución entre 1 y 2 semanas después de la última dosis de PONVORY [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

**6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas graves también se describen en otras partes en el prospecto:

- Infecciones [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Efectos respiratorios [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Lesión hepática [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Aumento de la presión arterial [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Neoplasias cutáneas malignas [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Riesgo fetal [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Edema macular [consulte *Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) [consulte *Advertencias y precauciones (5.9)*]
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados de un tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores [consulte *Advertencias y precauciones (5.10)*]
- Aumento grave de la discapacidad después de la suspensión de PONVORY [consulte *Advertencias y precauciones (5.11)*]
- Efectos sobre el sistema inmunitario después de la suspensión de PONVORY [consulte *Advertencias y precauciones (5.12)*]

**6.1 Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Un total de 1438 pacientes con EM han recibido PONVORY en dosis de al menos 2 mg al día. Estos pacientes se incluyeron en el Estudio 1 (2 años con control activo en comparación con teriflunomida 14 mg) [consulte *Estudios clínicos (14)*] y en un estudio de Fase 2 (de 6 meses, controlado con placebo) en pacientes con EM y los estudios de extensión no controlados.

En el Estudio 1, el 82 % de los pacientes tratados con PONVORY completaron 2 años de tratamiento del estudio, en comparación con el 82.2 % de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 8.7 % de los pacientes tratados con PONVORY, en comparación con 6 % de los pacientes que reciben teriflunomida 14 mg. Las reacciones adversas más comunes (incidencia de al menos el 10 %) en pacientes tratados con PONVORY en el Estudio 1 fueron: infección en el tracto respiratorio superior, elevación de las transaminasas hepáticas e hipertensión. La Tabla 3 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 2 % de los pacientes tratados con PONVORY y en una tasa más alta que en los pacientes que reciben teriflunomida 14 mg.

**Tabla 3: Reacciones adversas informadas en el Estudio 1 que ocurrieron en al menos 2 % de los pacientes tratados con PONVORY y en una tasa más alta que en los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg**

Reacción adversa	PONVORY N=565 (%)	teriflunomida 14 mg N=566 (%)
Infección en el tracto respiratorio superior <sup>a</sup>	37	34
Elevación de transaminasas hepáticas <sup>b</sup>	23	12
Hipertensión <sup>c</sup>	10	9
Infección urinaria	6	5
Disnea	5	1
Mareos	5	3
Tos	4	2
Dolor en una extremidad	4	3
Somnolencia	3	2
Pirexia	2	1
Aumento de la proteína C reactiva	2	1
Hipercolesterolemia	2	1
Vértigo	2	1

<sup>a</sup> Incluye los siguientes términos: nasofaringitis, infección en el tracto respiratorio superior, faringitis, infección en el tracto respiratorio, bronquitis, infección viral en el tracto respiratorio, infección viral en el tracto respiratorio superior, traqueítis y laringitis.

<sup>b</sup> Incluye los siguientes términos: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas y aumentos de las transaminasas.

<sup>c</sup> Incluye los siguientes términos: hipertensión, crisis hipertensiva, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial sistólica y aumento de la presión arterial diastólica.

En el Estudio 1, aparecieron los siguientes efectos adversos en menos del 2 % de los pacientes tratados con PONVORY, pero a una tasa al menos un 1 % más alta que en los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg: infección viral, herpes zóster, hiperpotasemia, linfopenia [consulte Advertencias y precauciones (5.1)] y edema macular [consulte Advertencias y precauciones (5.8)].

Las reacciones adversas en pacientes tratados con PONVORY en un estudio adicional de 6 meses controlado con placebo fueron generalmente similares a las del Estudio 1. Las siguientes reacciones adversas adicionales ocurrieron en al menos el 2 % de los pacientes tratados con PONVORY 20 mg y en una tasa mayor que en los pacientes que recibieron placebo (pero no cumplieron los criterios del índice de presentación de informes para su inclusión en el Estudio 1): rinitis, fatiga, malestar en el pecho, edema periférico, inflamación de las articulaciones, aumento del colesterol en sangre, migraña, insomnio, depresión, dispepsia, sequedad de boca, bradicardia, dolor de espalda y sinusitis.

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

#### Convulsiones

En el Estudio 1, se notificaron casos de convulsiones en el 1.4 % de los pacientes tratados con PONVORY en comparación con el 0.2 % de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. No se sabe si estos eventos estaban relacionados con los efectos de la EM, con PONVORY o con una combinación de ambos.

#### Efectos respiratorios

En el Estudio 1, se observaron disminuciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado durante 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) en pacientes tratados con PONVORY [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

#### Neoplasias malignas

En el Estudio 1, dos casos de carcinoma basocelular (0.4 %) se informaron en pacientes tratados con PONVORY, en comparación con un caso de carcinoma de células basales (0.2 %) en pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg, y se notificó un caso de melanoma maligno en un paciente tratado con PONVORY. Se ha informado un aumento del riesgo de neoplasias malignas cutáneas en asociación con otros moduladores del receptor S1P, incluido PONVORY [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

No se ha estudiado PONVORY en combinación con tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicho tratamiento y en las semanas posteriores a la administración [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Al cambiar medicamentos con efectos inmunitarios prolongados por el tratamiento con PONVORY, se debe considerar la semivida y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos aditivos no deseados en el sistema inmunitario [consulte Advertencias y precauciones (5.10)].

Debido a las características y duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab, no se recomienda iniciar el tratamiento con PONVORY después de alemtuzumab.

Por lo general, el uso de PONVORY puede iniciarse inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatiramer.

### 7.2 Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT, fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

No se ha estudiado PONVORY en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT.

Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ej., quinidina, procainamida) y de Clase III (por ej., amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de Torsades de Pointes en pacientes con bradicardia. Si se considera el tratamiento con PONVORY, se debe consultar a un cardiólogo.

Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con PONVORY generalmente no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas, bloqueadores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (por ej., verapamilo, diltiazem) u otros medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca (por ej., digoxina) [consulte Advertencias y precauciones (5.2) e Interacciones farmacológicas (7.3)]. Si se considera el tratamiento con PONVORY, se debe consultar a un cardiólogo.

### 7.3 Betabloqueantes

Se debe tener precaución cuando se inicie PONVORY en pacientes que reciben tratamiento con un betabloqueante debido a los efectos aditivos sobre la disminución de la frecuencia cardíaca; puede ser necesaria la interrupción

temporal del tratamiento con betabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con PONVORY [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]. El tratamiento con betabloqueantes puede iniciarse en pacientes que reciben dosis estables de PONVORY.

### 7.4 Vacunación

Las vacunas pueden ser menos efectivas durante y hasta 1 a 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con PONVORY. El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos puede conllevar el riesgo de infección y, por lo tanto, debe evitarse durante el tratamiento con PONVORY y durante 1 a 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con PONVORY [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

### 7.5 Inductores potentes de CYP3A4 y UGT1A1

Las evaluaciones *in vitro* y los datos clínicos limitados indicaron que el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 y UGT1A1 (por ej., rifampina, fenitoína, carbamazepina) puede disminuir la exposición sistémica a ponesimod. No está claro si esta disminución de la exposición sistémica a ponesimod tiene relevancia clínica. No se recomienda la administración conjunta de PONVORY con inductores potentes de CYP3A4 y UGT1A1.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de los riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados de PONVORY en mujeres embarazadas. En estudios con animales, la administración de ponesimod durante el embarazo produjo efectos adversos sobre el desarrollo, incluida la mortalidad del embrión y malformaciones fetales, en ausencia de toxicidad materna. En ratas y conejos, se produjeron malformaciones viscerales y esqueléticas con exposiciones maternas a ponesimod clínicamente relevantes [consulte Datos]. Se ha demostrado que el receptor afectado por ponesimod (receptor 1 de esfingosina-1-fosfato) tiene un papel importante en la embriogénesis, incluido el desarrollo vascular y neural.

En la población general de los EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para la población indicada.

#### Datos

##### Datos en animales

Cuando ponesimod (0, 1, 10 o 40 mg/kg/día) se administró por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis, se observó un aumento de la incidencia de malformaciones fetales que afectaban principalmente a las extremidades (sindactilia y ectrodactilia) y al sistema cardiovascular (incluidos defectos del tabique ventricular) en todos los casos excepto en la dosis más baja probada. Se observó una alta incidencia de muerte embriofetal con la dosis más alta probada. No se observó toxicidad materna, lo que indica un efecto selectivo sobre el feto. La exposición al plasma (AUC) con la dosis sin efecto (1 mg/kg/día) para los efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal en ratas fue menor que en humanos con la dosis humana recomendada (RHD) de 20 mg/día.

Cuando ponesimod (0, 0.25, 1 o 4 mg/kg/día) se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis, se observó un aumento en la pérdida posimplantación y variaciones fetales (viscerales y esqueléticas) con la dosis más alta probada. No se observó toxicidad materna. La exposición al plasma (AUC) con la dosis sin efecto (1 mg/kg/día) para los efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal en conejos fue menor que en humanos a la RHD. En un estudio de búsqueda de rango de dosis en conejas preñadas, la administración oral de ponesimod (0, 6, 20 o 60 mg/kg/día) durante la organogénesis, se observó un aumento en la muerte embriofetal y malformaciones de las extremidades fetales (braquidactilia) con la dosis más baja probada; a las dosis más altas, no hubo fetos vivos.

Cuando ponesimod (5, 10 o 20 mg/kg) se administró por vía oral a ratas hembras durante la gestación y la lactancia, la descendencia mostró una disminución de la supervivencia, una reducción del aumento de peso corporal y una reducción de la fertilidad y el rendimiento reproductivo (aumentos en la pérdida antes y después de la implantación) con la dosis más alta probada, deterioro neuroconductual (aumento de la actividad locomotriz) en las dosis medias y altas, y la maduración sexual retrasada en todas las dosis probadas. No se identificó una dosis sin efecto para los efectos adversos sobre el desarrollo pre y posnatal en ratas. La exposición al plasma (AUC) en las madres con la dosis más baja probada fue menor que en los humanos a la RHD.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de los riesgos

No existen datos sobre la presencia de PONVORY en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. Cuando se administró ponesimod por vía oral a ratas hembras durante la gestación y la lactancia, se detectó ponesimod en el plasma de la descendencia, lo que sugiere la excreción de ponesimod en la leche.

Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud se deben considerar junto con la necesidad clínica de PONVORY de la madre y con cualquier efecto adverso posible en el niño lactante causado por PONVORY o por las condiciones subyacentes de la maternidad.

### 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

#### Anticoncepción

##### Mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con PONVORY, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre la posibilidad de un riesgo grave para el feto y la necesidad de que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PONVORY [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Debido a que la eliminación de ponesimod del cuerpo tarda aproximadamente una semana luego de la interrupción del tratamiento, el riesgo para el feto puede persistir, y las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante este período [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*].

### 8.4 Uso pediátrico

Aún no se determinó la seguridad y la eficacia del medicamento en los pacientes pediátricos.

#### Datos de toxicidad en animales jóvenes

La administración oral de ponesimod (0, 1, 10, 30 o 100 mg/kg/día) a ratas jóvenes desde el día 28 al 91 después del nacimiento resultó en histopatología pulmonar (histiocitosis alveolar/edema) y disminución de la función inmunológica (respuesta de anticuerpos dependiente de células T) con las dos dosis más altas probadas. Se observó disminución del crecimiento (aumento de peso corporal o de la longitud de los huesos largos) con todas las dosis excepto con la baja, y se observó deterioro neuroconductual (aumento de la actividad locomotora) con la dosis más alta probada. La disminución del recuento de linfocitos y el deterioro neuroconductual persistieron al final de un período de recuperación de 4 semanas.

### 8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de PONVORY no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. El uso de PONVORY en pacientes ancianos debe ser prudente y reflejar la mayor frecuencia de reducción de la función hepática, renal o cardíaca y la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

### 8.6 Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

No se recomienda el uso de PONVORY en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B y C, respectivamente), debido a que el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

## 10 SOBREDOSIS

#### Síntomas y signos

En pacientes con sobredosis de PONVORY, especialmente tras el inicio/reinicio del tratamiento, es importante observar los signos y síntomas de bradicardia, así como los bloqueos de la conducción AV, que pueden incluir el monitoreo durante la noche. Se requieren mediciones periódicas de la frecuencia del pulso y la presión arterial, y se deben realizar ECG [consulte *Advertencias y precauciones (5.2, 5.5)* y *Farmacología clínica (12.2)*].

#### Tratamiento

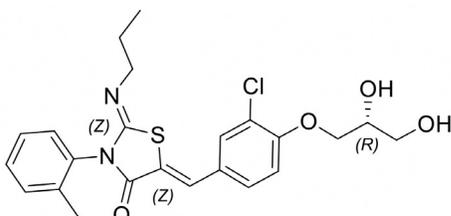
No existe un antídoto específico para ponesimod. Ni la diálisis ni el intercambio de plasma provocarían la eliminación significativa de ponesimod del cuerpo. La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por PONVORY puede revertirse con atropina.

En caso de sobredosis, se debe suspender PONVORY y administrar un tratamiento de apoyo general hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto. Es recomendable ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para obtener las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis.

## 11 DESCRIPCIÓN

PONVORY (ponesimod) es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato.

El nombre químico de ponesimod es (2Z,5Z)-5-[3-cloro-4-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]benzilidene]-3-(2-metilfenil)-2-(propilimino)-1,3-tiazolidin-4-ona. Tiene un centro quiral con configuración absoluta de (R). Su fórmula molecular es C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S y su peso molecular es de 460.97 g/mol. Ponesimod tiene la siguiente fórmula estructural:



Ponesimod es un polvo de color blanco a amarillento claro que es prácticamente insoluble o insoluble en agua.

PONVORY (ponesimod) se proporciona en comprimidos recubiertos de 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg y 20 mg para administración oral.

Los comprimidos incluyen los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona K30, sílice coloidal anhidra y lauril sulfato sódico.

Cada recubrimiento de comprimido contiene óxido ferroso-férrico (incluido en los comprimidos recubiertos de 4 mg, 5 mg, 8 mg y 9 mg), hidroxipropil metilcelulosa 2910, óxido de hierro rojo (incluido en los comprimidos recubiertos de 3 mg, 4 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg y 10 mg), óxido de hierro amarillo (incluido en los comprimidos recubiertos de 3 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 10 mg y 20 mg), lactosa monohidrato, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio y triacetina.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

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

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

### 12.2 Farmacodinámica

#### Sistema inmunitario

En voluntarios sanos, PONVORY induce una reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos de sangre periférica a partir de una dosis única de 5 mg, con la mayor reducción observada 6 horas después de la dosis, causada por el secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Después de 7 dosis diarias de 20 mg, la mayor disminución en el recuento medio absoluto de linfocitos fue del 26 % del valor inicial (650 células/μl), observado 6 horas después de la administración. Se ven afectados todos los subconjuntos de células B de sangre periférica [CD19+] y células T [CD3+], T colaboradoras [CD3+CD4+], y T citotóxicas [CD3+CD8+], mientras que no se ven afectadas las células NK. Las células T colaboradoras fueron más sensibles a los efectos del ponesimod que las células T citotóxicas.

Los modelos de FC/FD indican que los recuentos de linfocitos volvieron al rango normal en más del 90 % de los sujetos sanos dentro de 1 a 2 semanas después de suspender el tratamiento. En el Estudio 1, los recuentos de linfocitos periféricos volvieron al rango normal dentro de las 2 semanas posteriores a la interrupción de PONVORY.

#### Ritmo y frecuencia cardíaca

PONVORY provoca una reducción transitoria dependiente de la dosis en la frecuencia cardíaca (FC) y retrasos en la conducción AV al inicio del tratamiento [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]. La frecuencia cardíaca disminuye hasta estabilizarse a dosis mayores o iguales a 40 mg [2 veces la dosis de mantenimiento recomendada], y los eventos bradiaritmicos (bloqueos AV) se detectaron con una mayor incidencia con el tratamiento con PONVORY, en comparación con el placebo. Este efecto comienza dentro de la primera hora de la dosis y alcanza su máximo entre 2 a 4 horas después de la dosis. La FC generalmente vuelve a los valores previos a la dosis de 4 a 5 horas después de la dosis el Día 1, y el efecto disminuye con la administración repetida, lo que indica tolerancia.

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

#### Betabloqueantes

El efecto cronotrópico negativo de la administración de PONVORY junto con propranolol se evaluó en un estudio de seguridad farmacodinámico específico. La adición de PONVORY al propranolol en estado estable tiene un efecto aditivo sobre el efecto de la FC [consulte *Interacciones farmacológicas (7.3)*].

#### Electrofisiología cardíaca

En un estudio exhaustivo del intervalo QT, la administración diaria de dosis de ponesimod de 40 mg y 100 mg (respectivamente 2 y 5 veces la dosis de mantenimiento recomendada) hasta que se alcanzaron las condiciones de equilibrio dio lugar a una prolongación de los intervalos QT corregidos con la fórmula Fridericia (QTcF), con la media máxima (límite superior del 90 % del intervalo de confianza bilateral) en 11.8 ms (40 mg) y 16.2 ms (100 mg). Ningún sujeto tuvo un QTcF absoluto superior a 480 ms o un ΔQTcF superior a 90 ms durante el tratamiento con ponesimod.

#### Función pulmonar

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV<sub>1</sub> y FVC en los sujetos tratados con PONVORY, y fueron mayores que en los sujetos que tomaron placebo [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]. Estos efectos pueden revertirse con la administración de un agonista beta2 de acción corta.

### 12.3 Farmacocinética

Después de la administración oral de ponesimod, la C<sub>máx</sub> y el AUC aumentaron aproximadamente de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis estudiado (1 a 75 mg). Los niveles en el estado estable son aproximadamente de

2.0 a 2.6 veces mayores que con una dosis única y se alcanzan después de 3 días de la administración de la dosis de mantenimiento de ponesimod.

La farmacocinética de ponesimod es similar en sujetos sanos y pacientes con esclerosis múltiple, con una variabilidad entre sujetos del 25 % entre los estudios.

#### Absorción

La concentración plasmática máxima de ponesimod se alcanza de 2 a 4 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis de 10 mg es del 84 %.

#### Efecto de los alimentos

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

#### Distribución

Tras la administración intravenosa en sujetos sanos, el volumen de distribución en estado estacionario de ponesimod es de 160 l.

Ponesimod se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (>99 %) y es distribuido principalmente (78.5 %) en la fracción plasmática de sangre total. Los estudios en animales muestran que el ponesimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

#### Metabolismo

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

Los experimentos con preparaciones de hígado humano indican que el metabolismo de ponesimod a M13 ocurre principalmente a través de una combinación de actividades enzimáticas distintas del citocromo P450 (CYP450). Múltiples enzimas CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A y CYP4F12) y no CYP450 catalizan la oxidación de ponesimod a M12. Ponesimod también se somete a glucuronidación directa (principalmente UGT1A1 y UGT2B7).

#### Excreción

Después de una única administración intravenosa, la depuración total de ponesimod es de 3.8 l/hora. La semivida de eliminación después de la administración oral es de aproximadamente 33 horas.

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

#### Poblaciones específicas

##### Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En sujetos adultos con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada [CrCl], según lo determinado por Cockcroft-Gault, entre 30–59 ml/min para moderado y <30 ml/min para grave), no hubo cambios significativos en la  $C_{m\max}$  y el AUC de ponesimod, en comparación con sujetos con función renal normal (CrCl >90 ml/min). No se ha estudiado el efecto de la diálisis sobre la FC de ponesimod. Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas (mayor de 99 %) de ponesimod, no se espera que la diálisis altere la concentración de ponesimod total y libre, y no se anticipan ajustes de dosis basados en estas consideraciones.

##### Insuficiencia hepática

En sujetos adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B y C de Child-Pugh, respectivamente), no se observaron cambios en la  $C_{m\max}$  de ponesimod, pero el AUC<sub>0-∞</sub> de ponesimod aumentó 1.3, 2.0 y 3.1 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

##### Edad

No se determinó que la edad (rango: 17 a 65 años) influya significativamente en la farmacocinética de ponesimod en los análisis de farmacocinética poblacional. Se desconoce el efecto de la edad (65 años y más) sobre la farmacocinética de ponesimod [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.5)].

##### Sexo

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

##### Raza

No se observaron diferencias en la farmacocinética entre sujetos japoneses y caucásicos.

#### Estudios de interacción farmacológica

##### Betabloqueantes

En un estudio de interacción farmacológica, el régimen de ajuste de la dosis de ponesimod [consulte *Posología y forma de administración* (2.2)] se administró a sujetos que recibieron propranolol (80 mg) una vez al día en estado estable. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética de ponesimod o propranolol. En comparación con ponesimod solo, la combinación de propranolol y la primera dosis de ponesimod (2 mg) produjo una disminución media de la frecuencia cardíaca por hora de 12.4 lpm (IC del 90 %: -15.6 a -9.1). En comparación

con ponesimod solo, el propranolol administrado en combinación con la primera dosis de mantenimiento de ponesimod (20 mg) dio lugar a una disminución media de la frecuencia cardíaca por hora de 7.4 lpm (IC del 90 %: -10.9 a -3.9).

#### Efecto de otros medicamentos sobre ponesimod

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

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

Las evaluaciones *in vitro* y los datos clínicos limitados indicaron que el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 y UGT1A1 (por ej., rifampina, fenitoína, carbamazepina) puede disminuir la exposición sistémica de ponesimod [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.5)].

#### Efecto de ponesimod en otros medicamentos

Las investigaciones *in vitro* indican que con la dosis recomendada de 20 mg una vez al día, ponesimod y su metabolito M13 no muestran ningún potencial de interacción farmacológica clínicamente relevante para las enzimas CYP o UGT, o los transportadores.

#### Anticonceptivos orales

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

### **13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

#### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

##### Carcinogénesis

La administración oral de ponesimod a ratones (0, 50, 150 o 400 mg/kg/día en machos y 30, 100 o 300 mg/kg/día en hembras) durante hasta 2 años dio lugar a incidencias de hemangiosarcoma y hemangioma y hemangiosarcoma combinados en machos con todas las dosis y con la dosis más alta probada en hembras. La exposición al plasma (AUC) a la dosis más baja probada en machos (50 mg/kg/día) fue aproximadamente 5 veces mayor que en humanos a la dosis humana recomendada (RHD) de 20 mg.

La administración por vía oral de ponesimod a ratas (0, 3, 10 o 30 mg/kg/día en machos y 0, 10, 30 o 100 mg/kg/día en hembras) durante un máximo de 2 años no dio lugar a un aumento de los tumores. La exposición plasmática a la dosis más alta probada en machos (30 mg/kg/día) fue aproximadamente 4 veces mayor que en humanos a la dosis humana recomendada (RHD) de 20 mg.

##### Mutagénesis

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

##### Fertilidad

En estudios separados, la administración oral de ponesimod (0, 10, 30 o 100 mg/kg/día) para las ratas macho y hembra antes y durante el período de apareamiento y la continuación en las hembras hasta el Día 6 de gestación no produjo efectos sobre la fertilidad. La exposición plasmática a ponesimod a la dosis más alta probada fue aproximadamente 10 veces mayor (machos) y 30 veces mayor (hembras) que en humanos a la dosis humana recomendada (RHD) de 20 mg/día.

#### **13.2 Toxicología o farmacología animal**

Se observaron aumentos en el peso pulmonar y la histopatología (histicitosis alveolar, edema) en estudios de toxicidad oral en ratones, ratas y perros. A las dosis más altas probadas en estudios a corto plazo, la histicitosis alveolar se asoció con edema pulmonar, enfisema o hialinosis, y con hiperplasia bronquioloalveolar después de la interrupción de la dosificación en ratas e histicitosis alveolar e hialinosis en perros. Los efectos tendían a estar ausentes o ser menos graves después del tratamiento crónico. Estos hallazgos se consideran secundarios al aumento de la permeabilidad vascular causada por la modulación del receptor S1P<sub>1</sub>. Los NOAEL para hallazgos pulmonares en los estudios de toxicidad oral de 4 semanas en ratas y perros se asociaron con exposiciones plasmáticas (AUC) similares o inferiores a las esperadas en humanos a la dosis humana recomendada (RHD) de 20 mg/día.

En los perros, las lesiones arteriales coronarias (engrosamiento de la pared del vaso, hiperplasia/hipertrofia de las células de músculos lisos de la túnica media, fibrosis subendocárdica) que afectan al músculo papilar del ventrículo izquierdo se observaron en estudios de toxicidad oral de 13 a 52 semanas de duración. En el NOAEL (2 mg/kg/día) para estos hallazgos, las exposiciones plasmáticas (AUC) fueron aproximadamente 2 veces mayores que las esperadas en humanos con la RHD.

#### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de PONVORY se demostró en el Estudio 1, un estudio de superioridad aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, de grupos paralelos en pacientes con formas recidivantes de EM (NCT02425644). Los pacientes fueron tratados durante 108 semanas. Este estudio incluyó a pacientes que tenían una puntuación de 0 a 5.5 en la Escala de estado de discapacidad expandida (EDSS) al inicio del estudio, que habían experimentado al menos una recaída en el año anterior, o dos recaídas en los 2 años anteriores, o que tenían al menos una lesión realzada con gadolinio (realzada con Gd) en una resonancia magnética cerebral dentro de los 6 meses anteriores o al inicio del estudio. Se excluyeron los pacientes con EM primaria progresiva.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir PONVORY una vez al día, comenzando con un ajuste de la dosis de 14 días [consulte Posología y forma de administración (2.2)] o teriflunomida 14 mg. Se realizaron evaluaciones neurológicas al inicio del estudio, cada 3 meses durante el estudio y en el momento de la sospecha de recaída. Se realizaron resonancias magnéticas cerebrales al inicio del estudio y en las Semanas 60 y 108.

El criterio de valoración principal fue la tasa de recaída anualizada (ARR) durante el período de estudio. Las medidas de resultado adicionales incluyeron: 1) la cantidad de nuevas lesiones T1 realzadas con Gd desde el inicio hasta la Semana 108, 2) la cantidad de lesiones T2 nuevas o agrandadas (sin recuento doble de lesiones) desde el inicio hasta la Semana 108, y 3) el tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 y 6 meses. Una progresión de discapacidad confirmada se definió como un aumento de al menos 1.5 en la EDSS para pacientes con una puntuación EDSS inicial de 0, un aumento de al menos 1.0 en la EDSS para pacientes con una puntuación EDSS inicial de 1.0 a 5.0, o un aumento de al menos 0.5 en EDSS para pacientes con una puntuación EDSS inicial de al menos 5.5, que se confirmó después de 3 meses y 6 meses.

Un total de 1133 pacientes fueron asignados al azar a PONVORY (N=567) o a teriflunomida 14 mg (N=566); el 86.4 % de los pacientes tratados con PONVORY y el 87.5 % de los pacientes tratados con teriflunomida 14 mg completaron el estudio según el protocolo. Al inicio del estudio, la edad media de los pacientes era de 37 años, el 97 % eran blancos y el 65 % eran mujeres. La duración promedio de la enfermedad fue de 7.6 años, el número promedio de recaídas en el año anterior fue de 1.3 y la puntuación promedio de la EDSS fue de 2.6; el 57 % de los pacientes no había recibido ningún tratamiento previo sin esteroides para la EM. Al inicio del estudio, el 42.6 % de los pacientes tenían una o más lesiones T1 realzadas con Gd (promedio de 2.0) en su exploración de resonancia magnética inicial.

La ARR fue estadísticamente y significativamente más baja en los pacientes tratados con PONVORY que en los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. La cantidad de lesiones T1 realzadas con Gd y la cantidad de lesiones T2 nuevas o agrandadas fueron estadísticamente y significativamente más bajas en los pacientes tratados con PONVORY que en los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados de progresión de la discapacidad confirmada a los 3 y 6 meses entre los pacientes tratados con PONVORY y teriflunomida 14 mg durante 108 semanas.

Los resultados de eficacia del Estudio 1 se presentan en la Tabla 4.

**Tabla 4: Criterios de valoración clínica y de resonancia magnética del Estudio 1**

Criterios de valoración	PONVORY 20 mg	Teriflunomida 14 mg
	N=567	N=566
<b>Criterios de valoración clínica</b>		
Tasa de recaída anualizada <sup>a</sup>	0.202	0.290
Reducción relativa	30.5 % (p=0.0003)	
Porcentaje de pacientes sin recaída <sup>b</sup>	70.7 %	60.6 %
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses <sup>c</sup>	10.8 %	13.2 %
Cociente de peligro <sup>d</sup>	0.83 (p=0.29) <sup>e</sup>	
<b>Criterios de valoración de IRM<sup>b, f</sup></b>		
Número promedio de lesiones hiperintensas T2 nuevas o agrandadas por año	1.40	3.16
Reducción relativa	55.7 % (p < 0.0001)	
Cantidad media de lesiones realzadas con T1 Gd mediante resonancia magnética	0.18	0.43
Reducción relativa	58.5 % (p < 0.0001)	

Todos los análisis se basan en el conjunto de análisis completo (FAS), que incluye a todos los pacientes aleatorizados. N se refiere a la cantidad de pacientes incluidos en el FAS, por grupo de tratamiento.

- <sup>a</sup> Definido como recaídas confirmadas por año durante el período de estudio (modelo de regresión binomial negativa con variables de estratificación (EDSS ≤3.5 en comparación con EDSS >3.5; tratamiento sin esteroides para la EM en los últimos 2 años antes de la aleatorización [S/No]) y el número de recaídas en el año anterior al ingreso al estudio (<=1, >=2) como covariables).
- <sup>b</sup> Durante el período de estudio de aproximadamente 108 semanas.
- <sup>c</sup> Progresión de la discapacidad definida como un aumento de 1.5 puntos en la EDSS para pacientes con una puntuación EDSS inicial de 0, aumento de 1.0 puntos en la EDSS para pacientes con una puntuación EDSS inicial de 1.0 a 5.0, o un aumento de 0.5 puntos en la EDSS para pacientes con una puntuación EDSS inicial de al menos 5.5 confirmada 3 meses después. La proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses se refiere a estimados Kaplan-Meier en la Semana 108.
- <sup>d</sup> Definido como el tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada de 3 meses a lo largo del período de estudio (modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado, valor p basado en la prueba de rango logarítmico estratificado).
- <sup>e</sup> No es estadísticamente significativo.
- <sup>f</sup> Cantidad acumulada de lesiones activas únicas combinadas (CUAL), definidas como lesiones T2 nuevas o agrandadas o lesiones T1 realzadas con Gd (sin recuento doble), el promedio de lesiones por año fue de 1.41 con ponesimod 20 mg (N=539), y 3.16 con teriflunomida 14 mg (N=536), una reducción relativa del 56 % (p < 0.0001).

Se observó un efecto similar de PONVORY sobre la ARR y los resultados secundarios de la resonancia magnética en comparación con teriflunomida 14 mg en subgrupos exploratorios definidos por edad, sexo, tratamiento previo sin esteroides para la EM y actividad inicial de la enfermedad.

#### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

##### 16.1 Presentación

PONVORY® (ponesimod) está disponible como comprimidos redondos, biconvexos, recubiertos que se suministran en las siguientes concentraciones y configuraciones de envase.

##### Envase de inicio

Concentración de los comprimidos	Color del comprimido	Tamaño del comprimido	Grabado en el comprimido	Tamaño del envase	Código NDC
2 mg	Blanco	5.0 mm	"2" en un lado y un arco en el otro lado.	Envase de inicio a prueba de niños (14 comprimidos).	NDC 50458-707-14
3 mg	Rojo	5.0 mm	"3" en un lado y un arco en el otro lado.		
4 mg	Púrpura	5.0 mm	"4" en un lado y un arco en el otro lado.		
5 mg	Verde	8.6 mm	"5" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.		
6 mg	Blanco	8.6 mm	"6" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.		
7 mg	Rojo	8.6 mm	"7" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.		
8 mg	Púrpura	8.6 mm	"8" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.		
9 mg	Marrón	8.6 mm	"9" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.		
10 mg	Naranja	8.6 mm	"10" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.		

Frasco de la dosis de mantenimiento:

Concentración de los comprimidos	Color del comprimido	Tamaño del comprimido	Grabado en el comprimido	Tamaño del envase	Código NDC
20 mg	Amarillo	8.6 mm	"20" en un lado y un arco y una "A" en el otro lado.	Envase de 30 comprimidos con cierre a prueba de niños. Cada frasco contiene un sobre desecante.	NDC 50458-720-30

**16.2 Almacenamiento y manipulación**

Envase de inicio

Almacene entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [consulte *Temperatura ambiente controlada de la USP*].

Guarde en el envase original.

Frasco de la dosis de mantenimiento:

Almacene entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [consulte *Temperatura ambiente controlada de la USP*].

Guarde en el envase original. No deseche el material secante. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance de los niños.

**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Administración

Informe a los pacientes que no suspendan PONVORY sin antes hablarlo con el proveedor de atención médica que lo prescribe. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si accidentalmente toman más PONVORY de lo recetado.

Indique a los pacientes que tomen los comprimidos enteros.

Riesgo de infecciones

Informe a los pacientes que pueden tener un mayor riesgo de infecciones, algunas de las cuales podrían poner en peligro la vida, cuando toman PONVORY y durante 1 o 2 semanas después de suspenderlo, y que deben comunicarse con su proveedor de atención médica si desarrollan síntomas de infección [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Informe a los pacientes que deben evitar aplicarse vacunas que contienen virus vivos (vacunas vivas *atenuadas*) durante el tratamiento con PONVORY, y que deben interrumpir el uso de PONVORY 1 o 2 semanas antes y hasta 4 semanas después de una vacunación planificada. Recomiende que los pacientes pospongan el tratamiento con PONVORY durante al menos 1 mes después de la vacunación contra el VZV. Informe a los pacientes que el uso previo o concomitante de medicamentos que inhiben el sistema inmunitario puede aumentar el riesgo de infección.

Efectos cardíacos

Informe a los pacientes que el inicio del tratamiento con PONVORY provoca una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]. Informe a los pacientes que para reducir este efecto es necesario ajustar la dosis. Informe a los pacientes que también es necesario ajustar la dosis si se omiten 4 o más dosis diarias consecutivas durante el inicio del tratamiento o el tratamiento de mantenimiento [consulte *Posología y forma de administración (2.2, 2.4)* y *Advertencias y precauciones (5.2)*]. Informe a ciertos pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes que deberán ser controlados en el consultorio del médico u otro centro durante al menos 4 horas después de la primera dosis y después del reinicio si el tratamiento se interrumpe o se suspende durante cierto tiempo [consulte *Posología y forma de administración (2.3)*].

Efectos respiratorios

Indique a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si experimentan cambios en la visión [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Lesión hepática

Informe a los pacientes que PONVORY puede provocar el aumento de las enzimas hepáticas. Informe al paciente que debe ponerse en contacto con su proveedor de atención médica si tiene náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia inexplicables u orina oscura durante el tratamiento [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Neoplasias cutáneas malignas

Informe a los pacientes que el riesgo de carcinoma basocelular aumenta con el uso de PONVORY y que se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células escamosas. Informe a los pacientes que cualquier lesión cutánea sospechosa debe evaluarse de inmediato. Recomiende a los pacientes que limiten la exposición a la luz solar y ultravioleta usando ropa protectora y un protector solar con factor de protección alto [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Embarazo y riesgo fetal

Informe a los pacientes que, de acuerdo con lo que indican los estudios en animales, PONVORY puede causar daño fetal. Hable con las mujeres en edad fértil si están embarazadas, si podrían estar embarazadas o si están tratando de quedar embarazadas. Informe a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PONVORY y durante una semana después de haber suspendido PONVORY. Recomiende a las pacientes que informen de inmediato a su proveedor de atención médica si están embarazadas o planean quedar embarazadas [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*].

Edema macular

Informe a los pacientes que PONVORY puede causar edema macular y que deben comunicarse con su proveedor de atención médica si experimentan algún cambio en su visión mientras toman PONVORY [consulte *Advertencias y precauciones (5.8)*]. Informe a los pacientes con diabetes mellitus o antecedentes de uveítis que aumenta su riesgo de sufrir edema macular.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Aconseje a los pacientes que informen de inmediato a su proveedor de atención médica sobre cualquier síntoma relacionado con la aparición repentina de dolor de cabeza intenso, estado mental alterado, alteraciones visuales o convulsiones. Informe a los pacientes que el retraso en el tratamiento podría provocar secuelas neurológicas permanentes [consulte *Advertencias y precauciones (5.9)*].

Aumento grave de la discapacidad después de la suspensión de PONVORY

Informe a los pacientes que se ha reportado un aumento grave de la discapacidad después de la suspensión del tratamiento con otro modulador del receptor S1P como PONVORY. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si desarrollan un empeoramiento de los síntomas de la EM después de la suspensión del tratamiento con PONVORY [consulte *Advertencias y precauciones (5.11)*].

Efectos sobre el sistema inmunitario después de la suspensión de PONVORY

Informe a los pacientes que PONVORY sigue teniendo efectos, como efectos reductores en el recuento de linfocitos periféricos, durante 1 a 2 semanas después de la última dosis [consulte *Advertencias y precauciones (5.12)*].

Ingrediente activo fabricado en Austria.

Fabricado para:  
Janssen Pharmaceuticals, Inc.  
Titusville, NJ 08560, USA

© 2021 Janssen Pharmaceutical Companies

**GUÍA DEL MEDICAMENTO  
PONVORY® (pon-VOR-ee)  
(ponesimod)  
comprimidos, para uso oral**

**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre PONVORY?**

**PONVORY puede causar efectos secundarios graves, como:**

**1. Infecciones.** PONVORY puede aumentar su riesgo de infecciones graves que pueden poner en peligro la vida y ser potencialmente mortales. PONVORY reduce la cantidad de glóbulos blancos (linfocitos) en la sangre. Por lo general, esto volverá a la normalidad dentro de 1 a 2 semanas después de suspender el tratamiento. Su proveedor de atención médica debe revisar un análisis de sangre reciente de sus glóbulos blancos antes de que comience a tomar PONVORY.

Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas de una infección durante el tratamiento con PONVORY y durante 1 a 2 semanas después de su última dosis de PONVORY:

- fiebre
- náuseas
- cansancio
- vómitos
- dolores corporales
- dolor de cabeza con fiebre, rigidez del cuello, sensibilidad a la luz, náuseas o confusión (estos pueden ser síntomas de meningitis, una infección de la membrana que recubre el cerebro y la columna vertebral)
- escalofríos

Su proveedor de atención médica puede retrasar el inicio de su tratamiento con PONVORY o suspenderlo si tiene una infección.

**2. Frecuencia cardíaca lenta (bradicardia o bradiarritmia) cuando comienza a tomar PONVORY.** PONVORY puede hacer que su frecuencia cardíaca disminuya, especialmente después de tomar su primera dosis. Debe realizarse una prueba para revisar la actividad eléctrica del corazón llamada electrocardiograma (ECG) antes de tomar su primera dosis de PONVORY.

**Empiece su tratamiento con PONVORY únicamente con el Envase de inicio.** Debe usar el Envase de inicio de PONVORY para aumentar lentamente la dosis durante un período de 14 días para ayudar a reducir el efecto de la desaceleración de la frecuencia cardíaca. Es importante que siga las indicaciones de las dosis recomendadas. Consulte **“¿Cómo debo tomar PONVORY?”**

Llame a su proveedor de atención médica si experimenta los siguientes síntomas de frecuencia cardíaca lenta:

- mareos
- dificultad para respirar
- aturdimiento
- confusión
- siente que su corazón late lentamente o saltea latidos
- dolor en el pecho
- cansancio

Siga las indicaciones de su proveedor de atención médica cuando comience a tomar PONVORY y cuando omita una dosis. Consulte **“¿Cómo debo tomar PONVORY?”**

**Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PONVORY?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.**

**¿Qué es PONVORY?**

- PONVORY es un medicamento recetado que se usa para el tratamiento de formas recidivantes de esclerosis múltiple, para incluir el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad remitente-recidivante y la enfermedad progresiva secundaria activa, en adultos.
- Se desconoce si PONVORY es seguro y eficaz para niños.

**No tome PONVORY si:**

- ha tenido un ataque cardíaco, dolor en el pecho llamado angina inestable, accidente cerebrovascular o miniaccidente cerebrovascular (ataque isquémico transitorio o AIT), o ciertos tipos de insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses.
- tiene ciertos tipos de bloqueo cardíaco o latidos cardíacos irregulares o anormales (arritmia), a menos que tenga un marcapasos.

Hable con su proveedor de atención médica antes de tomar PONVORY si tiene alguna de estas afecciones o no sabe si tiene alguna de estas afecciones.

**Antes de tomar PONVORY, informe al proveedor de atención médica sobre todas las demás enfermedades que padezca, incluso si:**

- tiene fiebre o infección, o no puede combatir infecciones debido a una enfermedad o porque toma medicamentos que debilitan su sistema inmunitario.
- ha tenido varicela o ha recibido la vacuna contra la varicela. Su proveedor de atención médica puede realizarle un análisis de sangre para detectar el virus de la varicela. Es posible que deba recibir el ciclo completo de la vacuna contra la varicela y luego esperar 1 mes antes de comenzar a tomar PONVORY.
- tiene un ritmo cardíaco lento.
- tiene latidos cardíacos irregulares o anormales (arritmia).
- tiene antecedentes de accidente cerebrovascular.
- tiene problemas cardíacos, incluido un ataque cardíaco o dolor de pecho.
- tiene problemas respiratorios, incluso durante el sueño (apnea del sueño).
- tiene problemas hepáticos.
- tiene presión arterial alta.
- ha tenido o tiene ahora un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma basocelular (CCB), melanoma o carcinoma de células escamosas.
- tiene problemas oculares, especialmente una inflamación del ojo denominada uveítis.
- tiene diabetes.
- está embarazada o planea quedar embarazada. PONVORY puede dañar al bebé nonato. Si está embarazada o planea quedar embarazada, consulte con su proveedor de atención médica. Si es una mujer que puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento con PONVORY y durante 1 semana después de dejar de tomar PONVORY. Hable con su proveedor de atención médica acerca de los métodos anticonceptivos que puede usar durante ese tiempo. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada mientras toma PONVORY o dentro de 1 semana después de dejar de tomar PONVORY.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se desconoce si PONVORY pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si toma PONVORY.

**Comuníquese a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas o los suplementos naturales.**

El uso de PONVORY y de ciertos otros medicamentos podría afectar unos a otros y causar efectos secundarios graves.

En particular, informe a su proveedor de atención médica si está tomando o ha tomado:

- medicamentos para controlar el ritmo cardíaco (antiarrítmicos), la presión arterial (antihipertensivos) o los latidos cardíacos (como bloqueadores de los canales de calcio o betabloqueantes).
- medicamentos que afectan su sistema inmunitario, como alemtuzumab.
- medicamentos como rifampina, fenitoína o carbamazepina.
- No debe aplicarse vacunas **atenuadas** durante el tratamiento con PONVORY, durante al menos 1 mes antes de tomar PONVORY y durante 1 a 2 semanas después de dejar de tomar PONVORY. Si se aplica una vacuna atenuada, puede contraer la infección que la vacuna estaba destinada a prevenir. Es posible que las vacunas no funcionen tan bien cuando se administran durante el tratamiento con PONVORY.

Hable con su proveedor de atención médica si no está seguro de si recibe alguno de estos medicamentos.

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de sus medicamentos para mostrársela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando adquiera un nuevo medicamento.

**¿Cómo debo tomar PONVORY?**

Recibirá un envase de inicio de 14 días. Debe comenzar con PONVORY aumentando lentamente las dosis durante las dos primeras semanas. Siga el cronograma de dosis en la tabla a continuación. Esto puede reducir el riesgo de ralentización de la frecuencia cardíaca.

Día del envase de inicio	Dosis diaria
Día 1	Comprimido de 2 mg 1 vez al día
Día 2	Comprimido de 2 mg 1 vez al día
Día 3	Comprimido de 3 mg 1 vez al día
Día 4	Comprimido de 3 mg 1 vez al día
Día 5	Comprimido de 4 mg 1 vez al día
Día 6	Comprimido de 4 mg 1 vez al día
Día 7	Comprimido de 5 mg 1 vez al día
Día 8	Comprimido de 6 mg 1 vez al día
Día 9	Comprimido de 7 mg 1 vez al día
Día 10	Comprimido de 8 mg 1 vez al día
Día 11	Comprimido de 9 mg 1 vez al día
Día 12	Comprimido de 10 mg 1 vez al día
Día 13	Comprimido de 10 mg 1 vez al día
Día 14	Comprimido de 10 mg 1 vez al día
Mantenimiento	Dosis diaria
Día 15 en adelante	Comprimido de 20 mg 1 vez al día

- Tome PONVORY exactamente como se lo indica su proveedor de atención médica.
- Tome PONVORY 1 vez al día.
- Trague los comprimidos de PONVORY enteros.
- PONVORY se puede ingerir con o sin alimentos.
- No deje de tomar PONVORY sin antes consultar con su proveedor de atención médica.
- No omita una dosis.
- Empiece a tomar PONVORY con un envase de inicio de 14 días.
- Si omite tomar 1, 2 o 3 comprimidos seguidos de PONVORY en el envase de inicio de 14 días, continúe el tratamiento tomando la primera dosis que omitió. Tome 1 comprimido no bien se acuerde. Luego, tome 1 comprimido por día para continuar con la dosis del envase de inicio según lo planeado.
- Si omite tomar 1, 2 o 3 comprimidos seguidos de PONVORY mientras toma la dosis de mantenimiento de 20 mg, continúe el tratamiento con la dosis de mantenimiento de 20 mg.
- Si omite tomar 4 o más comprimidos seguidos de PONVORY mientras toma el envase de inicio de 14 días o la dosis de mantenimiento de 20 mg, debe reiniciar el tratamiento con un nuevo envase de inicio de 14 días. Llame a su proveedor de atención médica si omite 4 o más dosis de PONVORY. No reinicie PONVORY después de suspenderlo durante 4 o más días seguidos sin hablar con su proveedor de atención médica. Si tiene ciertas afecciones cardíacas, es posible que su proveedor de atención médica deba controlarlo durante al menos 4 horas cuando tome su próxima dosis.
- Anote la fecha en que comenzó a tomar PONVORY para saber si omite 4 o más dosis seguidas.

## ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de PONVORY?

### PONVORY puede causar efectos secundarios graves, como:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre PONVORY?”
- **problemas respiratorios.** Algunas personas que toman PONVORY tienen dificultad para respirar. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene problemas respiratorios nuevos o que empeoran.
- **problemas hepáticos.** PONVORY puede causar problemas hepáticos. Su proveedor de atención médica debería realizarle análisis de sangre para comprobar el funcionamiento del hígado antes de comenzar a tomar PONVORY. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:
  - náuseas inexplicables
  - vómitos
  - dolor de estómago (abdominal)
  - cansancio
  - pérdida de apetito
  - color amarillo de la piel o de la esclerótica (parte blanca) de los ojos
  - orina oscura
- **aumento de la presión arterial.** Su proveedor de atención médica debe controlar a menudo su presión arterial durante el tratamiento con PONVORY.
- **ha tenido o tiene ahora un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma basocelular (CCB), melanoma o carcinoma de células escamosas.** Ciertos tipos de cáncer de piel se han presentado con medicamentos de la misma clase. Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún cambio en la apariencia de su piel, incluidos cambios en un lunar, una nueva área oscurecida en su piel, una llaga que no sana o crecimientos en su piel, como un bulto que puede estar brillante, de color blanco perlado, de color piel o rosa. Su médico debe examinarle la piel para detectar cualquier cambio durante el tratamiento con PONVORY. Limite la cantidad de tiempo que pasa a la luz del sol y la luz ultravioleta (UV). Use ropa protectora y use un bloqueador solar con un factor de protección solar alto.
- **un problema de visión llamado edema macular.** Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier cambio en su visión. Su proveedor de atención médica debe examinar su visión antes de que comience a tomar PONVORY y cada vez que note cambios en la visión durante el tratamiento con PONVORY. Su riesgo de edema macular es mayor si tiene diabetes o ha tenido una inflamación del ojo llamada uveítis.

Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- visión borrosa o sombras en el centro de la visión
- un punto ciego en el centro de la visión
- sensibilidad a la luz
- visión inusualmente coloreada (teñida)
- **hinchazón y estrechamiento de los vasos sanguíneos del cerebro.** Se ha presentado una afección llamada Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con medicamentos de la misma clase. Los síntomas de SEPR generalmente mejoran cuando deja de tomar PONVORY. Sin embargo, si no se trata, puede provocar un derrame cerebral. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:
  - dolor de cabeza intenso y repentino
  - confusión
  - pérdida repentina de la visión u otros cambios en su visión
  - convulsiones
- **empeoramiento grave de la esclerosis múltiple (EM) después de suspender PONVORY.** Cuando se suspende PONVORY, los síntomas de la EM pueden reaparecer y empeorar en comparación con antes del tratamiento o durante este. Siempre hable con su proveedor de atención médica antes de dejar de tomar PONVORY por cualquier motivo. Informe a su proveedor de atención médica si sus síntomas de EM empeoran después de dejar de tomar PONVORY.

### Entre los efectos secundarios más comunes de PONVORY se encuentran:

- infecciones en el tracto respiratorio superior.
- enzimas hepáticas elevadas (pruebas hepáticas anormales).
- presión arterial alta.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de PONVORY.

Para obtener más información, hable con su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su médico para consultar sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

### ¿Cómo debo almacenar PONVORY?

- Guarde PONVORY a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).
- Guarde PONVORY en el envase original.
- El frasco de PONVORY contiene un paquete con material secante para ayudar a mantener seco el medicamento (protegerlo de la humedad). No tire (deseche) el material secante.

**Mantenga PONVORY y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### Información general sobre el uso seguro y eficaz de PONVORY.

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines distintos a los enumerados en una Guía del medicamento. No utilice PONVORY para tratar una afección para la que no fue recetado. No le dé PONVORY a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

Puede solicitar información al proveedor de atención médica o farmacéutico sobre PONVORY que se redactó para profesionales médicos.

### ¿Cuáles son los ingredientes de PONVORY?

**Componente activo:** ponesimod

**Ingredientes inactivos:**

**Núcleo del comprimido:** croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona k30, sílice coloidal anhidra y lauril sulfato sódico.

**Recubrimiento del comprimido:** óxido ferroso-férrico (incluido en los comprimidos recubiertos de 4 mg, 5 mg, 8 mg y 9 mg), hidroxipropil metilcelulosa 2910, óxido de hierro rojo (incluido en los comprimidos recubiertos de 3 mg, 4 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg y 10 mg), óxido de hierro amarillo (incluido en los comprimidos recubiertos de 3 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 10 mg y 20 mg), lactosa monohidrato, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio y triacetina.

Fabricado para: Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, NJ 08560

© 2021 Janssen Pharmaceutical Companies

Para obtener más información, visite [www.ponvory.com](http://www.ponvory.com) o llame al 1-800-526-7736.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Aprobado: 09/2022