

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Ponvory 2 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de ponesimod

*Excipiente con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 23 mg de lactosa.

### Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de ponesimod

*Excipiente con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 22 mg de lactosa.

### Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de ponesimod

*Excipiente con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 21 mg de lactosa.

### Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de ponesimod

*Excipiente con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 118 mg de lactosa.

### Ponvory 6 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 6 mg de ponesimod

*Excipiente con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 117 mg de lactosa.

#### Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 7 mg de ponesimod

*Excipiente con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 117 mg de lactosa.

#### Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 8 mg de ponesimod

*Excipiente con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 116 mg de lactosa.

#### Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 9 mg de ponesimod

*Excipiente con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 115 mg de lactosa.

#### Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ponesimod

*Excipiente con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 114 mg de lactosa.

#### Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de ponesimod

*Excipiente con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 104 mg de lactosa.

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

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido)

#### Ponvory 2 mg comprimidos recubiertos con película

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

#### Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película

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

#### Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película

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

#### Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película

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

#### Ponvory 6 mg comprimidos recubiertos con película

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

#### Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película

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

#### Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película

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

#### Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película

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

#### Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película

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

#### Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película

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

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

#### Posología

##### *Inicio del tratamiento*

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

**Tabla 1: Esquema de ajuste de la dosis**

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

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

#### *Dosis de mantenimiento*

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

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

- si se omiten menos de 4 dosis consecutivas, reanudar el tratamiento con la primera dosis omitida.
- si se omiten 4 o más dosis consecutivas, reiniciar el tratamiento con la dosis del día 1 (2 mg) del esquema de ajuste de la dosis (nuevo envase de inicio del tratamiento).

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

#### Poblaciones especiales

##### *Población de edad avanzada*

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

##### *Insuficiencia renal*

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

##### *Insuficiencia hepática*

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

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

##### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

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

### 4.3 Contraindicaciones

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

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Bradiarritmia

##### *Inicio del tratamiento con ponesimod*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Infecciones

### *Riesgo de infecciones*

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

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

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

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

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

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

#### *Infecciones de herpes virales*

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

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

#### *Infecciones criptocócicas*

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

#### *Leucoencefalopatía multifocal progresiva*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Vacunaciones*

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

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

#### Edema macular

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

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

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

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

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

#### *Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus*

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

#### Efectos respiratorios

Se han observado reducciones dosis-dependientes en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y reducciones en la capacidad pulmonar de difusión del monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>) en pacientes tratados con ponesimod, principalmente durante el primer mes después de iniciar el tratamiento (ver sección 4.8). Los síntomas respiratorios asociados con el tratamiento con ponesimod se pueden revertir con la administración de un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta.

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

#### Daño hepático

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

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

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

#### Incremento de la tensión arterial

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

#### Neoplasia cutánea

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

#### Mujeres en edad fértil

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

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

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

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

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

#### Excipientes

##### *Lactosa*

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

##### *Sodio*

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Tratamiento con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

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

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

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

### Beta-bloqueantes

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

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

### Vacunas

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

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

### Efecto de otros medicamentos sobre ponesimod

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

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

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

### Efecto de ponesimod sobre otros medicamentos

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

### Anticonceptivos orales

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

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres

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

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

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

### Embarazo

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

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

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

### Tabla de reacciones adversas

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

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

**Tabla 2: Tabla de reacciones adversas**

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

## Descripción de algunas reacciones adversas

### *Bradiarritmia*

En el estudio de fase 3 OPTIMUM (ver sección 5.1), se produjo bradicardia al inicio del tratamiento (bradicardia sinusal/FC inferior a 50 lpm en el ECG el día 1) en el 5,8 % de los pacientes tratados con ponesimod en comparación con el 1,6 % de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida. Los pacientes que experimentaron bradicardia fueron generalmente asintomáticos. La bradicardia se resolvió en todos los pacientes sin intervención y no requirió la interrupción del tratamiento con ponesimod. El día 1, 3 pacientes tratados con ponesimod tuvieron FC asintomática inferior o igual a 40 lpm tras la administración; los 3 pacientes tenían FC iniciales por debajo de 55 lpm.

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

### *Infecciones*

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

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

### *Reducción del recuento de linfocitos en sangre*

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

### *Edema macular*

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

### *Elevación de las enzimas hepáticas*

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

### *Convulsiones*

En OPTIMUM, se notificaron casos de convulsiones en el 1,4 % de los pacientes tratados con ponesimod, en comparación con el 0,2 % de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida. No

se sabe si estos acontecimientos estaban relacionados con los efectos de la EM, con ponesimod o con una combinación de ambos.

#### *Efectos respiratorios*

Se observaron reducciones dosis-dependientes en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) en pacientes tratados con ponesimod (ver sección 4.4). En OPTIMUM, una mayor proporción de pacientes tratados con ponesimod (19,4 %) tuvo una reducción de más del 20 % desde el valor inicial en el porcentaje de FEV<sub>1</sub> previsto en comparación con el 10,6 % de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. La reducción con respecto al valor inicial en el porcentaje de FEV<sub>1</sub> previsto a los 2 años fue del 8,3 % en los pacientes tratados con ponesimod, en comparación con el 4,4 % en los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida. Los cambios en FEV<sub>1</sub> y DL<sub>CO</sub> parecen ser parcialmente reversibles después de la interrupción del tratamiento. En el estudio OPTIMUM, 7 pacientes interrumpieron el tratamiento con ponesimod debido a acontecimientos adversos pulmonares (disnea). Ponesimod se ha probado en pacientes con EM con asma leve o moderada o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los cambios en el FEV<sub>1</sub> fueron similares en este subgrupo en comparación con el subgrupo de pacientes sin trastornos pulmonares iniciales.

#### *Tensión arterial elevada*

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

#### *Neoplasia cutánea*

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

## **4.9 Sobredosis**

### Síntomas y signos

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

### Tratamiento

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

En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con ponesimod y se debe administrar un tratamiento de soporte general hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto. Se

recomienda ponerse en contacto con un centro de toxicología para obtener las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Sistema inmunitario*

En voluntarios sanos, ponesimod induce una reducción dosis-dependiente del recuento de linfocitos en sangre periférica a partir de una dosis única de 5 mg, con la mayor reducción observada 6 horas después de la administración de la dosis, causada por la retención reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Después de 7 dosis diarias de 20 mg, la mayor reducción en el recuento medio absoluto de linfocitos fue del 26 % del valor inicial (650 células/ $\mu$ l), observada 6 horas después de la administración. Los subconjuntos de linfocitos B [CD19+] y linfocitos T [CD3+] de sangre periférica, linfocitos T cooperadores [CD3+CD4+] y linfocitos T citotóxicos [CD3+CD8+] se ven afectados, mientras que las células NK no. Los linfocitos T cooperadores fueron más sensibles a los efectos de ponesimod que los linfocitos T citotóxicos.

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

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

##### *Frecuencia y ritmo cardíacos*

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

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

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

### *Efecto sobre el intervalo QT/QTc y la electrofisiología cardíaca*

En un estudio exhaustivo del intervalo QT de dosis supraterapéuticas de 40 mg y 100 mg (2 y 5 veces, respectivamente, la dosis de mantenimiento recomendada) de ponesimod en estado estacionario, el tratamiento con ponesimod dio como resultado una leve prolongación del intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca individual (QTcI), con el límite superior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 90 % en 11,3 ms (40 mg) y 14,0 ms (100 mg). No hubo una señal consistente de una mayor incidencia de valores atípicos de QTcI asociados con el tratamiento con ponesimod, tanto en valores absolutos como en cambios con respecto al valor inicial. En base a la relación concentración-efecto, no cabe esperar ningún efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTc con la dosis terapéutica de 20 mg (ver sección 4.4).

### *Función pulmonar*

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

### Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

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

Los resultados se presentan en la Tabla 3. El análisis de poblaciones de pacientes con diferentes niveles iniciales de actividad de la enfermedad, incluida la enfermedad activa y muy activa, mostró

que la eficacia de ponesimod sobre las variables principales y secundarias era coherente con la población global.

**Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio OPTIMUM**

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

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

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

### Población pediátrica

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de ponesimod es similar en sujetos sanos y en sujetos con esclerosis múltiple. El perfil farmacocinético de ponesimod mostró una variabilidad entre sujetos "baja a moderada" de aproximadamente el 6 % al 33 %, y una variabilidad intraindividual "baja" de aproximadamente el 12 % al 20 %.

### Absorción

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

### *Efecto de los alimentos*

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

### Distribución

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

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

### Biotransformación

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

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

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

### Eliminación

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

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

### Linealidad

Después de la administración oral de ponesimod, la  $C_{máx.}$  y el AUC aumentaron de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis estudiado (1-75 mg). Los niveles en

estado estacionario son aproximadamente de 2,0 a 2,6 veces mayores que con una dosis única y se alcanzan 4 días después de la administración de la dosis de mantenimiento de ponesimod.

### Poblaciones específicas

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

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

#### *Edad*

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

#### *Sexo*

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

#### *Raza*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

## Genotoxicidad y carcinogenicidad

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

Se realizaron estudios de carcinogenicidad oral de ponesimod en ratones y ratas durante un máximo de 2 años. En ratas, no se observaron lesiones neoplásicas hasta la dosis más alta probada, lo que corresponde a una exposición plasmática a ponesimod (AUC) que es 18,7 veces superior a la correspondiente en humanos a la DRH de 20 mg. En ratones, ponesimod aumentó la incidencia total combinada de hemangiosarcoma y hemangioma en todos los machos tratados y en las hembras tratadas con dosis altas. La dosis más baja probada en hembras es el nivel de la dosis máxima sin efecto observado (NOEL) para la carcinogénesis, y el AUC<sub>0-24</sub> es 2,4 veces superior a la exposición sistémica en humanos a la DRH de 20 mg.

## Fertilidad y toxicidad reproductiva

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

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

Cuando ponesimod se administró por vía oral a ratas hembra durante la gestación y la lactancia, se observó una disminución de la supervivencia de las crías y del aumento de peso corporal, así como un retraso en la maduración sexual en la descendencia con la dosis más alta probada. La fertilidad de las hembras F1 se redujo. El AUC<sub>0-24</sub> a la NOAEL de 10 mg/kg/día es 1,2 a 1,5 veces mayor que en humanos a la DRH de 20 mg/día. Ponesimod estaba presente en el plasma de las crías F1, lo que indica una exposición a través de la leche de la madre lactante.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

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

#### Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa 2910  
Lactosa monohidrato  
Macrogol 3350  
Dióxido de titanio  
Triacetina

*Ponvory 3 mg comprimidos recubiertos con película*

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

*Ponvory 4 mg comprimidos recubiertos con película*

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

*Ponvory 5 mg comprimidos recubiertos con película*

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

*Ponvory 7 mg comprimidos recubiertos con película*

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

*Ponvory 8 mg comprimidos recubiertos con película*

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

*Ponvory 9 mg comprimidos recubiertos con película*

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

*Ponvory 10 mg comprimidos recubiertos con película*

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

*Ponvory 20 mg comprimidos recubiertos con película*

Óxido de hierro amarillo (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

4 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

### Envase de inicio del tratamiento

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

2 comprimidos recubiertos con película de 2 mg

2 comprimidos recubiertos con película de 3 mg

2 comprimidos recubiertos con película de 4 mg

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

Fecha de la primera autorización: 19 Mayo 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

05/2022

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

