

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ponvory 2 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 3 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 4 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 5 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 6 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 7 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 8 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 9 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 10 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Ponvory 2 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de ponesimod.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 23 mg de lactose.

### Ponvory 3 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de ponesimod.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 22 mg de lactose.

### Ponvory 4 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 4 mg de ponesimod.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 21 mg de lactose.

### Ponvory 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de ponesimod.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 118 mg de lactose.

### Ponvory 6 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 6 mg de ponesimod.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 117 mg de lactose.

### Ponvory 7 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 7 mg de ponesimod.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 117 mg de lactose.

Ponvory 8 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 8 mg de ponesimod.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 116 mg de lactose.

Ponvory 9 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 9 mg de ponesimod.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 115 mg de lactose.

Ponvory 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de ponesimod.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 114 mg de lactose.

Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de ponesimod.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 104 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido)

Ponvory 2 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, branco, redondo, biconvexo de 5 mm de diâmetro com um “2” numa face e um arco na outra face.

Ponvory 3 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, vermelho, redondo, biconvexo de 5 mm de diâmetro com um “3” numa face e um arco na outra face.

Ponvory 4 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, roxo, redondo, biconvexo de 5 mm de diâmetro com um “4” numa face e um arco na outra face.

Ponvory 5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, verde, redondo, biconvexo de 8,6 mm de diâmetro com um “5” numa face e um arco e um “A” na outra face.

Ponvory 6 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, branco, redondo, biconvexo de 8,6 mm de diâmetro com um “6” numa face e um arco e um “A” na outra face.

#### Ponvory 7 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, vermelho, redondo, biconvexo de 8,6 mm de diâmetro com um “7” numa face e um arco e um “A” na outra face.

#### Ponvory 8 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, roxo, redondo, biconvexo de 8,6 mm de diâmetro com um “8” numa face e um arco e um “A” na outra face.

#### Ponvory 9 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, castanho, redondo, biconvexo de 8,6 mm de diâmetro com um “9” numa face e um arco e um “A” na outra face.

#### Ponvory 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, cor-de-laranja, redondo, biconvexo de 8,6 mm de diâmetro com um “10” numa face e um arco e um “A” na outra face.

#### Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, amarelo, redondo, biconvexo de 8,6 mm de diâmetro com um “20” numa face e um arco e um “A” na outra face.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Ponvory é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa, definida clínica ou imagiologicamente.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento da esclerose múltipla.

#### Posologia

##### *Início do tratamento*

O tratamento deve iniciar-se com a embalagem de início de tratamento de 14 dias (ver secção 6.5). O tratamento é iniciado com um comprimido de 2 mg por via oral, uma vez por dia, no dia 1 e, continua com o aumento gradual da dose segundo o esquema de titulação apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1: Regime de titulação da dose**

<b>Dia de titulação</b>	<b>Dose diária</b>
Dia 1 e 2	2 mg
Dia 3 e 4	3 mg
Dia 5 e 6	4 mg
Dia 7	5 mg
Dia 8	6 mg
Dia 9	7 mg
Dia 10	8 mg
Dia 11	9 mg
Dia 12, 13 e 14	10 mg

Se a titulação da dose for interrompida, devem ser seguidas as instruções para doses omitidas (ver também secção 4.2, “Reinício da terapêutica após interrupção do tratamento durante a titulação da dose ou período de manutenção”).

#### *Dose de manutenção*

Após a conclusão da titulação da dose (ver também secção 4.2, Início do tratamento), a dose de manutenção recomendada de Ponvory é um comprimido de 20 mg tomado por via oral, uma vez por dia.

#### *Reinício da terapêutica após interrupção do tratamento durante a titulação da dose ou o período de manutenção*

- se forem omitidas menos que 4 doses consecutivas, retomar o tratamento com a primeira dose omitida.
- se forem omitidas 4 ou mais doses consecutivas, reiniciar o tratamento com o dia 1 (2 mg) do regime de titulação (nova embalagem de início de tratamento).

Quando 4 ou mais doses consecutivas de ponesimod são omitidas durante os períodos de titulação ou manutenção, é recomendada a mesma monitorização da primeira dose aplicável ao início do tratamento.

#### Populações especiais

##### *População idosa*

Os estudos clínicos com ponesimod não incluíram doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Ponesimod deve ser prescrito com precaução em doentes com idade igual ou superior a 65 anos devido à falta de dados de segurança e eficácia.

##### *Compromisso renal*

Com base em estudos de farmacologia clínica, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a grave (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) (ver secção 5.2).

Ponvory é contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (classes B e C de Child-Pugh, respetivamente) (ver secções 4.3, 5.2).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Ponvory em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Ponesimod deve ser administrado oralmente, uma vez por dia.

Ponesimod pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Estado de imunodeficiência (ver secção 4.4).
- Doentes que tenham, nos últimos 6 meses, sofrido de enfarte do miocárdio, angina instável, acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório (AIT), insuficiência cardíaca descompensada com necessidade de hospitalização ou insuficiência cardíaca de Classe III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA).

- Doentes que apresentem Mobitz tipo II segundo grau, bloqueio atrioventricular (AV) de terceiro grau ou síndrome do disfunção sinusal, a menos que o doente tenha um *pacemaker* funcional (ver secção 4.4).
- Infecções ativas graves, infeções crónicas ativas.
- Neoplasias malignas ativas.
- Compromisso hepático moderado ou grave (classes B e C de Child-Pugh, respetivamente).
- Durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não usem contraceção eficaz (ver secção 4.6).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Bradiarritmia

###### *Início do tratamento com ponesimod*

Antes do início do tratamento com ponesimod, deve ser realizado um eletrocardiograma (ECG) a todos os doentes, para determinar a presença de anomalias da condução pré-existentes. Em doentes com determinadas condições pré-existentes, é recomendada monitorização da primeira dose (ver abaixo).

O início do tratamento com ponesimod pode resultar numa diminuição transitória da frequência cardíaca (FC) e em atrasos na condução AV (ver secções 4.8 e 5.1), pelo que deve ser seguido um esquema de titulação gradual da dose para atingir a dose de manutenção de ponesimod (20 mg) (ver secção 4.2).

Após a primeira dose de ponesimod, a diminuição da FC começa habitualmente após uma hora e é atingido o mínimo em 2-4 horas. A FC regressa normalmente aos valores iniciais 4-5 horas após a administração. A diminuição média da FC no dia 1 de administração (2 mg) foi de 6 bpm. Com a titulação gradual após o dia 1, a diminuição da FC é menos pronunciada, não sendo observada diminuição da FC após a administração depois do dia 3.

Em doentes a receber tratamento com um bloqueador beta, ponesimod deve ser iniciado com precaução devido aos efeitos aditivos na diminuição da frequência cardíaca; pode ser necessário interromper temporariamente o tratamento com o bloqueador beta antes de iniciar ponesimod (ver secção abaixo e secção 4.5).

Para doentes a receber uma dose estável de um bloqueador beta, a FC de repouso deve ser tida em consideração antes da introdução do tratamento com ponesimod. Se a FC de repouso for superior a 55 bpm em tratamento crónico com bloqueadores beta, ponesimod pode ser introduzido. Se a FC de repouso for igual ou inferior a 55 bpm, o tratamento com o bloqueador beta deve ser interrompido até que a FC inicial seja superior a 55 bpm. O tratamento com ponesimod pode então ser iniciado e o tratamento com o bloqueador beta pode ser reiniciado assim que ponesimod tenha sido gradualmente titulado até à dose de manutenção pretendida (ver secção 4.5). O tratamento com um bloqueador beta pode ser iniciado em doentes a receber doses estáveis de ponesimod.

###### *Monitorização da primeira dose em doentes com determinadas situações cardíacas pré-existentes*

Uma vez que o início do tratamento com ponesimod pode resultar numa diminuição da FC, recomenda-se 4 horas de monitorização na primeira dose em doentes com bradicardia sinusal [FC inferior a 55 batimentos por minuto (bpm)], bloqueio AV de primeiro ou segundo grau [Mobitz tipo I] ou historial de enfarte do miocárdio ou insuficiência cardíaca ocorridos há mais de 6 meses antes do início do tratamento e em situação estável (ver secção 5.1).

Administrar a primeira dose de ponesimod num ambiente onde estejam disponíveis os recursos apropriados para gerir bradicardia sintomática. Monitorizar os sinais e sintomas de bradicardia dos doentes durante 4 horas após a primeira dose, no mínimo, através de uma medição por hora, do pulso e da pressão arterial. Nestes doentes, após o período de 4 horas de observação, deve ser realizado um ECG.

É recomendada monitorização adicional após o período de 4 horas se estiver presente alguma das seguintes anomalias (mesmo na ausência de sintomas), devendo prosseguir-se com a monitorização até que a anomalia esteja resolvida:

- FC 4 horas após a administração é inferior a 45 bpm
- FC 4 horas após a administração encontra-se no valor mais baixo após a administração, sugerindo que o efeito farmacodinâmico máximo no coração possa ainda não ter ocorrido
- O ECG 4 horas após a administração mostra o início de novo bloqueio AV de segundo grau ou superior

Se após a administração ocorrerem bradicardia sintomática, bradiarritmia ou sintomas relacionados com a condução, ou se o ECG 4 horas após a administração mostrar o início de novo bloqueio AV de segundo grau ou superior ou um QTc igual ou superior a 500 ms, deve iniciar-se uma gestão apropriada, iniciar monitorização ECG contínua e continuar a monitorizar até que os sintomas estejam resolvidos, se não for necessário tratamento farmacológico. Se for necessário tratamento farmacológico, deve continuar a monitorizar-se durante a noite e repetir a monitorização de 4 horas após a segunda dose.

*Por forma a determinar o benefício-risco geral e a estratégia de monitorização mais adequada, deve ser solicitado aconselhamento de um cardiologista antes de iniciar ponesimod nos seguintes doentes*

- Doentes com prolongamento do QT significativo (QTc superior a 500 ms) ou que estejam a ser tratados com medicamentos para prolongar o intervalo QT com conhecidas propriedades arritmogénicas (risco de *torsade de pointes*)
- Doentes com *flutter*/fibrilhação auricular ou arritmias tratadas com medicamentos antiarrítmicos de Classe Ia (por ex., quinidina, procaínamida) ou Classe III (por ex., amiodarona, sotalol) (ver secção 4.5)
- Doentes com cardiopatia isquémica instável, insuficiência cardíaca descompensada ocorrida há mais de 6 meses antes do início do tratamento, história clínica de paragem cardíaca, doença vascular cerebral (AIT, acidente vascular cerebral ocorridos há mais de 6 meses antes do início do tratamento) e hipertensão não controlada; o tratamento não é recomendado uma vez que uma bradicardia significativa pode ser mal tolerada nestes doentes
- Em doentes com história clínica de bloqueio AV de segundo grau ou superior de Mobitz tipo II, síndrome do nódulo sinusal ou bloqueio cardíaco sinoauricular (ver secção 4.3)
- Doentes com história clínica de síncope ou bradicardia sintomática recorrentes
- Doentes a receber tratamento concomitante com fármacos que diminuem a frequência cardíaca (por ex., bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos – diltiazem e verapamil, e outros fármacos que podem diminuir a FC como a digoxina) (ver acima e secção 4.5). Deve considerar-se que será potencialmente necessário trocar para medicamentos que não diminuam a FC. O uso concomitante destes medicamentos durante o início com ponesimod pode estar associado a bradicardia grave e bloqueio cardíaco.

## Infeções

### *Risco de infeções*

Ponesimod causa uma redução na contagem de linfócitos periféricos dependente da dose para 30-40% dos valores iniciais devido à retenção reversível de linfócitos nos tecidos linfóides. O ponesimod pode, assim, aumentar o risco de infeções (ver secção 4.8). Foram notificadas infeções que puseram a vida em risco e infeções fatais raras associadas a moduladores do recetor da esfingosina 1-fosfato (S1P).

Antes do início do tratamento com ponesimod, devem ser avaliados os resultados de um hemograma completo (HC) com diferencial (incluindo contagem de linfócitos) recente (isto é, com menos de 6 meses ou após interrupção de terapêutica prévia). Durante o tratamento, são também recomendadas avaliações periódicas do HC. No caso de confirmação de contagem absoluta de linfócitos  $<0,2 \times 10^9/l$ , o tratamento com ponesimod deverá ser interrompido até que o nível atinja valores  $>0,8 \times 10^9/l$ , altura em que pode ser considerado o reinício de ponesimod.

O início do tratamento com ponesimod deve ser adiado em doentes com uma infeção grave ativa até à sua resolução.

Durante o tratamento, devem ser empregues estratégias de diagnóstico e terapêutica eficazes em doentes com sintomas de infeção. Deve ser considerada a suspensão do tratamento com ponesimod se um doente desenvolver uma infeção grave.

Durante o programa de desenvolvimento, os efeitos farmacodinâmicos, tais como os efeitos na diminuição da contagem de linfócitos periféricos, voltaram ao normal dentro de 1 semana após a descontinuação de ponesimod. No estudo OPTIMUM, a contagem de linfócitos periféricos voltou ao normal até 2 semanas após a descontinuação de ponesimod, tratando-se do primeiro momento avaliado. Deve continuar-se a vigilância de sinais e sintomas de infeção por 1-2 semanas após a descontinuação de ponesimod (ver abaixo e secção 4.8).

#### *Infeções virais por herpes*

Foram notificados casos de infeções virais por herpes no programa de desenvolvimento do ponesimod (ver secção 4.8).

Doentes sem história clínica de varicela confirmada por um profissional de saúde ou sem comprovativo de um ciclo completo de vacinação contra o vírus varicela zóster (VVZ) devem ser testados para anticorpos VVZ, antes de iniciarem o tratamento. É recomendado um ciclo completo de vacinação com a vacina da varicela em doentes com resultado serológico negativo, antes de iniciar o tratamento com ponesimod. O tratamento com ponesimod deve ser adiado 4 semanas após a vacinação para permitir que ocorra o efeito completo da vacinação. Ver secção Vacinação abaixo.

#### *Infeções criptocócicas*

Foram notificados casos de meningite criptocócica (MC) fatal e infeções criptocócicas disseminadas com outros moduladores do recetor da S1P. No programa de desenvolvimento, não foram notificados casos de MC em doentes tratados com ponesimod. Os médicos devem estar atentos a sintomas ou sinais clínicos de MC. Os doentes com sintomas ou sinais compatíveis com infeção criptocócica devem ser prontamente submetidos a avaliação de diagnóstico e tratamento. O tratamento com ponesimod deve ser interrompido até que seja excluída infeção criptocócica. Se for diagnosticada MC, deve ser iniciado tratamento adequado.

#### *Leucoencefalopatia multifocal progressiva*

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é uma infeção viral oportunista do cérebro causada pelo vírus JC (VJC) que ocorre tipicamente apenas em doentes imunocomprometidos e que leva normalmente à morte ou a incapacidade grave. Os sintomas tipicamente associados à LMP são diversificados, progridem em dias ou semanas e incluem fraqueza progressiva num dos lados do corpo ou falta de coordenação dos membros, perturbações na visão e alterações do pensamento, memória e orientação que levam a confusão e alterações da personalidade.

No programa de desenvolvimento não foram notificados casos de LMP em doentes tratados com ponesimod; no entanto, foi notificada LMP em doentes tratados com um modulador do recetor da S1P e com outras terapêuticas para a esclerose múltipla (EM) e foi associada a alguns fatores de risco (por ex., doentes imunocomprometidos, polimedicação com imunossuppressores). Os médicos devem estar atentos a sintomas clínicos e a resultados de imagiologia por ressonância magnética (RM) que possam ser sugestivos de LMP. Os resultados indicativos de RM podem surgir antes dos sinais clínicos ou sintomas. Se se suspeitar de LMP, o tratamento com ponesimod deve ser interrompido até que seja excluída LMP. Se esta for confirmada, o tratamento com ponesimod deve ser descontinuado.

#### *Tratamento anterior e concomitante com terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras*

Em doentes que tomam medicamentos antineoplásicos, imunomoduladores ou imunossuppressores (incluindo corticosteroides), ou se houver história clínica de utilização prévia destes medicamentos, deve considerar-se possíveis efeitos aditivos não intencionais no sistema imunitário antes de iniciar o tratamento com ponesimod (ver secção 4.5).

Ao trocar medicamentos com efeitos prolongados no sistema imunitário por ponesimod, deve ter-se em consideração a semivida e o mecanismo de ação destes medicamentos ao iniciar tratamento com ponesimod, de modo a evitar possíveis efeitos aditivos não intencionais no sistema imunitário e, ao mesmo tempo, minimizar o risco de reativação da doença.

Os modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos indicam que as contagens de linfócitos retornaram aos valores normais >90% em indivíduos saudáveis até 1 semana após a interrupção do tratamento com ponesimod (ver secção 5.1). No programa de desenvolvimento, os efeitos farmacodinâmicos, tais como o efeito na diminuição da contagem de linfócitos periféricos, voltaram ao normal até 1 semana após a última dose.

É necessária precaução até 1 semana após a última dose de ponesimod, uma vez que o uso de imunossuppressores pode levar a um efeito aditivo no sistema imunitário (ver secção 4.5).

### *Vacinação*

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a eficácia e segurança da vacinação em doentes a tomar ponesimod. A vacinação pode ser menos eficaz se administrada durante o tratamento com ponesimod.

Evitar a utilização de vacinas vivas atenuadas durante o tratamento com ponesimod. Se for necessária a utilização de uma vacina viva atenuada, o tratamento com ponesimod deve ser interrompido desde 1 semana antes até 4 semanas após a vacinação planeada (ver secção 4.5).

### Edema macular

O ponesimod aumenta o risco de edema macular (ver secção 4.8). É recomendada uma avaliação oftalmológica dos fundos oculares, incluindo a mácula, em todos os doentes antes do início do tratamento e novamente, em qualquer altura, se o doente notificar qualquer alteração na visão durante o tratamento com ponesimod.

Nos ensaios clínicos em doentes tratados com todas as doses de ponesimod, a taxa de incidência de edema macular foi de 0,7%, sendo que a maioria destes doentes tinham fatores de risco ou comorbilidades pré-existentes. A maioria dos casos ocorreu nos primeiros 6 meses de tratamento.

Não deve ser iniciado tratamento com ponesimod em doentes com edema macular até à sua resolução.

Não foi avaliada a continuação do tratamento com ponesimod em doentes com edema macular. Os doentes que apresentam sintomas visuais de edema macular devem ser avaliados e, em caso de confirmação, deve ser descontinuado o tratamento com ponesimod. Qualquer decisão relativa ao reinício do tratamento com ponesimod devem-se ter em conta os potenciais benefícios e riscos para cada doente em particular.

### *Edema macular em doentes com história clínica de uveíte ou diabetes mellitus*

Doentes com história clínica de uveíte e doentes com diabetes mellitus têm maior risco de desenvolver edema macular durante o tratamento com moduladores do recetor da S1P. Assim, estes doentes devem ser submetidos regularmente a avaliações dos fundos oculares, incluindo a mácula, antes do início do tratamento com ponesimod e devem ser sujeitos a avaliações de seguimento durante o tratamento.

### Efeitos respiratórios

Foram observadas em doentes tratados com ponesimod reduções dependentes de dose no volume expiratório forçado num segundo (VEF<sub>1</sub>) e reduções na capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLco), maioritariamente durante o primeiro mês após o início de tratamento (ver secção 4.8). Os sintomas respiratórios associados ao tratamento com ponesimod podem ser revertidos com a administração de agonistas beta<sub>2</sub> de curta duração.

O ponesimod deve ser usado com precaução em doentes com doença respiratória grave, fibrose pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crónica. Se for clinicamente indicado, deve ser realizada uma avaliação espirométrica da função pulmonar durante o tratamento com ponesimod.

### Lesão hepática

Podem ocorrer elevações das transaminases em doentes tratados com ponesimod (ver secção 4.8). Antes do início do tratamento com ponesimod devem ser avaliados dados recentes (isto é, obtidos até 6 meses antes) dos níveis de transaminases e bilirrubina.

Nos doentes que desenvolvam sintomas sugestivos de disfunção hepática durante o tratamento, tais como náuseas inexplicáveis, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia, erupção cutânea com eosinofilia ou icterícia e/ou urina escura, a hepatotoxicidade deve ser monitorizada. O ponesimod deve ser descontinuado se for confirmada uma lesão hepática significativa (por exemplo, ALT 3 vezes acima do limite superior normal (LSN) e bilirrubina total 2 vezes acima do LSN).

Apesar de não existirem dados para estabelecer que os doentes com doença hepática pré-existente têm um risco aumentado de desenvolverem níveis elevados nos testes de função hepática quando estão a tomar ponesimod, deverá ser tomada precaução na administração de ponesimod em doentes com história de doença hepática significativa (ver secção 4.2).

### Pressão arterial aumentada

Em doentes tratados com ponesimod foi observado um aumento reversível ligeiro na pressão arterial (diferença média inferior a 3 mmHg) (ver secção 4.8). A pressão arterial deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento com ponesimod e controlada de forma adequada.

### Neoplasias cutâneas

Devido ao risco potencial de neoplasias malignas cutâneas (ver secção 4.8), os doentes tratados com ponesimod devem ser aconselhados a evitar exposição solar sem proteção. Estes doentes não devem receber fototerapia concomitante com radiação UV-B ou fotoquimioterapia com PUVA.

### Mulheres com potencial para engravidar

Com base em estudos em animais, ponesimod pode causar danos no feto. Devido ao risco para o feto, ponesimod é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes (ver secções 4.3 e 4.6). Antes do início do tratamento em mulheres com potencial para engravidar, deve estar disponível um teste de gravidez com resultado negativo (ver secção 4.6). Uma vez que a eliminação de ponesimod do organismo demora aproximadamente 1 semana, as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar a gravidez durante o tratamento com ponesimod e até 1 semana após a sua interrupção.

### Síndrome de encefalopatia posterior reversível

Foram notificados casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em doentes em tratamento com um modulador do recetor da S1P. Tais acontecimentos não foram notificados em doentes tratados com ponesimod durante o programa de desenvolvimento. No entanto, caso um doente tratado com ponesimod desenvolva quaisquer sintomas/sinais neurológicos ou psiquiátricos inesperados (por ex., défice cognitivo, alterações comportamentais, distúrbios visuais corticais ou quaisquer outros sintomas/sinais neurológicos corticais) ou qualquer sintoma/sinal sugestivo de um aumento na pressão intracraniana ou deterioração neurológica acelerada, o médico deve agendar imediatamente uma avaliação física e neurológica completa e deve considerar a realização de uma RM. Os sintomas de SEPR são normalmente reversíveis, mas podem evoluir para AVC isquémico ou hemorragia cerebral. Atrasos no diagnóstico e no tratamento podem levar a sequelas neurológicas permanentes. Se se suspeitar de SEPR, ponesimod deve ser descontinuado.

## Retorno da atividade da doença (reativação) após descontinuação de ponesimod

Foi raramente notificada exacerbação grave da doença, incluindo *rebound*, após descontinuação de um modulador do recetor da SIP. A possibilidade de exacerbação grave da doença deve ser considerada após a interrupção do tratamento com ponesimod. Após descontinuação de ponesimod, os doentes devem ser observados para deteção de exacerbação grave ou regresso de atividade elevada da doença e o tratamento apropriado deve ser iniciado, quando necessário (ver acima).

## Excipientes

### *Lactose*

Ponvory contém lactose (ver secção 2). Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### *Sódio*

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras

O ponesimod não foi estudado em combinação com terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras. A administração concomitante deve ser feita com precaução devido ao risco de efeitos aditivos imunitários durante o tratamento e nas semanas seguintes à administração (ver secção 4.4).

### Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongam o intervalo QT, medicamentos que podem diminuir a frequência cardíaca

O ponesimod não foi estudado em doentes em tratamento com medicamentos que prolongam o intervalo QT (ver secção 4.4).

### Bloqueadores beta

O efeito cronotrópico negativo da coadministração de ponesimod e propranolol foi avaliado num estudo específico de farmacodinâmica e segurança. A adição de ponesimod ao propranolol no estado estacionário teve um efeito aditivo na FC.

Num estudo de interação fármaco-fármaco, ponesimod foi administrado num regime de titulação gradual (ver secção 4.2) em indivíduos a receber propranolol (80 mg) uma vez por dia, no estado estacionário. Em comparação com ponesimod em monoterapia, a combinação com propranolol após a primeira dose de ponesimod (2 mg) causou uma diminuição de 12,4 bpm (IC90%: -15,6 a -9,1) numa média por hora na frequência cardíaca e na primeira dose de ponesimod (20 mg) após titulação gradual uma diminuição de 7,4 bpm (IC 90%: -10,9 a -3,9) numa média por hora na frequência cardíaca. Não foram observadas alterações significativas na farmacocinética de ponesimod ou propranolol.

### Vacinas

A vacinação pode ser menos eficaz se administrada durante o tratamento com ponesimod e até 1 semana após a sua descontinuação (ver secção 4.4).

A utilização de vacinas vivas atenuadas pode implicar risco de infeção e deve assim ser evitada durante o tratamento com ponesimod e até 1 semana após a descontinuação do tratamento com ponesimod (ver secção 4.4).

### Efeito de outros medicamentos em ponésimod

Não é provável que medicamentos inibidores das principais enzimas CYP ou UGT tenham impacto na farmacocinética de ponésimod (ver secção 5.2).

Não é necessário ajuste posológico quando ponésimod é co-administrado com indutores fortes de CYP3A4 e UGT1A1. A co-administração de carbamazepina 300 mg, duas vezes por dia (um forte indutor CYP3A4 e UGT1A1) diminuiu a  $C_{\text{máx}}$  de ponésimod em 19,6% e a AUC em 25,7%, no estado estacionário. Esta diminuição não é clinicamente relevante.

O Ponésimod não é um substrato dos transportadores de gpP, BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3. Não é provável que medicamentos que inibem estes transportadores tenham impacto na farmacocinética de ponésimod.

### Efeito de ponésimod noutros medicamentos

Não é provável que ponésimod e os seus metabolitos demonstrem qualquer potencial para interação fármaco-fármaco clinicamente relevante com enzimas CYP ou UGT ou transportadores (ver secção 5.2).

### Contraceptivos orais

A coadministração de ponésimod com um contraceptivo hormonal oral (contendo 1 mg noretisterona/noretindrona e 35 mcg de etinilestradiol) não demonstrou qualquer interação farmacocinética clinicamente relevante com ponésimod. Assim, não é expectável que o uso concomitante de ponésimod diminua a eficácia dos contraceptivos hormonais. Não foram realizados estudos de interação com contraceptivos orais contendo outros progestagénios; no entanto, não é esperado que ponésimod afete a sua exposição.

### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres

Ponvory é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes (ver secção 4.3). Antes do início do tratamento com Ponvory em mulheres com potencial para engravidar, deve estar disponível um teste de gravidez com resultado negativo e as mulheres devem receber aconselhamento sobre o potencial risco grave para o feto e a necessidade de utilizarem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com ponésimod. Uma vez que, após a interrupção do tratamento, a eliminação do ponésimod do organismo demora aproximadamente 1 semana, o risco potencial para o feto pode persistir e as mulheres devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante este período (ver secção 4.4).

Medidas específicas também estão incluídas na lista de verificação do profissional de saúde. Estas medidas devem ser implementadas antes da prescrição de ponésimod a doentes do sexo feminino e durante o tratamento.

Ao interromper o tratamento com ponésimod para planear uma gravidez deve ser considerado o possível retorno da atividade da doença (ver secção 4.4).

### Gravidez

Ponvory é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Embora não haja dados sobre a utilização de ponésimod em mulheres grávidas, os estudos em animais revelaram toxicidade

reprodutiva (ver secção 5.3). Se uma mulher ficar grávida durante o tratamento, ponesimod deve ser imediatamente interrompido. Deve ser fornecido aconselhamento médico no que respeita ao risco de efeitos nefastos para o feto associados ao tratamento (ver secção 5.3) e devem ser realizadas avaliações de seguimento.

Com base na experiência clínica em doentes tratados com outro modulador do recetor da S1P, o uso está associado a um aumento do risco de malformações congénitas major.

#### Amamentação

Desconhece-se se ponesimod ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Um estudo realizado em ratos lactantes indicou excreção de ponesimod no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Ponvory não deve ser utilizado durante a amamentação.

#### Fertilidade

O efeito de ponesimod na fertilidade humana não foi avaliado. Dados provenientes de estudos pré-clínicos não sugerem que ponesimod possa estar associado a um risco aumentado de redução da fertilidade (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Ponvory sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas notificadas com mais frequência são nasofaringite (19,7%), alanina aminotransferase aumentada (17,9%) e infeção das vias respiratórias superiores (11%).

#### Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas notificadas com ponesimod em ensaios clínicos controlados e em ensaios de extensão não controlados são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. As categorias de frequência foram definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2: Lista tabelada das reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos (SOC)</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>
<b>Infeções e infestações</b>	nasofaringite, infeção das vias respiratórias superiores	infeção do trato urinário, bronquite, gripe, rinite, infeção das vias respiratórias, infeção viral das vias respiratórias, faringite, sinusite, infeção viral, herpes zóster, laringite, pneumonia	
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		linfopenia, contagem de linfócitos diminuída	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		depressão, insónia, ansiedade	

<b>Doenças do sistema nervoso</b>		tonturas, hipostesia, sonolência, enxaqueca, convulsão	
<b>Afeções oculares</b>		edema macular	
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>		vertigens	
<b>Cardiopatias</b>			bradicardia
<b>Vasculopatias</b>		hipertensão	
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		dispneia, tosse	
<b>Doenças gastrointestinais</b>		dispepsia	boca seca
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		dorsalgia, artralgia, dor na extremidade, estiramento de ligamentos	tumefação articular
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		fadiga, pirexia, edema periférico, mal-estar torácico	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	alanina aminotransferase aumentada	aspartato aminotransferase aumentada, hipercolesterolemia, enzima hepática aumentada, proteína C reativa aumentada, transaminases aumentadas, colesterolemia aumentada	hipercaliemia

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Bradiarritmia*

No estudo OPTIMUM de Fase 3 (ver secção 5.1), ocorreu bradicardia no início do tratamento (bradicardia sinusal/FC inferior a 50 bpm no ECG do dia 1) em 5,8% dos doentes tratados com ponesimod, comparativamente com 1,6% dos doentes tratados com 14 mg de teriflunomida. Os doentes que tiveram bradicardia estavam geralmente assintomáticos. A bradicardia resolveu-se em todos os doentes sem intervenção e não foi necessária a descontinuação do tratamento com ponesimod. No dia 1, 3 doentes tratados com ponesimod tinham FC assintomática igual ou inferior a 40 bpm após a administração; os 3 doentes tinham FC inicial inferior a 55 bpm.

O início do tratamento com ponesimod foi associado a atrasos transitórios na condução AV que seguem um padrão temporal semelhante como o observado na diminuição da FC durante a titulação da dose. Os atrasos na condução AV manifestaram-se na forma de bloqueio AV de primeiro grau (intervalo PR prolongado no ECG), que ocorreu em 3,4% dos doentes tratados com ponesimod e em 1,2% dos doentes a receber 14 mg de teriflunomida no estudo OPTIMUM. No estudo OPTIMUM não foram observados bloqueios AV de segundo grau de Mobitz tipo I (Wenckebach). As anomalias de condução foram tipicamente transitórias, assintomáticas e foram resolvidas em 24 horas sem intervenção, não requerendo descontinuação do tratamento com ponesimod.

##### *Infeções*

No estudo de Fase 3 OPTIMUM (ver secção 5.1), a taxa geral de infeções foi comparável entre os doentes tratados com ponesimod e aqueles a receber 14 mg de teriflunomida (54,2% versus 52,1%, respetivamente). A nasofaringite e as infeções virais foram mais frequentes em doentes tratados com

ponesimod. Ocorreram infecções graves ou severas em 1,6% dos doentes tratados com ponesimod, em comparação com 0,9% dos doentes a receber 14 mg de teriflunomida.

No OPTIMUM, a taxa de infecções herpéticas não foi diferente entre os doentes tratados com ponesimod e aqueles a receber teriflunomida 14 mg (4,8%).

#### *Redução da contagem de linfócitos no sangue*

No OPTIMUM, 3,2% dos doentes tratados com ponesimod, comparativamente a nenhum dos doentes a receber 14 mg de teriflunomida, tiveram contagem de linfócitos inferiores a  $0,2 \times 10^9/l$  que geralmente evoluíram para valores superiores a  $0,2 \times 10^9/l$  durante a continuação do tratamento com ponesimod.

#### *Edema macular*

No OPTIMUM, edema macular foi notificado em 1,1% dos doentes tratados com ponesimod, comparativamente a nenhum dos doentes a receber 14 mg de teriflunomida.

#### *Elevação das enzimas hepáticas*

No estudo OPTIMUM, a ALT aumentou três a cinco vezes o limite superior normal (LSN) em 17,3% e 4,6% dos doentes tratados com ponesimod, respetivamente, comparativamente a 8,3% e 2,5% dos doentes a receber 14 mg de teriflunomida, respetivamente. A ALT aumentou oito vezes o LSN em 0,7% dos doentes tratados com ponesimod, comparativamente a 2,1% dos doentes a receber 14 mg de teriflunomida. A maioria dos aumentos ocorreu 6 ou 12 meses após o início do tratamento. Os níveis de ALT voltaram ao normal após a descontinuação de ponesimod. A maioria dos casos de aumentos da  $ALT \geq 3 \times LSN$  resolveram-se com a continuação do tratamento com ponesimod e os restantes casos resolveram-se com a descontinuação do tratamento. Nos ensaios clínicos, o ponesimod era descontinuado se o aumento excedesse um aumento de 3 vezes e o doente apresentasse sintomas relacionados com disfunção hepática.

#### *Efeitos respiratórios*

Foram observadas reduções dependentes da dose no volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) em doentes tratados com ponesimod (ver secção 4.4). No OPTIMUM, uma maior proporção de doentes tratados com ponesimod (19,4%) tiveram uma redução de mais de 20% em relação aos valores iniciais percentuais previstos do  $VEF_1$ , comparativamente a 10,6% dos doentes a receber 14 mg de teriflunomida. A redução em relação aos valores iniciais percentuais previstos de  $VEF_1$  em 2 anos foi de 8,3% nos doentes tratados com ponesimod, em comparação com 4,4% dos doentes a receber 14 mg de teriflunomida. As alterações no  $VEF_1$  e na  $DLco$  parecem ser parcialmente reversíveis após descontinuação do tratamento. No estudo OPTIMUM, 7 doentes descontinuaram ponesimod devido a acontecimentos adversos de foro pulmonar (dispneia). O ponesimod foi testado em doentes com EM com asma ligeira a moderada ou doença pulmonar obstrutiva crónica. As alterações no  $VEF_1$  foram semelhantes neste subgrupo comparativamente com o subgrupo de doentes sem doenças pulmonares.

#### *Pressão arterial aumentada*

No OPTIMUM, os doentes tratados com ponesimod demonstraram um aumento médio de 2,9 mmHg na pressão arterial sistólica e de 2,8 mmHg na pressão arterial diastólica, comparativamente a 2,8 mmHg e 3,1 mmHg em doentes a receber 14 mg de teriflunomida, respetivamente. O aumento na pressão arterial com ponesimod foi inicialmente detetado aproximadamente 1 mês após o início do tratamento e persistiu com a continuação do tratamento. Os valores da pressão arterial após a descontinuação do tratamento com ponesimod indicam reversibilidade. A hipertensão foi notificada como reação adversa em 10,1% dos doentes tratados com ponesimod e em 9,0% dos doentes a receber 14 mg de teriflunomida.

#### *Neoplasias cutâneas*

No OPTIMUM foram notificados um caso de melanoma maligno e dois casos de carcinoma das células basais (0,4%) em doentes tratados com ponesimod, em comparação com um caso de carcinoma

das células basais (0,2%) nos doentes a receber 14 mg de teriflunomida. O risco aumentado de neoplasias malignas cutâneas foi notificado em associação com outro modulador do recetor da S1P.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas e sinais

Em doentes com sobredosagem de ponesimod, especialmente ao iniciar/reiniciar o tratamento, é importante observar os sinais e sintomas de bradicardia, bem como de bloqueio da condução AV, podendo incluir monitorização durante a noite. São necessárias medições regulares do pulso e da pressão arterial e devem ser realizados ECGs (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

#### Tratamento

Não existe um antídoto específico para o ponesimod. Nem a diálise nem a plasmaferese resultariam numa remoção significativa de ponesimod do organismo. A diminuição da frequência cardíaca induzida por ponesimod pode ser revertida com atropina.

Em caso de sobredosagem, o ponesimod deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento geral de suporte até que a toxicidade clínica diminua ou desapareça. É aconselhável contactar um centro antivenenos para obter as recomendações em vigor para a gestão de uma sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico:Imunomoduladores, imunomoduladores seletivos, código ATC: LA04AA50

#### Mecanismo de ação

O ponesimod é um modulador do recetor da esfingosina-1-fosfato (S1P). O ponesimod liga-se com grande afinidade ao recetor 1 da S1P localizado nos linfócitos.

O ponesimod bloqueia a capacidade dos linfócitos saírem dos nódulos linfáticos, reduzindo assim o número de linfócitos no sangue periférico. O mecanismo através do qual ponesimod exerce os seus efeitos terapêuticos na esclerose múltipla pode envolver a diminuição da migração dos linfócitos para o sistema nervoso central.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Sistema imunitário*

Em voluntários saudáveis, o ponesimod induz uma redução, dependente da dose, da contagem de linfócitos no sangue periférico, a partir de doses únicas de 5 mg, sendo as maiores reduções observadas 6 horas após a administração, causadas pela retenção reversível de linfócitos nos tecidos linfoides. Após 7 doses diárias de 20 mg, a maior diminuição na contagem média absoluta de linfócitos foi de 26% dos valores iniciais (650 células/ $\mu$ l), observada 6 horas após a administração. Os subgrupos de células B [CD19+] e T [CD3+], T-helper[CD3+CD4+] e T citotóxicas [CD3+CD8+] no sangue periférico são todos afetados, enquanto que as células Natural Killer (NK) não o são. As células T-helper são mais suscetíveis aos efeitos do ponesimod do que as células T-citotóxicas.

Modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos indicam que as contagens de linfócitos regressam aos intervalos de valores normais em >90% dos indivíduos saudáveis até 1 semana após a interrupção da terapêutica. No programa de desenvolvimento, as contagens de linfócitos periféricos regressaram aos intervalos de valores normais até 1 semana após a descontinuação de ponesimod.

No estudo OPTIMUM, as contagens de linfócitos regressaram ao intervalo de valores normal em 94% dos doentes e a valores superiores a  $0,8 \times 10^9$  células/L em 99% dos doentes na primeira consulta de seguimento agendada (dia 15) após descontinuação do tratamento com ponesimod.

#### *Frequência e ritmo cardíacos*

Após o início do tratamento, o ponesimod causa uma redução transitória, dependente da dose na FC e atrasos na condução AV (ver secção 4.4). As diminuições na FC estabilizaram em doses iguais ou superiores a 40 mg e os acontecimentos bradiarrítmicos (bloqueio AV) foram detetados com maior incidência no tratamento com ponesimod, em comparação com o placebo. Este efeito começa na primeira hora do doseamento e atinge o seu máximo 2-4 horas após a dose e a FC geralmente regressa aos valores antes da administração até 4-5 horas após a administração no dia 1 e o efeito diminui com a administração repetida, o que indica tolerância.

Com a titulação gradual de ponesimod, a redução da FC é menos pronunciada e não foram observados bloqueios AV de segundo grau ou de grau superior de Mobitz tipo II.

A diminuição na FC induzida por ponesimod pode ser revertida com atropina.

#### *Efeitos no intervalo QT/QTc e na eletrofisiologia cardíaca*

Num estudo exaustivo do intervalo QT com doses supraterapêuticas de 40 mg e 100 mg (2 e 5 vezes superior à dose de manutenção recomendada, respetivamente) de ponesimod no estado estacionário, o tratamento com ponesimod resultou num prolongamento ligeiro do intervalo QT corrigido individualmente (QTcI), com o limite superior do intervalo de confiança (IC) bilateral de 90% a 11,3 ms (40 mg) e 14,0 ms (100 mg). Não houve qualquer sinal consistente de um aumento da incidência de valores anormais de QTcI associados ao tratamento com ponesimod, quer como valores absolutos, quer como alterações dos valores iniciais. Com base na relação concentração-efeito, não é expectável qualquer efeito clinicamente relevante no intervalo QTc para uma dose terapêutica de 20 mg (ver secção 4.4).

#### *Função pulmonar*

Foram observadas reduções dependentes da dose no valor absoluto do volume expiratório forçado num segundo em doentes tratados com ponesimod e estas foram superiores aos doentes a tomar placebo (ver secção 4.8).

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de ponesimod foi avaliada num estudo de Fase 3, OPTIMUM, de superioridade multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, com grupos paralelos controlados por comparador ativo realizado em doentes com esclerose múltipla com surtos (EMS) tratados ao longo de 108 semanas. O estudo incluiu doentes com EM com surtos desde o início (esclerose múltipla surto-remissão, EMRR ou esclerose múltipla secundária progressiva, EMSP com surtos) e com uma pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) de 0 a 5,5, tendo experienciado pelo menos um surto no ano anterior ou dois surtos nos dois anos anteriores, ou tendo pelo menos uma lesão captante de gadolínio (Gd+) numa RM ao cérebro nos 6 meses anteriores ou no momento do início do tratamento.

Os doentes foram aleatorizados para receber, uma vez por dia, ponesimod ou 14 mg de teriflunomida, começando com uma titulação da dose de 14 dias (ver secção 4.2). Foram realizadas avaliações neurológicas a cada 12 semanas, bem como em caso de suspeita de surto. Foram realizadas RM ao cérebro no início do tratamento e nas Semanas 60 e 108.

O objetivo primário do estudo foi a taxa anualizada de surtos (TAS) desde o início do tratamento até ao fim do estudo (FDE). A sequência de testes de recurso hierárquica pré-estabelecida incluiu o objetivo primário e os objetivos secundários: número cumulativo de lesões ativas únicas combinadas (CUAL, definido como lesões Gd+ T1 novas e lesões T2 novas ou aumentadas [sem contar com lesões duplicadas]) desde o início do tratamento até à Semana 108; tempo até progressão confirmada de incapacidade (CDA) de 12 semanas desde o início do tratamento até FDE; e tempo até CDA de 24 semanas desde o início do tratamento até FDE. Uma CDA de 12 semanas foi definida como um aumento de pelo menos 1,5 na EDSS para indivíduos com uma pontuação inicial de EDSS de 0, ou um aumento de pelo menos 1,0 na EDSS para indivíduos com uma pontuação inicial de EDSS de 1,0 a 5,0, ou um aumento de pelo menos 0,5 na EDSS para indivíduos com uma pontuação inicial de EDSS  $\geq 5,5$  que foi confirmada após 12 semanas.

No OPTIMUM, 1133 doentes foram aleatorizados para ponesimod (N=567) ou 14 mg de teriflunomida (N=566); 86,4% dos doentes tratados com ponesimod e 87,5% dos doentes tratados com 14 mg de teriflunomida completaram o estudo de acordo com o protocolo. A demografia e as características iniciais da doença foram equilibradas entre os grupos de tratamento. No início do tratamento, a idade média dos doentes foi de 37 anos (desvio padrão 8,74), 97% eram caucasianos e 65% eram do sexo feminino. A duração média da doença foi de 7,6 anos, o número médio de surtos no ano anterior foi de 1,3 e a pontuação média na EDSS foi de 2,6%; 57% dos doentes não tinham recebido anteriormente tratamentos modificadores da doença (DMT) para a EM. No início do tratamento, 40% dos doentes tratados com ponesimod tinham uma ou mais lesões T1 Gd+ na RM ao cérebro (média 1,9).

Os resultados são apresentados na Tabela 3. A análise das populações de doentes com diferentes níveis iniciais de atividade da doença, incluindo doença ativa e altamente ativa, demonstrou que a eficácia de ponesimod nos objetivos primários e secundários foi consistente na população em geral.

**Tabela 3: Resultados de eficácia do estudo OPTIMUM**

	<b>20 mg de ponesimod</b>	<b>14 mg de Teriflunomida</b>
Objetivo clínico	N=567	N=566
<b>Objetivo primário</b>		
Taxa Anualizada de Surtos Média <sup>a</sup>	0,202	0,290
Redução relativa da taxa	30,5% (p=0,0003)* (95% LCs: 15,2%, 43,0%)	
Doentes com pelo menos um surto confirmado	29,3%	39,4%
<b>Objetivos secundários</b>		
Progressão confirmada de incapacidade (CDA) <sup>b</sup>	N=567	N=566
Doentes <sup>b</sup> com CDA 12 semanas	10,8%	13,2%
Redução do risco relativo <sup>c</sup>	17% (p=0,2939) (95% LCs: -18%, 42%)	
Doentes <sup>b</sup> com CDA 24 semanas	8,7%	10,5%
Redução do risco relativo <sup>c</sup>	16% (p=0,3720) (95% LCs: -24%, 43%)	
<b>Objetivos de RM</b>		
Número cumulativo de Lesões Ativas Únicas Combinadas (CUALs)	N=539	N=536
Número médio de CUALs por ano <sup>d</sup>	1,41	3,16
Redução relativa	56% (p<0,0001)* (95% LCs: 45,8%, 63,6%)	

---

Todas as análises são baseadas na análise de conjunto total (ACT), que inclui todos os doentes aleatorizados. “N” refere-se ao número de doentes incluídos na análise de cada um dos objetivos, por grupo de tratamento.

- <sup>a</sup> Definida como surtos confirmados anualmente até ao fim do estudo (modelo de regressão binomial negativa com variáveis de estratificação (EDSS  $\leq$  3,5 *versus* EDSS  $>$  3,5; DMT nos 2 anos anteriores à aleatorização [Sim/Não]) e número de surtos no ano anterior à entrada no estudo ( $\leq$ 1,  $\geq$ 2) como covariáveis)
- <sup>b</sup> Com base no tempo até ao primeiro evento CDA 12 semanas/24 semanas até ao fim do estudo (estimativas Kaplan-Meier na Semana 108)
- <sup>c</sup> Definida como tempo até CDA 12 semanas/24 semanas desde o início até ao fim do estudo (modelo de risco proporcional de Cox estratificado, valor p baseado no teste de log-rank estratificado). Dois métodos de comparação indireta pré-planeados demonstraram o efeito clinicamente significativo consistente de ponesimod, comparativamente ao placebo, no tempo até à primeira CDA 12 semanas, a abordagem de Comparação Indireta Ajustada (MAIC) indicou que ponesimod reduziu a CDA 12 semanas em 40%, comparativamente ao placebo (taxa de risco: 0,60 [IC 95%: 0,34; 1,05]) e a Meta-Análise Baseada em Modelo (*Model-Based Meta-Analysis*, MBMA) indicou que ponesimod reduziu o risco de CDA 12 semanas em 39%, em comparação com o placebo (taxa de risco: 0,61 [LC 95%: 0,47; 0,80]).
- <sup>d</sup> Definido como lesões Gd+ T1 novas e lesões T2 novas ou aumentadas [sem duplicação de lesões] por ano desde o início do tratamento até à Semana 108 (modelo de regressão binomial negativa com fatores de estratificação e lesões Gd+ T1 (presentes/ausentes) no início do tratamento como covariáveis)
- \* Estatisticamente significativo de acordo com a estratégia predefinida de multiplicidade de testes, LCs: Limites de Confiança

## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ponvory em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da esclerose múltipla (ver 4.2 para informação relativa ao uso pediátrico).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de ponesimod é semelhante em indivíduos saudáveis e em indivíduos com esclerose múltipla.

O perfil farmacocinético de ponesimod demonstrou variabilidade inter-individual “baixa a moderada”, aproximadamente 6% – 33%, e variabilidade intra-individual “baixa”, aproximadamente 12% – 20%.

### Absorção

O tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima de ponesimod é de 2-4 horas após a administração. A biodisponibilidade oral absoluta de uma dose de 10 mg é de 83,3%.

### *Efeito dos alimentos*

Os alimentos não afetam de forma clinicamente relevante a farmacocinética de ponesimod, pelo que ponesimod pode ser tomado com ou sem alimentos.

### Distribuição

Após administração intravenosa em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição no estado estacionário de ponesimod é 160 L.

O Ponesimod tem uma alta afinidade para as proteínas plasmáticas (>99%) e é maioritariamente (78,5%) distribuído na fração plasmática do sangue total. Os estudos em animais demonstram que ponesimod atravessa facilmente a barreira hematoencefálica.

### Biotransformação

O ponesimod é extensamente metabolizado antes da excreção em humanos, no entanto o ponesimod inalterado foi o principal componente em circulação no plasma. Foram também identificados dois metabolitos inativos em circulação, M12 e M13. O M13 representa aproximadamente 20% e M12 6% da exposição relacionada com o fármaco total. Ambos os metabolitos são inativos nos recetores da SIP nas concentrações alcançadas com doses terapêuticas de ponesimod.

Nos estudos *in vitro* com preparações hepáticas humanas indicam que o metabolismo de ponesimod ocorre através de múltiplos e distintos sistemas enzimáticos, incluindo múltiplos CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A e CYP4F12), UGT (principalmente UGT1A1 e UGT2B7) e enzimas oxidativas não CYP450, sem uma contribuição principal de qualquer uma destas enzimas.

As investigações *in vitro* indicam que, na dose terapêutica de 20 mg uma vez por dia, o ponesimod e o seu metabolito M13 não demonstram potencial para interações fármaco-fármaco clinicamente relevantes mediadas por enzimas CYP ou UGT ou transportadores.

### Eliminação

Após uma administração intravenosa única, a depuração total de ponesimod é 3,8 L/hora. A semivida de eliminação após administração oral é, aproximadamente, de 33 horas.

No seguimento de uma administração oral única de <sup>14</sup>C-ponesimod, 57% a 80% da dose foi recuperada nas fezes (16% sob a forma de ponesimod inalterado) e 10% a 18% na urina (sem ponesimod inalterado).

### Linearidade

Após administração oral de ponesimod,  $C_{\text{máx}}$  e AUC aumentaram aproximadamente de forma proporcional à dose no intervalo de doses estudado (1-75 mg). Os níveis no estado estacionário são aproximadamente 2,0 a 2,6 vezes superiores com uma dose única e são alcançados após 4 dias de administração da dose de manutenção de ponesimod.

### Populações específicas

#### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso renal. Em indivíduos adultos com compromisso renal moderado ou grave (depuração de creatinina ( $CL_{\text{CR}}$ ) estimada como determinado por Cockcroft-Gault entre 30-59 ml/min para compromisso moderado e <30 ml/min para grave), não houve diferenças significativas na  $C_{\text{máx}}$  e AUC de ponesimod, em comparação com indivíduos com função renal normal ( $CL_{\text{CR}} > 90$  ml/min). O efeito da diálise na farmacocinética de ponesimod não foi estudado. Devido à extensa ligação de ponesimod às proteínas plasmáticas (acima dos 99%), não é expectável que a diálise altere a concentração de ponesimod inalterado e total e, com base nisto, não se antecipam ajustes da dose.

#### *Compromisso hepático*

Em indivíduos adultos sem EM com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (classe A, B e C de Child-Pugh, respetivamente, N=8 para cada categoria), a  $AUC_{0-\infty}$  de ponesimod aumentou 1,3, 2,0 e 3,1 vezes, respetivamente, em comparação com indivíduos saudáveis. Com base na avaliação farmacocinética populacional num grupo amplo de indivíduos (N=1245), incluindo 55 indivíduos com EM com compromisso hepático moderado (classificado com base nos critérios do Grupo de Trabalho para Disfunção de Órgãos do *National Cancer Institute*), foi estimado um aumento de 1,1 vezes da  $AUC_{0-\infty}$ , em comparação com indivíduos saudáveis com uma função hepática normal.

O ponesimod é contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado e grave, uma vez que o risco de reações adversas pode ser maior.

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh).

#### *Idade*

Os resultados de uma análise farmacocinética populacional indicaram que a idade (intervalo: 17 a 65 anos) não influencia significativamente a farmacocinética de ponesimod. O ponesimod não foi avaliado na população idosa (> 65 anos).

### *Sexo*

O sexo não influencia de forma clinicamente significativa a farmacocinética do ponesimod.

### *Raça*

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes entre japoneses e caucasianos ou entre indivíduos caucasianos e de raça negra.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Nos pulmões, foram observados histiocitose pulmonar adaptativa transitória e aumento do peso do pulmão em ratinhos, ratos e cães após 4 semanas de administração de ponesimod, mas ambos estavam ausentes ou menos pronunciados depois de 13 a 52 semanas de administração. Os níveis sem efeitos adversos observáveis (NOAELs) para descobertas pulmonares foram identificados em estudos de toxicidade de 4 semanas em ratos e cães e estavam associados a valores de  $C_{\text{máx}}$  e  $AUC_{0-24}$  semelhantes ou inferiores a exposições sistêmicas em humanos após administração da dose humana recomendada (DHR) de 20 mg/dia.

No cão, as lesões arteriais observadas no coração foram secundárias às alterações hemodinâmicas. O cão é conhecido por ser particularmente suscetível a alterações hemodinâmicas no coração e a toxicidade associada pode ser específica da espécie e, portanto, não preditiva do risco em humanos. Quando comparada com exposições sistêmicas em humanos com a DHR de 20 mg/dia, o NOAEL no cão foi de 4,3 e 6,2 vezes as exposições sistêmicas em humanos com base em  $AUC_{0-24}$  e  $C_{\text{máx}}$ , respectivamente.

### Genotoxicidade e carcinogenicidade

O ponesimod não revelou potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo*.

Estudos de carcinogenicidade oral com ponesimod foram realizados em ratinhos e ratos, por um período até 2 anos. Em ratos, não foram observadas lesões neoplásicas até à mais alta dose testada, correspondente a uma exposição plasmática ao ponesimod (AUC) de 18,7 vezes superior à encontrada em humanos com a DHR de 20 mg. Em ratinhos, o ponesimod aumentou a incidência total combinada de hemangiossarcoma e hemangioma em todos os machos tratados e nas fêmeas tratadas com doses mais altas. A dose mais baixa testada em fêmeas é o nível sem efeitos observáveis (NOEL) para a carcinogênese e a  $AUC_{0-24}$  é 2,4 vezes as exposições sistêmicas em humanos com a DHR de 20 mg.

### Fertilidade e toxicidade reprodutiva

O ponesimod não afetou a fertilidade masculina e feminina em ratos com exposições plasmáticas (AUC) de até, aproximadamente, 18 e 31 vezes (para machos e fêmeas, respectivamente) às encontradas em humanos com a DHR de 20 mg/dia.

Quando o ponesimod foi administrado na gravidez a ratos, durante o período da organogênese, a sobrevivência, o crescimento e o desenvolvimento morfológico embrio-fetais foram gravemente afetados. Foram também observados efeitos teratogênicos com anomalias esqueléticas e viscerais major. Quando o ponesimod foi administrado oralmente na gravidez a coelhos, durante o período da organogênese, foi observado um ligeiro aumento das perdas pós-implantação e de alterações fetais (viscerais e esqueléticas). A exposição plasmática (AUC) em ratos e coelhos associada ao NOAEL (1 mg/kg/dia em ambas as espécies) é inferior à encontrada em humanos com a DHR de 20 mg/dia.

Quando o ponesimod foi administrado oralmente a ratos-fêmea durante a gravidez e lactação, foi observada diminuição da sobrevivência na descendência e aumento de peso das crias e atrasos na maturação sexual, com a mais alta dose testada. Houve redução na fertilidade das fêmeas F1. A  $AUC_{0-24}$  no NOAEL de 10 mg/kg/dia é 1,2 a 1,5 vezes à encontrada em humanos com a DHR de 20 mg/dia. O ponesimod estava presente no plasma das crias F1, o que indica exposição através do leite da progenitora.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido

Croscarmellose sódica  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio  
Celulose microcristalina  
Povidona K30  
Sílica coloidal anidra  
Laurilsulfato de sódio

#### Revestimento do comprimido

Hipromelose 2910  
Lactose mono-hidratada  
Macrogol 3350  
Dióxido de titânio  
Triacetina

#### *Ponvory 3 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

#### *Ponvory 4 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro negro (E172)

#### *Ponvory 5 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro negro (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

#### *Ponvory 7 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

#### *Ponvory 8 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro negro (E172)

#### *Ponvory 9 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

#### *Ponvory 10 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

#### *Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro amarelo (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

4 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

O blister Alu/Alu com excicante consiste numa película de Alu laminado formada a frio com excicante integrado e numa película de cobertura para pressionar de Alu laminado.

### Embalagem de início de tratamento

Cada blister de 14 comprimidos revestidos por película para um esquema de tratamento de 2 semanas contém:

2 comprimidos revestidos por película de 2 mg  
2 comprimidos revestidos por película de 3 mg  
2 comprimidos revestidos por película de 4 mg  
1 comprimido revestido por película de 5 mg  
1 comprimido revestido por película de 6 mg  
1 comprimido revestido por película de 7 mg  
1 comprimido revestido por película de 8 mg  
1 comprimido revestido por película de 9 mg  
3 comprimidos revestidos por película de 10 mg

### Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película (embalagem de manutenção)

Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película ou embalagem múltipla com 84 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 28).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de maio de 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPSs)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Previamente ao lançamento de Ponvory em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) deve acordar com a Autoridade Competente Nacional o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa. O Titular da AIM deve assegurar-se de que, em cada Estado-Membro onde Ponvory é comercializado, todos os profissionais de saúde que venham a prescrever Ponvory recebem um Pacote de Informação para Profissionais de Saúde, que contém o seguinte:

- Informação sobre onde encontrar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) atualizado;

- Lista de verificação do profissional de saúde;
- Guia do doente/cuidador;
- Cartão de alerta do doente específico para a gravidez.

### Lista de verificação do profissional de saúde

A lista de verificação do profissional de saúde deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Aumento gradual da dose no início do tratamento:
  - Começar o tratamento no Dia 1 com um comprimido de 2 mg, tomado por via oral, uma vez por dia, e progredir de acordo com o calendário de titulação de 14 dias detalhado na tabela seguinte:

<b>Dia de titulação</b>	<b>Dose diária</b>
Dias 1 e 2	2 mg
Dias 3 e 4	3 mg
Dias 5 e 6	4 mg
Dia 7	5 mg
Dia 8	6 mg
Dia 9	7 mg
Dia 10	8 mg
Dia 11	9 mg
Dias 12, 13 e 14	10 mg

Quando a titulação da dose termina, a dose de manutenção recomendada de Ponvory é um comprimido de 20 mg tomado por via oral, uma vez por dia.

- Reinício da terapêutica com Ponvory após interrupção do tratamento durante a titulação da dose ou o período de manutenção:
  - Se forem omitidas menos que 4 doses consecutivas, retomar o tratamento com a primeira dose omitida.
  - Se forem omitidas 4 ou mais doses consecutivas, reiniciar o tratamento com o dia 1 (2 mg) do regime de titulação (nova embalagem de início de tratamento).

Quando 4 ou mais doses consecutivas de Ponvory são omitidas durante os períodos de titulação ou manutenção, é recomendada a mesma monitorização da primeira dose aplicável ao início do tratamento.
- Requisitos obrigatórios antes do início do tratamento:

#### Antes da primeira dose de Ponvory

- Realizar um eletrocardiograma (ECG) para determinar que monitorização de primeira dose é necessária. Em doentes com determinadas condições pré-existentes, é recomendada monitorização da primeira dose (ver abaixo).
- Analisar os resultados de um hemograma completo (HC) com diferencial (incluindo contagem de linfócitos) obtido nos 6 meses anteriores ao início do tratamento ou após interrupção de terapêutica prévia.
- Realizar um teste da função hepática (transaminases, bilirrubina) nos 6 meses que antecedem o início do tratamento.
- Obter uma avaliação dos fundos oculares, incluindo a mácula, antes do início do tratamento. Não se deve iniciar o tratamento com Ponvory em doentes com edema macular até que este esteja resolvido.
- Em mulheres com potencial para engravidar, deve ser realizado um teste de gravidez com resultado negativo antes do início do tratamento.
- Realizar um teste de anticorpos para o vírus da varicela zóster (VVZ) em doentes sem história clínica de varicela ou sem documentação de um ciclo completo de vacinação contra VVZ confirmados por um profissional de saúde. Em caso de resultado negativo, é

recomendada vacinação pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento com Ponvory para permitir que ocorra o efeito completo da vacinação.

- O início do tratamento com Ponvory em doentes com infecção grave ativa deve ser adiado até à sua resolução.
- Rever a medicação atual e anterior. Se o doente estiver a receber tratamentos com terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras, ou se houver história clínica de utilização anterior destes medicamentos, devem considerar-se possíveis efeitos aditivos não intencionais no sistema imunitário antes do início do tratamento.
- Determinar se o doente está a tomar medicamentos que possam abrandar a frequência cardíaca (FC) ou a condução atrioventricular (AV).

#### Monitorização da primeira dose

- Recomendada em doentes com bradicardia sinusal (FC <55 batimentos por minuto [bpm]), bloqueio AV de primeiro ou segundo grau (Mobitz tipo I) ou história clínica de enfarte do miocárdio ou insuficiência cardíaca ocorridos há mais de 6 meses antes do início do tratamento e que estão em condição estável.
  - Monitorizar os doentes para sinais e sintomas de bradicardia por 4 horas após a primeira dose, no mínimo através da medição de hora em hora do pulso e da pressão sanguínea.
  - Realizar um ECG nestes doentes no final do período de observação de 4 horas.
  - Prolongar a monitorização até resolução das anomalias se:
    - FC 4 horas após a administração <45 bpm
    - FC 4 horas após a administração encontra-se no valor após a administração mais baixo ou
    - O ECG 4 horas após a administração mostra o início de novo bloqueio AV de segundo grau ou superior.
  - Se for necessário tratamento farmacológico, deve continuar-se a monitorizar durante a noite e repetir monitorização de 4 horas após a segunda dose.
- 
- Por forma a determinar o benefício-risco geral e a estratégia de monitorização mais adequada, deve ser consultado um cardiologista antes de iniciar Ponvory, nos seguintes doentes:
    - Doentes com prolongamento do QT significativo (QTc >500 ms) ou que estejam a ser tratados com medicamentos para prolongar o QT com propriedades arritmogénicas conhecidas (risco de *torsade de pointes*).
    - Doentes com *flutter*/fibrilação auricular ou arritmias tratadas com medicamentos antiarrítmicos de Classe Ia (por ex., quinidina, procaínamida) ou Classe III (por ex., amiodarona, sotalol).
    - Doentes com cardiopatia isquémica instável, insuficiência cardíaca descompensada ocorrida há mais de 6 meses antes do início do tratamento, história clínica de paragem cardíaca, doença vascular cerebral (AIT, acidente vascular cerebral ocorridos há mais de 6 meses antes do início do tratamento) e hipertensão não controlada; uma vez que uma bradicardia significativa pode ser mal tolerada nestes doentes, o tratamento não é recomendado.
    - Em doentes com história clínica de bloqueio AV de segundo grau ou superior de Mobitz tipo II, síndrome do nódulo sinusal ou bloqueio cardíaco sinoauricular.
    - Doentes com história clínica de síncope ou bradicardia sintomática recorrentes.
    - Doentes a receber tratamento concomitante com fármacos que diminuem a frequência cardíaca (por ex., bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos [diltiazem e verapamil], e outros medicamentos que podem diminuir a FC, como a digoxina). Deve considerar-se que será potencialmente necessário mudar para medicamentos que não diminuam a FC. O uso concomitante destes medicamentos durante o início com Ponvory pode estar associado a bradicardia grave e bloqueio cardíaco.
  - Ponvory é contraindicado nos seguintes doentes:
    - Doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
    - Doentes em estado de imunodeficiência.

- Doentes que tenham, nos últimos 6 meses, sofrido de enfarte do miocárdio, angina instável, acidente vascular cerebral, AIT, insuficiência cardíaca descompensada com necessidade de hospitalização, ou insuficiência cardíaca de Classe III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA).
  - Doentes que apresentem bloqueio AV de segundo ou terceiro grau de Mobitz tipo II ou síndrome do nódulo sinusal, com exceção de doentes com *pacemaker* funcional.
  - Doentes com infeções ativas graves e doentes com infeções crónicas ativas.
  - Doentes com neoplasias malignas ativas.
  - Doentes com compromisso hepático moderado ou grave (classes B e C de Child-Pugh, respetivamente).
  - Mulheres grávidas e mulheres com potencial para engravidar que não usem métodos contraceptivos eficazes.
- Ponvory reduz as contagens de linfócitos periféricos. Antes do início do tratamento, para todos os doentes, devem ser avaliados os resultados de um HC com diferencial (incluindo contagem de linfócitos) obtido nos 6 meses anteriores ao início do tratamento ou após interrupção de terapêutica prévia. Durante o tratamento, são também recomendadas avaliações periódicas do HC. No caso de confirmação de contagem absoluto de linfócitos  $<0,2 \times 10^9/l$ , o tratamento com ponosimod deverá ser interrompido até que o nível atinja valores  $>0,8 \times 10^9/l$ , altura em que pode ser considerado o reinício de ponosimod.
  - Ponvory tem um efeito imunossupressor que predispõe os doentes a infeções, incluindo infeções oportunistas que podem ser fatais, e pode aumentar o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas, particularmente do foro cutâneo. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, especialmente aqueles com condições coexistentes ou fatores de risco conhecidos, como terapêutica imunossupressora prévia. Deve ser considerada caso-a-caso a descontinuação do tratamento em doentes com risco aumentado de infeções ou neoplasias malignas.
    - Atrasar o início do tratamento com Ponvory em doentes com infeções ativas graves até que estas estejam resolvidas. Deve ser considerada a suspensão do tratamento durante infeções graves. Terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras devem ser coadministradas com precaução devido ao risco de efeitos aditivos no sistema imunitário, incluindo para doentes com histórico de uso prévio. Pela mesma razão, a decisão de utilizar um tratamento concomitante prolongado com corticosteroides deve ser tomada apenas após cuidadosa consideração e o tempo de semi-vida e mecanismo de ação de medicamentos com efeitos no sistema imunológico prolongados devem ser considerados aquando da mudança destes medicamentos.
    - É recomendada vigilância para neoplasias malignas cutâneas. Os doentes devem ser aconselhados a evitar exposição solar e luz UV sem proteção. Estes doentes não devem receber fototerapia concomitante com radiação ultravioleta B (UV-B) ou fotoquimioterapia com psoraleno e ultravioleta A (PUVA). Os doentes com doenças cutâneas pré-existentes e os doentes com lesões cutâneas novas ou que mostram alterações devem ser referenciados a um dermatologista para que seja determinada a monitorização adequada.
  - Os doentes devem ser instruídos a notificar imediatamente sinais e sintomas de infeção ao seu médico durante o tratamento e até 1 semana após a última dose de Ponvory. Os médicos deverão, de igual forma, estar vigilantes para sinais e sintomas de infeção.
    - Se se suspeitar de meningite criptocócica (MC), o tratamento com Ponvory deve ser suspenso até que seja excluída infeção criptocócica. Se for diagnosticada MC, deve ser iniciado o tratamento adequado.

Foram notificados casos de MC fatal e de infeções criptocócicas disseminadas em doentes tratados com outros moduladores do recetor da esfingosina-1-fosfato (S1P).

- Os médicos devem estar vigilantes para sintomas e sinais clínicos ou dados de imagiologia por ressonância magnética (IRM) que possam ser sugestivos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), uma infecção viral oportunista do cérebro causada pelo poliomavírus John Cunningham. Se se suspeitar de LMP, o tratamento com Ponvory deve ser suspenso até que seja excluída LMP. Se for confirmada LMP, o tratamento com Ponvory deve ser descontinuado.

Foram notificados casos de LMP em doentes tratados com outro modulador do recetor da SIP e outras terapêuticas para a esclerose múltipla (EM).

- A utilização de vacinas vivas atenuadas pode estar associada a risco de infeção e deve, portanto, ser evitada durante o tratamento com Ponvory e até 1 semana após descontinuação do tratamento. Se for necessária a imunização com uma vacina viva atenuada, o tratamento com Ponvory deve ser interrompido desde 1 semana antes até 4 semanas após a vacinação planeada.
- É recomendada uma avaliação dos fundos oculares, incluindo a mácula, para todos os doentes:
  - Antes do início do tratamento com Ponvory.
  - A qualquer momento, se um doente notificar alterações na visão durante o tratamento com Ponvory. Não deve iniciar-se a terapêutica com ponesimod em doentes com edema macular até que este esteja resolvido. Os doentes que apresentem sintomas visuais de edema macular devem ser avaliados; se for confirmado edema macular, deve ser descontinuado o tratamento com Ponvory. Após resolução do edema macular, devem ser considerados os potenciais benefícios e riscos de Ponvory antes de reiniciar o tratamento.
  - Os doentes com história clínica de uveíte ou diabetes mellitus devem fazer exames regulares aos fundos oculares, incluindo a mácula, antes do início do tratamento com Ponvory e devem ser submetidos a avaliações de seguimento durante o tratamento.
- Ponvory está contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes.
  - Antes do início do tratamento em mulheres com potencial para engravidar, deve ser realizado um teste de gravidez com resultado negativo; devem ser repetidos testes de gravidez a intervalos adequados durante o tratamento.
  - Antes da iniciação e durante o tratamento com Ponvory, as mulheres com potencial para engravidar devem receber aconselhamento relativo ao potencial risco grave para o feto durante o tratamento com Ponvory, facilitado pelo cartão de alerta específico do doente para a gravidez.
  - As mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Ponvory e durante pelo menos 1 semana após a descontinuação do tratamento.
  - O tratamento com Ponvory deve ser descontinuado durante pelo menos 1 semana antes da tentativa de concepção.
  - A atividade da doença pode regressar quando o tratamento com Ponvory for descontinuado devido à gravidez ou à intenção de conceber.
  - Se uma mulher fica grávida durante o tratamento, Ponvory deve ser imediatamente descontinuado. Deve ser providenciado aconselhamento médico sobre o risco de efeitos nefastos para o feto associados ao tratamento com Ponvory e devem ser realizados exames de seguimento.
  - Ponvory não deve ser utilizado durante a amamentação.
  - Os médicos são aconselhados a inscrever doentes grávidas no programa *Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring* (POEM) de Ponvory, ou as doentes grávidas podem inscrever-se a si próprias.
- Podem ocorrer aumentos das transaminases e da bilirrubina em doentes a tomar Ponvory. Antes do início do tratamento, devem ser avaliados resultados de um teste à função hepática realizado nos 6 meses anteriores. Os doentes que desenvolverem sintomas que sugiram disfunção hepática

durante o tratamento com Ponvory devem ser monitorizados para hepatotoxicidade e o tratamento deve ser descontinuado se for confirmada lesão hepática significativa (por ex., alanina aminotransferase [ALT] 3x acima do limite superior normal [LSN] e bilirrubina total 2x acima do LSN).

- Ponvory pode causar declínio da função pulmonar. Deve ser realizada uma avaliação espirométrica da função respiratória durante o tratamento com Ponvory, se clinicamente indicado.
- A pressão arterial deve ser regularmente monitorizada durante o tratamento com Ponvory.
- Foram notificadas convulsões em doentes tratados com Ponvory. Os médicos devem estar atentos a convulsões, especialmente em doentes com história pré-existente de convulsões ou história familiar de epilepsia.
- Foram notificados casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em doentes em tratamento com um modulador do recetor da S1P. Caso um doente tratado com Ponvory desenvolva quaisquer sinais ou sintomas neurológicos ou psiquiátricos inesperados ou sinais ou sintomas sugestivos de pressão intracraniana aumentada ou deterioração neurológica acelerada, deve ser agendada imediatamente uma avaliação física e neurológica completa e deve ser considerada a realização de RM. Os sintomas de SEPR são normalmente reversíveis, mas podem evoluir para AVC isquémico ou hemorragia cerebral. Atrasos no diagnóstico e no tratamento podem levar a sequelas neurológicas permanentes. Se se suspeitar de SEPR, o tratamento com Ponvory deve ser descontinuado.

### **Guia do doente/cuidador**

O Guia do Doente/Cuidador deve contar as seguintes mensagens-chave:

- O que é Ponvory e como funciona.
- O que é a esclerose múltipla.
- Os doentes devem ler o folheto informativo atentamente antes de começar a tomar este medicamento e conservá-lo para o caso de necessitarem de o ler novamente durante o tratamento.
- Os doentes devem fazer um ECG antes de receberem a primeira dose de Ponvory, para determinar se é necessária monitorização de primeira dose. Um ECG deverá igualmente ser realizado antes do reinício do tratamento quando 4 ou mais doses consecutivas estão em falta.
- Ao iniciar o tratamento com Ponvory, os doentes devem utilizar a embalagem de início de tratamento e seguir o calendário de titulação de 14 dias.
- Os doentes devem notificar imediatamente ao seu médico quaisquer sinais ou sintomas indicativos de diminuição da FC (por ex., tonturas, vertigens, náuseas e palpitações) que ocorram após a primeira dose de Ponvory.
- Os doentes devem contactar o seu médico no caso de interrupção do tratamento (isto é, 4 ou mais doses consecutivas omitidas). Os doentes não devem reiniciar o tratamento com Ponvory sem aconselhamento médico, uma vez que poderá ser necessário reiniciar o tratamento com uma nova embalagem de início de tratamento.
- Os doentes devem ter análises sanguíneas recentes (isto é, menos de 6 meses ou após descontinuação da terapêutica anterior) prévias à toma da primeira dose de Ponvory.
- Os doentes que não tenham estado infetados com VVZ (varicela) ou que não tenham sido previamente vacinados contra o VVZ, devem ser testados e se necessário é recomendado que sejam vacinados pelo menos 4 semanas antes de iniciarem o tratamento com Ponvory.
- Os doentes devem notificar imediatamente ao seu médico quaisquer sinais ou sintomas de infeção durante o tratamento com Ponvory e até 1 semana após a última dose de Ponvory.
- A visão dos doentes deve ser verificada antes do início do tratamento; os doentes devem notificar imediatamente ao seu médico quaisquer sinais ou sintomas de perturbações visuais durante o tratamento com Ponvory e até 1 semana após o fim do tratamento.

- Ponvory não deve ser utilizado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não usem métodos contraceptivos eficazes. As mulheres com potencial para engravidar devem:
  - Ser informadas pelo seu médico sobre o risco de efeitos nefastos para o feto associados ao tratamento com Ponvory tanto no início do tratamento como regularmente depois disso.
  - Ter um teste de gravidez com resultado negativo antes de começar o tratamento com Ponvory.
  - Usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Ponvory e até 1 semana após o fim do tratamento com Ponvory. Os doentes são aconselhados a falar com os seus médicos sobre métodos contraceptivos fiáveis.
  - Ser informadas pelo seu médico de que a atividade da doença pode regressar quando o tratamento com Ponvory é interrompido devido à gravidez ou tentativa de conceção.
  - Notificar imediatamente o seu médico caso uma gravidez (planeada ou não planeada) ocorra durante o tratamento com Ponvory ou até 1 semana após o fim do tratamento com Ponvory.
  - Interromper imediatamente o tratamento com Ponvory se ficarem grávidas durante o tratamento.
  - Não utilizar Ponvory durante a amamentação.

Ver o cartão de alerta específico do doente para a gravidez para mais informações e orientações relacionadas com a contraceção, a gravidez e a amamentação.

- Devem ser realizados testes à função hepática antes do início do tratamento; os doentes devem notificar imediatamente o seu médico quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de disfunção hepática (por ex., náuseas, vómitos, dor de estômago, cansaço, perda de apetite, amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, urina escura).
- Os doentes devem notificar imediatamente o seu médico de quaisquer sinais ou sintomas de novos ou agravamento de problemas respiratórios (por ex., falta de ar).
- A pressão arterial deve ser regularmente monitorizada durante o tratamento com Ponvory.
- Foram notificados cancro da pele nos doentes tratados com Ponvory. Os doentes devem limitar a sua exposição à luz solar e à luz UV, por exemplo através do uso de roupa protetora e da aplicação regular de protetor solar com elevado fator de proteção solar. Os doentes devem informar imediatamente o seu médico se desenvolverem, na pele, nódulos (por ex., nódulos brilhantes em forma de pérolas), manchas ou feridas abertas que não cicatrizam em algumas semanas. Os sintomas de cancro da pele podem incluir crescimento anormal ou alterações do tecido cutâneo (por ex., sinais pouco usuais) com alteração da cor, forma ou tamanho ao longo do tempo.
- Os doentes devem informar o seu médico sobre história clínica pré-existente ou história familiar de epilepsia.
- Os doentes devem notificar imediatamente o seu médico de quaisquer sinais ou sintomas que sugiram SEPR (isto é, cefaleia grave súbita, confusão súbita, perda de visão súbita ou outras alterações na visão, convulsões).

### **Cartão de alerta específico de doente para a gravidez**

O cartão de alerta específico de doente para a gravidez para mulheres com potencial para engravidar deve conter as seguintes mensagem-chave:

- Ponvory é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usem métodos contraceptivos eficazes.
- Os prescritores irão fornecer aconselhamento, antes do início do tratamento e regularmente depois disso, relativo aos efeitos nefastos para o feto de Ponvory e às ações necessárias para minimizar o risco.
- Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Ponvory e durante pelo menos 1 semana após o fim do tratamento. Os doentes são aconselhados a falar com os seus médicos sobre métodos contraceptivos fiáveis.
- Deve ser realizado um teste de gravidez e o resultado negativo do mesmo deve ser verificado pelo médico antes do início do tratamento com Ponvory. Devem realizar-se testes de gravidez a intervalos adequados durante o tratamento.

- Se uma mulher ficar grávida, suspeitar que está grávida ou decidir ficar grávida, o tratamento com Ponvory deve ser interrompido imediatamente e deve procurar-se aconselhamento médico relativo ao risco de efeitos nefastos para o feto. Devem ser realizados exames de seguimento. Os doentes devem notificar imediatamente o seu médico sobre qualquer gravidez (desejada ou indesejada) que ocorra durante o tratamento com Ponvory ou até 1 semana após término de tratamento com Ponvory.
- Ponvory deve ser interrompido pelo menos 1 semana antes de uma tentativa de conceção.
- A atividade de doença pode regressar quando o tratamento com Ponvory é interrompido devido a gravidez ou tentativa de conceção.
- Mulheres expostas a Ponvory durante a gravidez são encorajadas a juntar-se ao programa *Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring* (POEM) de Ponvory, que monitoriza os resultados da gravidez.
- Ponvory não deve ser utilizado durante a amamentação.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### CARTONAGEM DA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ponvory 2 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 3 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 4 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 5 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 6 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 7 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 8 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 9 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 10 mg comprimidos revestidos por película  
ponesimod

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película de 2 mg contém 2 mg de ponesimod

Cada comprimido revestido por película de 3 mg contém 3 mg de ponesimod

Cada comprimido revestido por película de 4 mg contém 4 mg de ponesimod

Cada comprimido revestido por película de 5 mg contém 5 mg de ponesimod

Cada comprimido revestido por película de 6 mg contém 6 mg de ponesimod

Cada comprimido revestido por película de 7 mg contém 7 mg de ponesimod

Cada comprimido revestido por película de 8 mg contém 8 mg de ponesimod

Cada comprimido revestido por película de 9 mg contém 9 mg de ponesimod ou

Cada comprimido revestido por película de 10 mg contém 10 mg de ponesimod

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informações.

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem de início de tratamento

14 comprimidos revestidos por película

Cada embalagem de 14 comprimidos revestidos por película para um esquema de tratamento de 2 semanas contém:

2 comprimidos revestidos por película de Ponvory 2 mg

2 comprimidos revestidos por película de Ponvory 3 mg  
2 comprimidos revestidos por película de Ponvory 4 mg  
1 comprimido revestido por película de Ponvory 5 mg  
1 comprimido revestido por película de Ponvory 6 mg  
1 comprimido revestido por película de Ponvory 7 mg  
1 comprimido revestido por película de Ponvory 8 mg  
1 comprimido revestido por película de Ponvory 9 mg  
3 comprimidos revestidos por película de Ponvory 10 mg

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

#### **10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

#### **11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1550/001

#### **13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

### CARTEIRA EXTERIOR DA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ponvory 2 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 3 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 4 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 5 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 6 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 7 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 8 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 9 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 10 mg comprimidos revestidos por película  
ponesimod

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informações.

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem de início de tratamento

Cada embalagem de 14 comprimidos revestidos por película para um esquema de tratamento de 2 semanas contém:

2 comprimidos revestidos por película de Ponvory 2 mg  
2 comprimidos revestidos por película de Ponvory 3 mg  
2 comprimidos revestidos por película de Ponvory 4 mg  
1 comprimido revestido por película de Ponvory 5 mg  
1 comprimido revestido por película de Ponvory 6 mg  
1 comprimido revestido por película de Ponvory 7 mg  
1 comprimido revestido por película de Ponvory 8 mg  
1 comprimido revestido por película de Ponvory 9 mg  
3 comprimidos revestidos por película de Ponvory 10 mg

#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

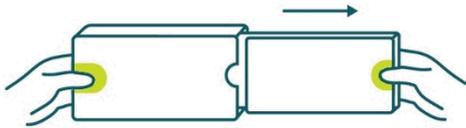
Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

(1) Pressione e segure



(2) Puxe



**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1550/001

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**CARTEIRA INTERIOR DA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ponvory 2 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 3 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 4 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 5 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 6 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 7 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 8 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 9 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 10 mg comprimidos revestidos por película  
ponesimod

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International NV

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

Tome 1 comprimido por dia

Abra



Dobre para fechar



Data de início

Dia 1, 2 mg

Dia 2, 2 mg

Dia 3, 3 mg

Dia 4, 3 mg

Dia 5, 4 mg

Dia 6, 4 mg

Dia 7, 5 mg

Dia 8, 6 mg

Dia 9, 7 mg

Dia 10, 8 mg

Dia 11, 9 mg

Dia 12, 10 mg

Dia 13, 10 mg

Dia 14, 10 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DA EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO (3 blisters selados dentro da  
carteira interior)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ponvory 2 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 3 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 4 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 5 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 6 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 7 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 8 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 9 mg comprimidos revestidos por película  
Ponvory 10 mg comprimidos revestidos por película  
ponesimod

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International NV

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM 20 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película  
ponesimod

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de ponesimod

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1550/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ponvory 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTEIRA EXTERIOR 20 mg**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película  
ponesimod

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de ponesimod

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informações.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

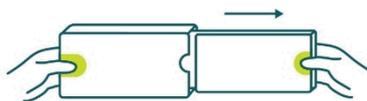
Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

(1) Pressione e segure



(2) Puxe



### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1550/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ponvory 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**CARTEIRA INTERIOR 20 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película  
ponesimod

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International NV

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

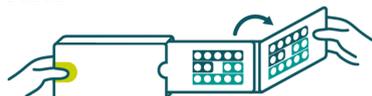
**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

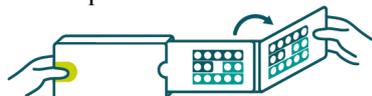
**5. OUTROS**

Tome 1 comprimido por dia

Abra



Dobre para fechar



Data de início

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

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

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

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

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER 20 mg (2 blisters selados na carteira interior)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película  
ponesimod

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International NV

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM 20 mg EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película  
ponesimod

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de ponesimod.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 84 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 28)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1550/003\_\_\_\_\_84 comprimidos (3 embalagens de 28)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ponvory 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

**CARTEIRA EXTERIOR 20 mg EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)**

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película  
ponesimod

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de ponesimod.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

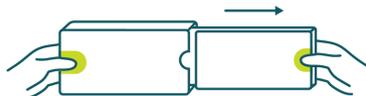
Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

(1) Pressione e segure



(2) Puxe



### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ponvory 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**CARTEIRA INTERIOR 20 mg EMBALAGEM MÚLTIPLA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película  
ponesimod

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International NV

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

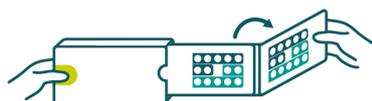
**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

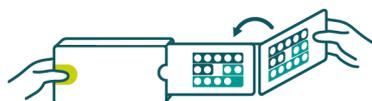
**5. OUTROS**

Tome 1 comprimido por dia

Abra



Dobre para fechar



Data de início

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

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

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

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

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER 20 mg (2 blisters selados na carteira interior) EMBALAGEM MÚLTIPLA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película  
ponesimod

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International NV

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Ponvory 2 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ponvory 3 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ponvory 4 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ponvory 5 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ponvory 6 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ponvory 7 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ponvory 8 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ponvory 9 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ponvory 10 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película**  
ponesimod

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Ponvory e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ponvory
3. Como tomar Ponvory
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ponvory
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

## **1. O que é Ponvory e para que é utilizado**

### **O que é Ponvory**

Ponvory contém a substância ativa ponesimod. O ponesimod pertence a um grupo de medicamentos chamados moduladores do recetor da esfingosina-1-fosfato (S1P).

### **Para que é utilizado Ponvory**

Ponvory é utilizado para tratar adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa. A doença ativa na EMS ocorre quando existem recidivas da doença ou quando os resultados da RMN (ressonância magnética) mostram sinais de inflamação.

### **O que é a esclerose múltipla**

A esclerose múltipla (EM) afeta os nervos no cérebro e na medula espinhal (o sistema nervoso central).

Na EM, o sistema imunitário (um dos principais sistemas de defesa do corpo) não funciona corretamente. O sistema imunitário ataca o revestimento protetor das células nervosas chamado bainha de mielina – isto causa inflamação. Esta destruição da bainha de mielina (chamada desmielinização) impede os nervos de funcionarem corretamente.

Os sintomas da EM dependem das partes do cérebro e da medula espinhal afetadas. Podem incluir problemas ao andar e de equilíbrio, fraqueza, dormência, visão dupla ou turva, coordenação fraca e problemas na bexiga.

Os sintomas de um surto podem desaparecer completamente quando o surto termina – mas alguns problemas podem manter-se.

### **Como funciona Ponvory**

Ponvory reduz os linfócitos na circulação, que são glóbulos brancos envolvidos no sistema imunitário. Consegue-o retendo-os nos órgãos linfóides (nódulos linfáticos). Isto significa que menos linfócitos estão disponíveis para atacar a bainha de mielina em redor dos nervos do cérebro e da medula espinhal.

A diminuição dos danos nos nervos em doentes com EM reduz o número de ataques (surtos) e atrasa o agravamento da doença.

## **2. O que precisa de saber antes de tomar Ponvory**

### **Não tome Ponvory**

- se tem alergia ao ponesimod ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se o seu profissional de saúde lhe disse que tem o sistema imunitário muito enfraquecido.
- se teve um ataque cardíaco, uma dor no peito chamada angina instável, um AVC ou um mini-AVC (acidente isquémico transitório, AIT) ou certos tipos de insuficiência cardíaca, nos últimos 6 meses.
- se tem um determinado tipo de bloqueio do coração (traçado cardíaco anormal num ECG (electrocardiograma), normalmente com um batimento cardíaco lento) ou batimentos cardíacos irregulares ou anormais (arritmia), a não ser que tenha um *pacemaker*.
- se tem uma infeção grave ativa ou uma infeção crónica ativa.
- se tem cancro ativo.
- se tem problemas no fígado moderados ou graves.
- se está grávida ou se é uma mulher com potencial para engravidar que não usa métodos contraceptivos eficazes.

Se não tem a certeza se algum destes se aplica a si, fale com o seu médico antes de tomar Ponvory.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Ponvory se:

- tem batimentos cardíacos irregulares ou anormais ou lentos
- se já teve um AVC ou outras doenças relacionadas com vasos sanguíneos no cérebro
- se já lhe aconteceu perder a consciência ou desmaiar subitamente (síncope)
- se tem febre ou uma infeção
- se tem um sistema imunitário que não funciona corretamente devido a uma doença ou a medicamentos que enfraquecem a ação do seu sistema imunitário
- se nunca teve varicela nem foi vacinado contra a varicela. O seu médico poderá fazer-lhe análises ao sangue para o vírus da varicela. Poderá necessitar de receber a vacinação contra a varicela e depois aguardar 1 mês antes de começar a tomar Ponvory.
- se tem problemas na respiração (tais como doença respiratória grave, fibrose pulmonar ou doença pulmonar obstrutiva crónica)
- se tem problemas no fígado
- se tem diabetes. A probabilidade de desenvolver edema macular (ver abaixo) é maior em doentes com diabetes.
- se tem problemas nos olhos – especialmente uma inflamação no olho chamada “uveíte”
- se tem tensão arterial alta.

Se qualquer uma das situações acima se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico antes de tomar Ponvory.

**Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis durante o tratamento com Ponvory:

#### Frequência cardíaca lenta (bradicardia ou bradiarritmia)

Ponvory pode reduzir a sua frequência cardíaca – especialmente depois de tomar a primeira dose. Deve realizar um eletrocardiograma (ECG, para verificar a atividade elétrica do seu coração) antes de tomar a primeira dose de Ponvory ou antes de reiniciar Ponvory após uma interrupção no tratamento.

- Se tem um risco aumentado de efeitos indesejáveis devido a uma diminuição da frequência cardíaca, o seu médico poderá monitorizar a sua frequência cardíaca e tensão arterial pelo menos 4 horas após tomar a sua primeira dose de Ponvory.
- Também lhe vai ser feito um ECG ao final das 4 horas. Se ainda tiver uma frequência cardíaca muito lenta ou diminuída, pode ter que ser monitorizado até que se resolva.

#### Infeções

Ponvory pode aumentar o risco de infeções graves que podem pôr a vida em risco. Ponvory reduz o número de linfócitos no seu sangue. Estas células combatem as infeções. Os seus números regressam habitualmente ao normal dentro de 1 semana depois de interromper o tratamento. O seu médico deve avaliar análises recentes às suas células sanguíneas antes de começar a tomar Ponvory.

Informe o seu médico imediatamente se sentir algum destes sintomas de infeção durante o tratamento com Ponvory ou até 1 semana após a sua última dose de Ponvory:

- febre
- cansaço
- dores no corpo
- arrepios
- náuseas
- vômitos
- dor de cabeça com febre, rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náuseas, confusão (podem ser sintomas de meningite, uma infeção da bainha em redor do seu cérebro e espinha dorsal).

#### Edema macular

Ponvory pode causar um problema na sua visão chamado edema macular (acumulação de fluido na parte de trás do olho (retina) que pode causar alterações da visão, incluindo cegueira).

Os sintomas de edema macular podem ser semelhantes aos sintomas da visão de um surto de EM (chamados neurite ótica). No início, pode não haver quaisquer sintomas. Assegure-se de que informa o seu médico sobre quaisquer alterações na sua visão. Se ocorrer edema macular, este surge normalmente nos primeiros 6 meses depois de começar a tomar Ponvory.

O seu médico deve verificar a sua visão antes de começar a tomar Ponvory e sempre que notar alterações na visão durante o tratamento. O risco de edema macular é mais alto se tiver diabetes ou uma inflamação dos olhos chamada uveíte.

Informe imediatamente o seu médico se detetar:

- falta de nitidez ou sombras no centro da visão
- um ângulo morto no centro da visão
- sensibilidade à luz
- visão involuntariamente colorida (manchada)

### Problemas do fígado

Ponvory pode causar problemas do fígado. O seu médico deve indicar-lhe análises ao sangue para avaliar a sua função hepática antes de começar a tomar Ponvory.

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas de problemas do fígado:

- náuseas
- vômitos
- dores de barriga
- cansaço
- perda de apetite
- a sua pele ou o branco dos olhos tornam-se amarelos
- urina escura.

### Aumento da tensão arterial

Uma vez que Ponvory pode aumentar a sua tensão arterial, o seu médico deverá verificar regularmente a sua tensão arterial durante o tratamento com Ponvory.

### Exposição ao sol e proteção contra o sol

Uma vez que Ponvory pode aumentar o risco de cancro da pele, deve limitar a sua exposição à luz do sol e à luz UV (ultravioleta) ao:

- usar roupa protetora
- aplicar regularmente protetor solar com um fator de proteção solar elevado.

### Problemas na respiração

Algumas pessoas que tomam Ponvory ficam com falta de ar. Informe o seu médico imediatamente se lhe surgirem problemas na respiração ou se os seus problemas de respiração piorarem.

### Inchaço ou estreitamento dos vasos sanguíneos no cérebro

Ocorreu uma situação chamada SEPR (síndrome de encefalopatia posterior reversível) com medicamentos que atuam de forma semelhante ao Ponvory. Os sintomas de SEPR melhoram, normalmente, quando se pára de tomar Ponvory. No entanto, se não forem tratados, podem levar a um AVC.

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas:

- dor de cabeça grave súbita
- confusão súbita
- perda de visão súbita ou outras alterações na visão
- convulsão.

### Agravamento da esclerose múltipla depois de interromper o tratamento com Ponvory

Quando se pára de tomar Ponvory, os sintomas da EM podem voltar. Podem ser piores do que antes ou durante o tratamento. Consulte sempre o seu médico antes de parar de tomar Ponvory. Informe o seu médico se os seus sintomas da EM piorarem depois de parar de tomar Ponvory.

### **Crianças e adolescentes**

Ponvory não foi estudado em crianças e adolescentes, pelo que o seu uso não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

### **Outros medicamentos e Ponvory**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos não sujeitos a receita médica, vitaminas e suplementos à base de plantas.

Informe o seu médico especialmente se tomar:

- medicamentos para controlar o ritmo cardíaco (antiarrítmicos), a tensão arterial (anti-hipertensores) ou os batimentos cardíacos (como bloqueadores dos canais de cálcio ou bloqueadores beta que podem reduzir a frequência cardíaca).
- medicamentos que afetam o seu sistema imunitário, devido a possíveis efeitos aditivos no sistema imunitário.

### **Vacinas e Ponvory**

Informe o seu médico se recebeu recentemente qualquer vacinação ou se está a planear receber uma vacinação. Deve evitar receber vacinas vivas durante o tratamento com Ponvory. Se receber uma vacina viva, pode ficar com a infeção que a vacina foi concebida para prevenir. Ponvory deve ser interrompido 1 semana antes e durante 4 semanas após receber a vacina viva. Outras vacinas podem também não funcionar tão bem quando administradas durante o tratamento com Ponvory.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

#### Gravidez

- Não use Ponvory durante a gravidez. Se Ponvory for utilizado durante a gravidez, existe um risco de danos para o seu bebé.
- Não use se planeia engravidar ou se é uma mulher que pode engravidar e não usa métodos contraceptivos eficazes.

#### Mulheres com potencial para engravidar/ Contraceção nas mulheres

Se é uma mulher com potencial para engravidar:

- O seu médico irá informá-la sobre o risco de danos para o seu bebé antes de iniciar o tratamento com Ponvory e deve fazer um teste de gravidez, para verificar que não está grávida.
- Deve usar métodos contraceptivos eficazes enquanto toma Ponvory e por uma semana depois de parar de tomar o medicamento.

Fale com o seu médico sobre métodos contraceptivos fiáveis.

Se ficar grávida durante o tratamento com Ponvory, pare de tomar Ponvory e contacte o seu médico imediatamente.

Se ficar grávida na semana a seguir a parar de tomar Ponvory, fale com o seu médico.

#### Amamentação

Não deve amamentar durante o tratamento com Ponvory para evitar o risco de efeitos indesejáveis para o bebé, dado que Ponvory pode passar para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é esperado que Ponvory afete a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas.

### **Ponvory contém lactose**

Ponvory contém lactose, que é um tipo de açúcar. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **Ponvory contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar Ponvory**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Como tomar**

- Tome Ponvory exatamente como o seu médico lhe indicar. Não altere a dose nem pare de tomar Ponvory, exceto por indicação médica.
- **Tome apenas 1 comprimido por dia.** Para o ajudar a lembrar-se de tomar o seu medicamento, deve tomá-lo sempre à mesma hora do dia.
- Tome com ou sem alimentos.

#### **Embalagem de início de tratamento (14 dias)**

- **Inicie apenas** o tratamento com Ponvory utilizando a embalagem de início de tratamento, com a qual a sua dose irá aumentar gradualmente ao longo de 14 dias. O objetivo da fase de titulação é reduzir quaisquer efeitos indesejáveis devido à diminuição da frequência cardíaca no início do tratamento.
- Aponte a data em que começa a tomar o medicamento ao lado do dia 1, na embalagem de início de tratamento de Ponvory.
- Siga o esquema de tratamento de 14 dias.

<b>Dia da embalagem de início de tratamento</b>	<b>Dose diária</b>
Dia 1	2 mg
Dia 2	2 mg
Dia 3	3 mg
Dia 4	3 mg
Dia 5	4 mg
Dia 6	4 mg
Dia 7	5 mg
Dia 8	6 mg
Dia 9	7 mg
Dia 10	8 mg
Dia 11	9 mg
Dia 12	10 mg
Dia 13	10 mg
Dia 14	10 mg

#### **Dose de manutenção**

- **Quando** terminar de tomar os comprimidos da embalagem de início de tratamento, continue o tratamento usando a dose de manutenção de 20 mg.
- Aponte a data em que inicia a toma da dose de manutenção de 20 mg, ao lado da semana 1 na embalagem de blisters de Ponvory 20 mg.

#### **Se tomar mais Ponvory do que deveria**

Se tomou mais comprimidos de Ponvory do que deveria, contacte o seu médico imediatamente ou vá ao hospital imediatamente. Leve consigo a embalagem do medicamento e este folheto informativo.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Ponvory**

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

- Se não tomar até 3 comprimidos de Ponvory seguidos, quer com a embalagem de início de tratamento quer com a dose de manutenção, pode continuar o tratamento ao tomar a **primeira** dose de que se esqueceu. Tome **1** comprimido assim que se lembrar e depois tome 1 comprimido por dia para continuar com as doses da embalagem de início de tratamento ou com a dose de manutenção como planeado.
- Se não tomar 4 comprimidos de Ponvory seguidos ou mais, quer com a embalagem de início de tratamento quer com a dose de manutenção, necessitará de reiniciar o tratamento com uma nova embalagem de início de tratamento de 14 dias. Contacte o seu médico imediatamente se se esquecer de tomar 4 doses de Ponvory ou mais.

Aponte a data em que começa a tomar o medicamento para que possa detetar se não tomar 4 doses seguidas ou mais.

#### **Não pare de tomar Ponvory sem falar primeiro com o seu médico.**

Não recomece o tratamento com Ponvory depois de o interromper por 4 dias ou mais sem primeiro se aconselhar com o seu médico. Irá precisar de reiniciar o tratamento com uma nova embalagem de início de tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves ou podem tornar-se graves

Informe o seu médico ou farmacêutico imediatamente se notar algum dos efeitos indesejáveis listados abaixo, porque podem ser sinais de efeitos graves:

##### **Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infeção do trato urinário
- bronquite
- gripe (influenza)
- infeção viral do nariz, da garganta ou do peito (infeção viral do trato respiratório)
- infeção viral
- infeção pelo vírus do herpes zóster (zona)
- infeção dos pulmões (pneumonia)
- sensação de andar à roda (vertigens)
- febre (pirexia)
- acumulação de fluído na parte de trás do olho (retina) que pode causar alterações da visão, incluindo cegueira (edema macular)
- convulsões

##### **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- batimento cardíaco lento (bradicardia)

##### Outros efeitos indesejáveis

##### **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- infeção do nariz, dos seios nasais ou da garganta (nasofaringite, infeção do trato respiratório)
- aumento do nível de enzimas do fígado no sangue (um sinal de problemas no fígado)
- baixo número de um tipo de glóbulos brancos, chamados linfócitos (linfopenia)

##### **Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- tensão arterial elevada (hipertensão)
- dor nas costas

- sentir-se muito cansado (fadiga)
- sentir-se tonto
- ter falta de ar (dispneia)
- nível elevado de colesterol no sangue (hipercolesterolemia)
- dor nas articulações (artralgia)
- dor nos braços ou pernas
- depressão
- dificuldades em dormir (insónia)
- tosse
- nariz com comichão, com corrimento ou entupido (rinite), garganta infetada ou irritada (faringite, laringite), infeção dos seios nasais (sinusite)
- sentir-se ansioso (ansiedade)
- sensibilidade ou sensação reduzida, especialmente na pele (hipoastesia)
- nível aumentado de uma proteína no sangue que pode indicar uma infeção ou inflamação (proteína C reativa aumentada)
- sentir-se com sono (sonolência)
- indigestão (dispepsia)
- mãos, tornozelos ou pés inchados (edema periférico)
- enxaqueca
- rotura de ligamentos
- desconforto no peito

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- nível elevado de potássio no sangue (hipercalemia)
- articulação inchada
- boca seca

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Ponvory**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Ponvory**

- A substância ativa é o ponesimod

- Os outros excipientes são:

Núcleo do comprimido

Croscarmelose sódica, lactose mono-hidratada (ver “Ponvory contém lactose”), estearato de magnésio, celulose microcristalina, Povidona K30, sílica coloidal anidra, laurilsulfato de sódio.

Revestimento do comprimido

Hipromelose 2910, lactose mono-hidratada, Macrogol 3350, dióxido de titânio e triacetina.

*Ponvory 3 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172)

*Ponvory 4 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro negro (E172)

*Ponvory 5 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro negro (E172) e óxido de ferro amarelo (E172)

*Ponvory 7 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172)

*Ponvory 8 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro negro (E172)

*Ponvory 9 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro negro (E172), óxido de ferro amarelo (E172)

*Ponvory 10 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172)

*Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película*

Óxido de ferro amarelo (E172)

**Qual o aspeto de Ponvory e conteúdo da embalagem**

Ponvory 2 mg comprimidos revestidos por película são brancos, redondos, biconvexos de 5 mm de diâmetro com um “2” numa face e um arco na outra face.

Ponvory 3 mg comprimidos revestidos por película são vermelhos, redondos, biconvexos de 5 mm de diâmetro com um “3” numa face e um arco na outra face.

Ponvory 4 mg comprimidos revestidos por película são roxos, redondos, biconvexos de 5 mm de diâmetro com um “4” numa face e um arco na outra face.

Ponvory 5 mg comprimidos revestidos por película são verdes, redondos, biconvexos de 8,6 mm de diâmetro com um “5” numa face e um arco e um “A” na outra face.

Ponvory 6 mg comprimidos revestidos por película são brancos, redondos, biconvexos de 8,6 mm de diâmetro com um “6” numa face e um arco e um “A” na outra face.

Ponvory 7 mg comprimidos revestidos por película são vermelhos, redondos, biconvexos de 8,6 mm de diâmetro com um “7” numa face e um arco e um “A” na outra face.

Ponvory 8 mg comprimidos revestidos por película são roxos, redondos, biconvexos de 8,6 mm de diâmetro com um “8” numa face e um arco e um “A” na outra face.

Ponvory 9 mg comprimidos revestidos por película são castanhos, redondos, biconvexos de 8,6 mm de diâmetro com um “9” numa face e um arco e um “A” na outra face.

Ponvory 10 mg comprimidos revestidos por película são cor-de-laranja, redondos, biconvexos de 8,6 mm de diâmetro com um “10” numa face e um arco e um “A” na outra face.

Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película são amarelos, redondos, biconvexos de 8,6 mm de diâmetro com um “20” numa face e um arco e um “A” na outra face.

#### Embalagem de início de tratamento de Ponvory (com a configuração de carteira)

Cada blister de 14 comprimidos revestidos por película para um esquema de tratamento de 2 semanas contém:

2 comprimidos revestidos por película de 2 mg  
2 comprimidos revestidos por película de 3 mg  
2 comprimidos revestidos por película de 4 mg  
1 comprimido revestido por película de 5 mg  
1 comprimido revestido por película de 6 mg  
1 comprimido revestido por película de 7 mg  
1 comprimido revestido por película de 8 mg  
1 comprimido revestido por película de 9 mg  
3 comprimidos revestidos por película de 10 mg

#### Ponvory 20 mg comprimidos revestidos por película (embalagem de manutenção) (com a configuração de carteira)

A embalagem contém 28 comprimidos revestidos por película para um esquema de tratamento de 4 semanas ou numa embalagem múltipla com 84 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 28) para um esquema de tratamento de 12 semanas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

#### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

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

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

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

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

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

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>