

**UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE****CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALI PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 DEL
DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO NELLA LEGGE 8 NOVEMBRE
2012 N. 189**

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993 n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera c);

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, così come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, del 29 marzo 2012 recante: "Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) in attuazione dell'art. 17, comma 10 del decreto legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche" e s.m.i.;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n.189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute" e, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, serie generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Direttore Generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla Dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio Procedure centralizzate, di durata triennale;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Sostituto del Direttore Generale n. 54 del 17.2.2023 di conferma alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, (già conferita con Determinazione direttoriale n. 973 del 18 agosto 2021) ai sensi dell'art. 16, comma 1, lett. d) del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera e) del D.M. n. 245 del 20 settembre 2004, all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto legge n. 158 del 13 settembre 2012 per il periodo di durata dell'incarico conferitole;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 26.08.2021 (Prot. n.0100826-26/08/2021-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale PONVORY (*Ponesimod*) attualmente in vigore;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28 aprile 2023 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° marzo 2023 al 31 marzo 2023 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 10, 11, 12 e 15 maggio 2023;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021»;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

La nuova confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- PONVORY

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'AIC, prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA, ai sensi dell'articolo 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118 è data informativa nel sito internet istituzionale dell'AIFA ed è applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma, 01/06/2023

Il dirigente
(Dott. Adriana Ammassari)

Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della legge 189/2012, in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di una domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle decisioni della Commissione Europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Nuove confezioni

PONVORY

Codice ATC - Principio Attivo: L04AA50 Ponesimod

Titolare: JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.

Cod. Procedura EMEA/H/C/005163/IB/0005

GUUE 28/04/2023



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

Indicazioni terapeutiche

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

Modo di somministrazione

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

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

Confezioni autorizzate:

EU/1/21/1550/003 AIC:049544036 /E In base 32: 1H7YV4
20 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (OPA/alu/PE+DES/PET/alu/PE) - 84
(3 x 28) compresse (confezione multipla)

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

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

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

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

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

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

Checklist per l'operatore sanitario

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

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

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

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

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

Prima della prima dose di Ponvory

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

risultato negativo al test di gravidanza.

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

Monitoraggio della prima dose

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

beta-bloccanti, bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici [diltiazem, verapamil] e altri farmaci che possono ridurre la FC, come la digossina); prendere in considerazione la necessità di passare a medicinali che non riducono la FC. L'uso concomitante di questi medicinali durante l'inizio di Ponvory può essere associato a bradicardia grave e blocco cardiaco.

- Ponvory è controindicato nei seguenti pazienti:
 - pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
 - pazienti in uno stato di immunodeficienza;
 - pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto infarto miocardico, angina instabile, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata con necessità di ricovero o insufficienza cardiaca di classe III o IV secondo la New York Heart Association (NYHA);
 - pazienti che presentano BAV di secondo grado di tipo Mobitz II, BAV di terzo grado o sindrome del seno malato, a meno che il paziente non abbia un pacemaker funzionante;
 - pazienti con infezioni attive severe e pazienti con infezioni attive croniche; • pazienti con neoplasie maligne attive;
 - pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh classe B e C);
 - donne in gravidanza e donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo efficace.
- Ponvory riduce la conta dei linfociti del sangue periferico. Prima di iniziare il trattamento, valutare in tutti i pazienti i risultati di un emocromo completo (CBC) con conta linfocitaria ottenuto entro 6 mesi prima dell'inizio del trattamento o dopo l'interruzione della terapia precedente. Le valutazioni del CBC sono inoltre raccomandate periodicamente durante il trattamento. Una conta linfocitaria assoluta $< 0,2 \times 10^9 /L$, se confermata, deve determinare l'interruzione della terapia con Ponvory fino a quando il livello raggiunge valori $>0,8 \times 10^9 /L$, quando potrà essere considerata la ripresa di Ponvory.
- Ponvory ha un effetto immunosoppressivo che predispone i pazienti alle infezioni, comprese infezioni opportunistiche che possono essere fatali, e potrebbe aumentare il rischio di comparsa di neoplasie maligne, in particolare della pelle. I pazienti devono essere attentamente monitorati, specialmente quelli con condizioni concomitanti o fattori di rischio noti come una precedente terapia immunosoppressiva. L'interruzione del trattamento nei pazienti a rischio aumentato di infezioni o neoplasie maligne deve essere considerata caso per caso.
 - Rinviare l'inizio del trattamento con Ponvory nei pazienti con grave infezione attiva fino alla risoluzione. Considerare la sospensione del trattamento durante un'infezione grave. Terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive devono essere cosomministrate con cautela a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario, anche per pazienti con una storia di utilizzo precedente. Per lo stesso motivo, la decisione di utilizzare un trattamento concomitante prolungato con corticosteroidi deve essere presa dopo attenta considerazione e quando si passa da questi medicinali, devono essere considerati l'emivita e il meccanismo d'azione dei medicinali con effetti immunitari prolungati.
 - Si raccomanda massima attenzione rispetto alle neoplasie cutanee maligne. Mettere

in guardia i pazienti dall'esposizione al sole e dai raggi UV senza protezione. I pazienti non devono ricevere concomitante fototerapia con raggi ultravioletti B (UVB) o fotochemioterapia con psoralene e ultravioletti A (PUVA). I pazienti con preesistenti disturbi della pelle e i pazienti con lesioni cutanee nuove o in modificazione devono essere rinviati a un dermatologo per stabilire un monitoraggio adeguato.

- I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente al proprio medico prescrittore segni e sintomi di infezioni durante il trattamento e fino a 1 settimana dopo l'ultima dose di Ponvory. I medici devono essere anche attenti a segni e sintomi di infezione.
 - Se si sospetta una meningite criptococcica (CM), il trattamento con Ponvory deve essere sospeso fino ad esclusione dell'infezione criptococcica. In caso di diagnosi di CM, deve essere iniziato un trattamento adeguato.

Casi di meningite criptococcica (CM) fatale e infezioni criptococciche disseminate sono stati segnalati in pazienti trattati con altri modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P).

- I medici devono prestare attenzione a segni e sintomi clinici o risultanze di risonanza magnetica (RM) che suggeriscano leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP), un'infezione virale opportunistica del cervello causata dal John Cunningham poliomavirus (JC). In caso di sospetta LMP, il trattamento con Ponvory deve essere sospeso fino a esclusione della LMP. Se la LMP viene confermata, il trattamento con Ponvory deve essere interrotto.

Sono stati segnalati casi di LMP in pazienti trattati con un altro modulatore del recettore S1P e altre terapie per la sclerosi multipla (SM).
- L'uso di vaccini vivi attenuati può comportare il rischio di infezione e deve pertanto essere evitato durante il trattamento con Ponvory e fino a una settimana dopo l'interruzione del trattamento. Se è richiesta l'immunizzazione con vaccini vivi attenuati, il trattamento con Ponvory deve essere sospeso dalla settimana precedente alle 4 settimane successive alla vaccinazione pianificata.
- Una valutazione oftalmologica del fondo oculare, inclusa la macula, è consigliata in tutti i pazienti:
 - prima dell'inizio del trattamento con Ponvory;
 - in qualsiasi momento, se un paziente riferisce una qualsiasi alterazione della vista durante la terapia con Ponvory. La terapia con ponesimod non deve essere iniziata in pazienti con edema maculare fino a quando questa condizione non sia risolta. I pazienti che presentano sintomi di edema maculare devono essere valutati e, in caso di conferma, il trattamento con Ponvory deve essere interrotto. Dopo la risoluzione dell'edema maculare, i potenziali benefici e rischi di Ponvory devono essere considerati prima di una ripresa del trattamento;
 - i pazienti con storia di uveite o diabete mellito devono sottoporsi regolarmente a esami del fondo oculare, inclusa la macula, prima dell'inizio del trattamento con Ponvory, e sottoporsi a valutazioni di follow-up durante la terapia.
- Ponvory è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi efficaci.
 - Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, deve essere disponibile un risultato negativo al test di gravidanza; il test deve essere ripetuto a intervalli idonei

nel corso del trattamento.

- Prima di iniziare e durante il trattamento con Ponvory, le donne in età fertile devono essere informate sulla possibilità di una grave rischio per il feto durante il trattamento con Ponvory, e agevolate dalla scheda promemoria per la paziente specifica per la gravidanza.
 - Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Ponvory e per almeno 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento.
 - In caso di ricerca di concepimento, il trattamento con Ponvory deve essere interrotto almeno 1 settimana prima.
 - Se il trattamento con Ponvory viene interrotto a causa di una gravidanza o della ricerca del concepimento, l'attività della malattia può ripresentarsi.
 - Se una donna rimane incinta durante il trattamento, Ponvory deve essere immediatamente interrotto. Deve essere fornita consulenza medica sul rischio di effetti nocivi per il feto associato al trattamento con Ponvory, e devono essere eseguiti esami di follow-up.
 - Ponvory non deve essere usato durante l'allattamento.
 - I medici sono incoraggiati a registrare le pazienti in gravidanza nel Monitoraggio avanzato degli esiti della gravidanza (POEM, Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring) per Ponvory, o le donne in stato di gravidanza possono iscriversi autonomamente.
-
- Nei pazienti che assumono Ponvory può verificarsi un aumento delle transaminasi e della bilirubina. Prima di iniziare il trattamento, devono essere ottenuti i risultati di un test di funzionalità epatica eseguito negli ultimi 6 mesi. I pazienti che sviluppano sintomi indicativi di disfunzione epatica durante il trattamento con Ponvory devono essere monitorati per epatotossicità, e il trattamento deve essere interrotto se è confermata una lesione epatica significativa (ad es., alanina aminotransferasi [ALT] supera 3 volte il limite superiore della norma (ULN) e la bilirubina totale supera 2 volte l'ULN).
 - Ponvory può causare una riduzione della funzionalità polmonare. Eseguire una valutazione spirometrica della funzionalità respiratoria durante il trattamento con Ponvory se clinicamente indicato.
 - Durante il trattamento con Ponvory la pressione arteriosa deve essere monitorata regolarmente.
 - Sono state segnalate crisi epilettiche in pazienti trattati con Ponvory. I medici devono prestare attenzione alle crisi epilettiche, particolarmente in quei pazienti con storia preesistente di crisi epilettiche o anamnesi familiare di epilessia.
 - Rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) sono stati segnalati in pazienti che ricevevano un modulatore del recettore S1P. Se un paziente trattato con Ponvory sviluppa inattesi segni o sintomi neurologici o psichiatrici, segni o sintomi suggestivi di un aumento della pressione intracranica o di un accelerato deterioramento neurologico, programmare tempestivamente un esame obiettivo e neurologico completo e considerare l'opportunità di una RM. I sintomi di PRES sono solitamente

reversibili, ma possono evolvere in ictus ischemico o emorragia cerebrale. Il ritardo nella diagnosi e nel trattamento può portare a disturbi neurologici permanenti. In caso di sospetta PRES, il trattamento con Ponvory deve essere interrotto.

Guida per il paziente/la persona che lo assiste

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

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

viene interrotto a causa di una gravidanza o di un tentativo di concepimento, l'attività della malattia può ripresentarsi

- riferire immediatamente al medico prescrittore qualsiasi gravidanza (voluta o non voluta) che si verifica durante il trattamento con Ponvory o fino a 1 settimana dopo la fine del trattamento con Ponvory
- interrompere immediatamente il trattamento Ponvory in caso di gravidanza durante il trattamento
- non usare Ponvory durante l'allattamento.

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

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

Scheda promemoria per la paziente specifica per la gravidanza

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

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

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

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – centri sclerosi multipla individuati dalle Regioni (RRL)