

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ponvory 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ponvory 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg ponesimoodi

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 23 mg laktoosi.

Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg ponesimoodi

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 22 mg laktoosi.

Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg ponesimoodi

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 21 mg laktoosi.

Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ponesimoodi

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 118 mg laktoosi.

Ponvory 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 6 mg ponesimoodi

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 117 mg laktoosi.

Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7 mg ponesimoodi

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 117 mg laktoosi.

Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 8 mg ponesimoodi

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 116 mg laktoosi.

Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 9 mg ponesimoodi

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 115 mg laktoosi.

Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg ponesimoodi

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 114 mg laktoosi.

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg ponesimoodi

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 104 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Ponvory 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 5 mm, mille ühel küljel on „2“ ja teisel küljel on kaar.

Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punased ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 5 mm, mille ühel küljel on „3“ ja teisel küljel on kaar.

Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Purpurpunased ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 5 mm, mille ühel küljel on „4“ ja teisel küljel on kaar.

Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rohelised ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „5“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „6“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punased ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „7“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Purpurpunased ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „8“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruunid ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „9“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranžid ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „10“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „20“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ponvory on näidustatud kliiniliste näitajate või pilturingutega määratletud ägenemistega kulgeva hulgiskleroosi raviks aktiivse haigusega täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama hulgiskleroosi ravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Ravi alustamine

Ravi peab alustama 14-päevase ravialustuspakendiga (vt lõik 6.5). Ravi alustamiseks võetakse suu kaudu 1. päeval üks 2 mg tablett üks kord ööpäevas ning annust suurendatakse vastavalt tiitrimisskeemile, mis on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Annuse tiitrimisskeem

Tiitrimise päev	Ööpäevane annus
1. ja 2. päev	2 mg

3. ja 4. päev	3 mg
5. ja 6. päev	4 mg
7. päev	5 mg
8. päev	6 mg
9. päev	7 mg
10. päev	8 mg
11. päev	9 mg
12., 13. ja 14. päev	10 mg

Kui annuse tiitrimine katkeb, tuleb järgida juhiseid, kuidas toimida annuse vahelejäämise korral (vt ka lõik 4.2 „Ravi taasalustamine pärast ravikatkestust annuse tiitrimise või säilitusravi perioodil“).

Säilitusannus

Pärast annuse tiitrimise lõpetamist (vt ka lõik 4.2 „Ravi alustamine“) on Ponvory soovitatav säilitusannus üks 20 mg tablett üks kord ööpäevas suu kaudu.

Ravi taasalustamine pärast ravikatkestust annuse tiitrimise või säilitusravi perioodil

- kui vahele on jäänud vähem kui 4 järjestikust annust, tuleb ravi jätkata esimese vahelejäänud annusega.
- kui vahele on jäänud 4 või rohkem järjestikust annust, tuleb ravi taasalustada tiitrimisskeemi 1. päevast (2 mg), uue ravialustuspakendiga.

Kui tiitrimise või säilitusravi perioodil on vahele jäänud 4 või rohkem ponesimoodi järjestikust annust, on pärast esimese annuse võtmist soovitatav teha samasugune jälgimine nagu ravi alustamisel.

Patsientide erirühmad

Eakad

Ponesimoodi kliinilistes uuringutes ei osalenud 65-aastaseid ja vanemaid patsiente. Ponesimoodi määramisel 65-aastastele ja vanematele patsientidele tuleb rakendada ettevaatust ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Neerukahjustus

Kliiniliste farmakoloogiliste uuringute alusel ei ole kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh klass A) patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Mõõduka või raske maksakahjustusega (vastavalt Child-Pugh klass B ja C) patsientidele on Ponvory vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Lapsed

Ponvory ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ponesimoodi peab võtma suu kaudu üks kord ööpäevas. Ponesimoodi võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Immuunpuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Patsiendid, kellel on viimase 6 kuu jooksul olnud müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, insult, transitoorne isheemiline atakk (TIA), dekompensatsioonis südamepuudulikkus, mis

nõudis hospitaliseerimist, või New Yorgi südameliidu (*New York Heart Association*, NYHA) III või IV klassi südamepuudulikkus.

- Patsiendid, kellel esineb Mobitzi II tüüpi teise, kolmanda astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad või siinussõlme nõrkuse sündroom, välja arvatud juhul kui patsiendil on toimiv südamerütmur (vt lõik 4.4).
- Rasked aktiivsed infektsioonid, aktiivsed kroonilised infektsioonid.
- Aktiivne pahaloomuline haigus.
- Mõõdukas kuni raske maksakahjustus (vastavalt Child-Pugh klass B ja C).
- Raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bradüarütmia

Ravi alustamine ponesimoodiga

Enne ravi alustamist ponesimoodiga peab kõigil patsientidel tegema elektrokardiogrammi (EKG), et teha kindlaks, kas esineb olemasolevaid juhtehäireid. Teatud olemasolevate seisunditega patsiente on soovitatav jälgida pärast esimese annuse võtmist (vt allpool).

Ravi alustamine ponesimoodiga võib põhjustada mõõduvat südame löögisageduse vähenemist ja AV-juhtivuse aeglustumist (vt lõigud 4.8 ja 5.1), seetõttu tuleb ponesimoodi säilitusannuseni (20 mg) jõudmiseks kasutada tiitrimisskeemi (vt lõik 4.2).

Ponesimoodi esimese annuse võtmise järel algab südame löögisageduse vähenemine tüüpiliselt ühe tunni jooksul ja toime saavutab maksimumi 2...4 tunniga. Tüüpiliselt taastub südame löögisagedus algtasemel 4...5 tundi pärast annuse võtmist. Keskmiselt vähenes südame löögisagedus 1. annustamise päeval (2 mg) 6 löögi võrra minutis. 1. päevale järgneval annuse suurendamisel on südame löögisageduse vähenemine vähem väljendunud ning pärast 3. päeva enam annustamisjärgset südame löögisageduse vähenemist ei esine.

Patsientidel, kes saavad ravi beetablokaatoriga, tuleb ponesimoodiga ravi alustamisel rakendada ettevaatust südame löögisagedust vähendavate toimete liitumise tõttu; enne ponesimoodiga ravi alustamist võib olla vajalik ajutiselt katkestada ravi beetablokaatoriga (vt alljärgnev lõik ja lõik 4.5).

Patsientidel, kes saavad ravi beetablokaatori stabiilse annusega, tuleb enne ponesimoodiga ravi alustamist võtta arvesse südame löögisagedust rahuolekus. Kui südame löögisagedus rahuolekus on pikaajalise beetablokaatori võtmise foonil suurem kui 55 lööki minutis, võib alustada ravi ponesimoodiga. Kui südame löögisagedus rahuolekus on 55 või vähem lööki minutis, tuleb ravi beetablokaatoriga lõpetada, kuni ravieelne südame löögisageduse algväärtus on suurem kui 55 lööki minutis. Seejärel saab alustada ravi ponesimoodiga ning beetablokaatori kasutamist saab jätkata siis, kui ponesimoodi annus on tiitritud säilitusravi märklaudannuseni (vt lõik 4.5). Ravi beetablokaatoriga võib alustada patsientidel, kes saavad ponesimoodi stabiilseid annuseid.

Teatud olemasolevate südamehaigustega patsientide jälgimine pärast esimese annuse võtmist

Kuna ravi alustamine ponesimoodiga võib põhjustada südame löögisageduse vähenemist, on esimese annuse võtmise järel soovitatav 4-tunnine jälgimine patsientide puhul, kellel on siinusbradükardia (südame löögisagedus alla 55 löögi minutis), esimese või teise astme (Mobitzi I tüüpi) AV-blokaad või anamneesis müokardiinfarkt või südamepuudulikkus, mis on esinenud rohkem kui 6 kuud enne ravi alustamist ja on stabiilne (vt lõik 5.1).

Esimene ponesimoodi annus tuleb manustada tingimustes, kus on käepärast vahendid sümptomaatilise bradükardia õigeaks raviks. Pärast esimese annuse võtmist tuleb patsiente jälgida 4 tunni jooksul bradükardia nähtude ja sümptomite suhtes; selleks tuleb vähemalt üks kord tunnis mõõta pulssi ja vererõhku. 4-tunnise jälgimisperioodi lõpus tuleb neil patsientidel teha EKG.

Täiendav jälgimine pärast 4-tunnist jälgimist on soovitatav juhul kui esineb mõni järgnevatest kõrvalekalletest (isegi kui sümptomeid ei esine); jälgimist tuleb jätkata kuni kõrvalekallete taandumiseni:

- 4 tundi pärast annuse võtmist on südame löögisagedus alla 45 löögi minutis;
- 4 tundi pärast annuse võtmist on südame löögisageduse väärtus kogu annustamisjärgse perioodi jooksul väiksem, mis näitab, et maksimaalne farmakodünaamiline toime südamele ei pruugi olla veel saanud;
- 4 tundi pärast annuse võtmist on EKG-l nähtav uus teise või suurema astme AV-blokaad.

Kui annustamise järgselt tekivad sümptomaatiline bradükardia, bradüarütmia või juhtivushäire sümptomid või kui 4 tundi pärast annuse võtmist on EKG-l nähtav uus teise või suurema astme AV-blokaad või kui QTc-intervall on 500 millisekundit või rohkem, tuleb alustada sobivat ravi, pidevat EKG monitooringut ja jätkata patsiendi jälgimist kuni sümptomite taandumiseni, kui farmakoloogiline ravi ei ole vajalik. Kui farmakoloogiline ravi on siiski vajalik, tuleb jälgimist pikendada järgmise hommikuni ja korrata 4-tunnist jälgimist ka pärast teise annuse võtmist.

Järgmiste patsientide puhul tuleb enne ravi alustamist ponesimoodiga konsulteerida kardioloogiga üldise kasu/riski suhte ja kõige sobivama jälgimisstrateegia väljaselgitamiseks

- Olulise QT-intervalli pikenemisega patsiendid (QTc-intervall üle 500 millisekundit) või patsiendid, kes saavad juba ravi QT-intervalli pikendavate ravimitega, millel on teadaolevalt arütmiaat soodustavad omadused (*torsades de pointes*'i tekkerisk)
- Patsiendid, kellel on kodade laperdus/virvendusarütmia või arütmia, mida ravitakse Ia klassi (nt kinidiin, prokaiinamiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikumidega (vt lõik 4.5)
- Ravi ei ole soovitatav patsientidele, kellel on ebastabiilne südame isheemiatõbi, dekompenseeritud südamepuudulikkus, mis on esinenud rohkem kui 6 kuud enne ravi alustamist, anamneesis südameseiskus, tserebrovaskulaarne haigus (TIA, insult, mis on esinenud rohkem kui 6 kuud enne ravi alustamist) ja ravimata hüpertensioon, sest oluline bradükardia võib neil patsientidel olla raskesti talutav
- Patsiendid, kellel on anamneesis Mobitzi II tüüpi teise astme AV-blokaad või kõrgema astme AV-blokaad, siinussõlme nõrkuse sündroom või sinuatriaalne südameblokaad (vt lõik 4.3)
- Patsiendid, kellel on anamneesis korduv sünkoop või sümptomaatiline bradükardia
- Patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis vähendavad südame löögisagedust (nt beetablokaatorid, mitte-dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid – diltiaseem ja verapamiil, ning teised ravimid, mis võivad vähendada südame löögisagedust, nt digoksiin) (vt eespool ja lõik 4.5), tuleb kaaluda võimalikku vajadust üleviimiseks südame löögisagedust mittevähendavatele ravimitele. Nende ravimite samaaegse kasutamisega sel ajal, kui alustatakse ravi ponesimoodiga, võivad kaasneda raske bradükardia ja südameblokaad.

Infektsioonid

Infektsioonirisk

Ponesimood põhjustab annusest sõltuvat perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemist 30...40%-ni ravieelsega võrreldes, mis tuleneb lümfotsüütide pöörduvast sidumisest lümfoïdkudedes. Ponesimood võib seetõttu suurendada infektsiooniriski (vt lõik 4.8). Sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) retseptori modulaatorite kasutamisel on teatatud eluohtlikest ja harvadest surmaga lõppenud infektsioonidest.

Enne ponesimoodiga ravi alustamist tuleb üle vaadata hiljutise (st viimase 6 kuu jooksul või pärast eelneva ravi lõpetamist tehtud) täisvereanalüüsi (*complete blood count*, CBC) ja leukogrammi (sealhulgas lümfotsüütide arv) tulemused. Ka ravi ajal on soovitatav perioodiliselt hinnata CBC tulemusi. Kui leiab kinnitust absoluutne lümfotsüütide arv $<0,2 \times 10^9/l$, tuleb ravi ponesimoodiga lõpetada, kuni see arv taastub väärtuseni $>0,8 \times 10^9/l$, mil võib kaaluda ponesimoodiga ravi taasalustamist.

Raske aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb ravi alustamine ponesimoodiga edasi lükata, kuni haigus on taandunud.

Patsientidel, kellel esineb ravi ajal infektsiooni sümptomeid, tuleb rakendada efektiivseid diagnoosimise ja ravi strateegiaid. Tõsise infektsiooni tekkimisel tuleb kaaluda ponesimoodiga ravi lõpetamist.

Arendusprogrammi jooksul normaliseerusid farmakodünaamilised toimed, nagu perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemine, ühe nädala jooksul pärast ponesimoodiga ravi lõpetamist. Uuringus OPTIMUM normaliseerusid perifeersete lümfotsüütide arvud 2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist ponesimoodiga, mis oli ühtlasi esimese hindamise ajahetkeks. Infektsiooninähtude ja -sümptomite järelevalvet tuleb jätkata 1...2 nädalat pärast ponesimoodiga ravi lõpetamist (vt allpool ja lõik 4.8).

Herpesviiruse infektsioonid

Ponesimoodi arendusprogrammi jooksul on teatatud herpesviiruse infektsioonidest (vt lõik 4.8).

Patsiente, kes ei ole põdenud tuulerõugeid, mille diagnoos oli kinnitatud tervishoiutöötaja poolt, või kes ei ole läbinud dokumenteeritud täielikku tuulerõugeviiruse (*varicella zoster virus*, VZV) vastase vaktsineerimise seeriat, tuleb enne ravi alustamist uurida VZV-vastaste antikehade suhtes. Antikehade suhtes negatiivsetel patsientidel on enne ponesimoodiga ravi alustamist soovitatav läbida täielik vaktsineerimise seeria tuulerõugevaktsiiniga. Ravi ponesimoodiga tuleb edasi lükata, kuni vaktsineerimisest on möödunud 4 nädalat, et tagada täieliku vastuse kujunemine vaktsineerimisele. Vaata allpool lõik „Vaktsineerimised“.

Krüptokoki infektsioonid

Teiste S1P retseptori modulaatoritega on teatatud fataalse krüptokokkmeningiidi (*cryptococcal meningitis*, CM) ja dissemineerunud krüptokokkinfektsioonide juhtudest. Arendusprogrammi jooksul ei teatatud ponesimoodiga ravitud patsientidel ühestki CM juhust. Arstid peavad olema tähelepanelikud CM kliiniliste sümptomite või nähtude suhtes. Patsiente, kellel esineb krüptokoki infektsiooniga kokkusobivaid sümptomeid või nähtusid, tuleb kohe diagnostiliselt hinnata ja alustada ravi. Ravi ponesimoodiga tuleb katkestada, kuni krüptokoki infektsioon on välistatud. CM diagnoosimisel tuleb alustada sobivat ravi.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) on peaaegu oportunistlik viirusinfektsioon, mida põhjustab JC viirus (JCV), mis tüüpiliselt esineb immuunpuudulikkusega patsientidel. See põhjustab tavaliselt surma või rasket puuet. PML-i tüüpilised sümptomid on mitmekesised, progresseeruvad päevade kuni nädalate jooksul ja nendeks võivad olla ühe kehapoole progresseeruv nõrkus või jäsemete kohmakus, nägemishäired, mõtlemise, mälu ja orientatsiooni häired, mis põhjustavad segasust ja isiksuse muutusi.

Ehkki arendusprogrammi jooksul ei teatatud ponesimoodiga ravitud patsientidel ühestki PML-i juhust, on PML-ist teatatud S1P retseptori modulaatoritega ravitud patsientidel ja teiste hulgiskleroosi ravide puhul ja seda on seostatud mõnede riskiteguritega (nt immuunpuudulikkusega patsiendid, polüteraapia immunosupressantidega). Arstid peavad olema tähelepanelikud kliiniliste sümptomite ja magnetresonantsuuringu (MRT) tulemuste suhtes, mis võivad viidata PML-ile. MRT leiud võivad avalduda enne kliinilisi nähtusid või sümptomeid. PML-i kahtlusel tuleb ravi ponesimoodiga katkestada, kuni PML on välistatud. Diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi ponesimoodiga lõpetada.

Eelnev ja samaaegne kasvjavastane, immunomoduleeriv või immunosupressiivne ravi

Patsientidel, kes saavad kasvjavastast, immunomoduleerivat või immunosupressiivset ravi (sealhulgas kortikosteroide), või kellel on anamneesis nende ravimite varasem kasutamine, tuleb enne ravi alustamist ponesimoodiga arvesse võtta võimalikke täiendavaid soovimatuid toimeid immuunsüsteemile (vt lõik 4.5).

Patsiendi üleviimisel pikaajaliselt immuunsüsteemi mõjutavatelt ravimitelt tuleb ravi alustamisel ponesimoodiga arvesse võtta nende ravimite poolväärtusaega ja toimemehhanismi, et vältida soovimatuid liituvaid toimeid immuunsüsteemile ja ühtlasi samal ajal minimeerida riski haiguse taasaktiveerumiseks.

Farmakokineetika/farmakodünaamika mudelid näitavad, et lümfotsüütide arvud taastusid normaalses vahemikus >90% tervetest isikutest 1 nädala jooksul pärast ponesimoodiga ravi lõpetamist (vt lõik 5.1). Arendusprogrammis normaliseerusid farmakodünaamilised toimed, nt perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemine, 1 nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist.

Immunosupressantide kasutamine võib põhjustada liituvaid toimeid immuunsüsteemile, seetõttu tuleb rakendada ettevaatust kuni 1 nädala jooksul pärast ponesimoodi viimase annuse võtmist (vt lõik 4.5).

Vaktsineerimised

Puuduvad kliinilised andmed vaktsineerimiste ohutuse ja efektiivsuse kohta ponesimoodi võtvatel patsientidel. Vaktsineerimiste efektiivsus võib olla vähenenud, kui vaktsiine manustatakse ravi ajal ponesimoodiga.

Tuleb vältida nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist ponesimoodi võtmise ajal. Kui immuniseerimine nõrgestatud elusvaktsiiniga on vajalik, tuleb peatada ravi ponesimoodiga 1 nädalaks enne plaanitud vaktsineerimist kuni 4 nädalaks pärast seda (vt lõik 4.5).

Maakula turse

Ponesimood suurendab maakula turse riski (vt lõik 4.8). Kõigil patsientidel on soovitatav kontrollida silmapõhjasid, sealhulgas maakulat enne ravi alustamist ja edaspidi iga kord, kui patsient teatab ravi ajal ponesimoodiga mis tahes muutustest nägemises.

Kliinilise uuringu kogemused kõiki ponesimoodi annuseid saanud patsientidega näitavad, et maakula turse esinemissagedus oli 0,7% ja enamikul neist patsientidest oli ravielselt riskitegureid või kaasnevaid seisundeid. Enamik juhtudest esines esimese 6 ravikuu jooksul.

Maakula tursega patsientidel ei tohi alustada ravi ponesimoodiga enne, kui maakula turse on paranenud.

Ravi jätkamist ponesimoodiga maakula tursega patsientidel ei ole hinnatud. Patsiente, kellel esinevad maakula tursest tingitud sümptomid nägemises, tuleb hinnata ning diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi ponesimoodiga lõpetada. Otsuse tegemisel, kas taasalustada ravi ponesimoodiga pärast maakula turse taandumist, tuleb arvestada võimaliku kasu/riski suhtega iga patsiendi puhul eraldi.

Maakula turse patsientidel, kellel on anamneesis uveiid või suhkurtõbi

Patsientidel, kellel on anamneesis uveiid ja suhkurtõvega patsientidel on suurenenud risk maakula turse tekkeks ravi ajal SIP retseptori modulaatoritega. Seetõttu tuleb neil patsientidel regulaarselt kontrollida silmapõhja, sealhulgas maakulat enne ravi alustamist ponesimoodiga; ravi ajal tuleb korrata jälgimisuuringuid.

Respiratoorsed toimed

Ponesimoodiga ravi saavatel patsientidel esines forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu (*forced expiratory volume*, FEV₁) annusest sõltuvat vähenemist ja kopsude süsinikmonooksiidi difusioonivõime (*diffusion lung capacity for carbon monoxide*, DL_{CO}) vähenemist, mis enamasti esines esimesel kuul pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8). Respiratoorseid sümptomeid, mis kaasnevad ponesimoodi raviga, saab ümber pöörata lühitoimelise beeta₂-agonisti manustamisega.

Ponesimoodi tuleb kasutada ettevaatusega raske respiratoorse haigusega, kopsufibroosiga ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel. Ponesimoodiga ravi ajal tuleb kliinilise näidustuse korral respiratoorset funktsiooni hinnata spiromeetria abil.

Maksakahjustus

Ponesimoodiga ravitud patsientidel võib esineda transaminaaside aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.8). Enne ponesimoodiga ravi alustamist tuleb üle vaadata hiljutised (st viimase 6 kuu jooksul määratud) transaminaaside ja bilirubiini tasemed.

Patsiente, kellel tekivad ravi ajal maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid, nagu selge põhjuseta iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus, lööve koos eosinofiiliaga või ikterus ja/või tume uriin, tuleb jälgida maksatoksilisuse suhtes. Olulise maksakahjustuse diagnoosi kinnitamisel (näiteks ALAT ületab 3-kordselt ULN ja üldbilirubiin ületab 2-kordselt ULN) tuleb ponesimoodi kasutamine lõpetada.

Kuigi puuduvad andmed selle kohta, kas olemasoleva maksahaigusega patsientidel on suurenenud risk maksafunktsiooni analüüsitulemuste väärtuste suurenemiseks ponesimoodi võtmise ajal, tuleb rakendada ettevaatust ponesimoodi kasutamisel patsientidel, kellel on anamneesis oluline maksahaigus (vt lõik 4.2).

Vererõhu tõus

Ponesimoodiga ravitud patsientidel täheldati kergelt pöörduvat vererõhu tõusu (keskmine muutus vähem kui 3 mmHg) (vt lõik 4.8). Ravi ajal ponesimoodiga tuleb regulaarselt jälgida vererõhku ja vajadusel rakendada ravi.

Nahakasvaja

Naha pahaloomuliste kasvaja võimaliku riski tõttu (vt lõik 4.8) peab ponesimoodiga ravi saavaid patsiente hoiatama, et nad hoiduksid kaitseta päikesevalguse käes viibimisest. Need patsiendid ei tohi samaaegselt saada valgusravi UV-B-kiirgusega ega PUVA-fotokemoteraapiat.

Rasestumisvõimelised naised

Loomkatsete põhjal võib ponesimood põhjustada lootekahjustusi. Riski tõttu lootele on ponesimood vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lõigud 4.3 ja 4.6). Enne ravi alustamist rasestumisvõimelistel naistel peab rasedustest olema negatiivne (vt lõik 4.6). Kuna ponesimood eritub organismist ligikaudu 1 nädalaga, peavad rasestumisvõimelised naised kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit rasedusest hoidumiseks ravi ajal ponesimoodiga ja 1 nädal pärast ravi lõppu.

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom

Harvadel juhtudel on teatatud posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomist (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) S1P retseptori modulaatoriga ravi saanud patsientidel. Sellistest kõrvaltoimetest ei teatatud arendusprogrammis ponesimoodiga ravitud patsientidel, kuid kui ponesimoodiga ravitud patsiendil areneb mis tahes ootamatuid neuroloogilisi või psühhiaatrilisi sümptomeid/nähtusid (nt kognitiivsed defitsiidid, käitumise muutused, kortikaalsed nägemishäired või mis tahes muud neuroloogilised kortikaalsed sümptomid/nähud), mis tahes intrakraniaalse rõhu suurenemisele viitavaid sümptomeid/nähtusid või süvenevat neuroloogiliste nähtude halvenemist, peab arst kohe tegema täieliku füüsilise ja neuroloogilise läbivaatuse ning kaaluma MRT uuringut. PRES-i sümptomid on tavaliselt pöörduvad, kuid võivad edasi areneda isheemiliseks insuldiks või ajuhemorraagiaks. Diagnoosi ja ravi hilinemisel on võimalikud püsivad neuroloogilised jääknähud. PRES-i kahtlusel tuleb ravi ponesimoodiga lõpetada.

Haiguse taasaktiveerumine pärast ponesimoodiga ravi lõpetamist

Harvadel juhtudel on pärast S1P retseptori modulaatoriga ravi lõpetamist teatatud raskest haiguse ägenemisest, sealhulgas haiguse tagasilöögist. Tuleb arvestada haiguse võimaliku raske ägenemisega pärast ponesimoodiga ravi lõpetamist. Ponesimoodiga ravi lõpetamisel tuleb patsiente jälgida haiguse

raske ägenemise või haiguse suure aktiivsuse kordumise suhtes ja alustada sobivat ravi vastavalt vajadusele (vt eespool).

Abiained

Laktoos

Ponvory sisaldab laktoosi (vt lõik 2). Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kasvajavastane, immunomoduleeriv või immunosupressiivne ravi

Ponesimoodi ei ole uuritud kombinatsioonis kasvajavastase, immunomoduleeriva või immunosupressiivse raviga. Samaaegsel manustamisel tuleb rakendada ettevaatust, sest esineb risk immuunsüsteemi toimete liitumiseks sellise ravi ajal ja manustamisele järgnevatel nädalatel (vt lõik 4.4).

Arütmiaavastased ravimid, QT-intervalli pikendavad ravimid, südame löögisagedust vähendavad ravimid

Ponesimoodi ei ole uuritud QT-intervalli pikendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Beetablokaatorid

Ponesimoodi ja propranolooli koosmanustamise negatiivset kronotroopset toimet hinnati suunatud farmakodünaamilises ohutusosalases uuringus. Ponesimoodi lisamine propranoloolile tasakaalukontsentratsiooni seisundis põhjustab liituvaid toimeid südame löögisagedusele.

Ühes ravimikoostoitete uuringus manustati ponesimoodi suurenevates annustes raviskeemi alusel (vt lõik 4.2) patsientidele, kes said propranolooli (80 mg) üks kord ööpäevas tasakaalukontsentratsiooni seisundis. Võrreldes ainult ponesimoodi manustamisega esines kombinatsiooni korral propranolooliga esimese ponesimoodi annuse (2 mg) manustamise järel ühe tunni keskmise südame löögisageduse vähenemine 12,4 löögi võrra minutis (90% CI: -15,6 kuni -9,1) ja pärast annuse üles tiitrimist esimese ponesimoodi annuse (20 mg) manustamise järel 7,4 löögi võrra minutis (90% CI: -10,9 kuni -3,9). Olulisi muutusi ponesimoodi või propranolooli farmakokineetikas ei täheldatud.

Vaktsiinid

Vaktsineerimised võivad olla vähem tõhusad, kui vaktsiine manustatakse sel ajal, kui patsient saab ravi ponesimoodiga, ja kuni 1 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist ponesimoodiga (vt lõik 4.4).

Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamisel võib esineda infektsioonirisk ja seetõttu tuleb nende kasutamisest hoiduda ravi ajal ponesimoodiga ja kuni 1 nädal pärast ravi lõpetamist ponesimoodiga (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju ponesimoodile

Ravimid, mis on põhiliste CYP või UGT ensüümide inhibiitorid ei mõjuta tõenäoliselt ponesimoodi farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Ponesimoodi manustamisel koos tugevate CYP3A4 ja UGT1A1 indutseerijatega ei ole vaja annust kohandada. 300 mg karbamasepiini (tugev CYP3A4 ja UGT1A1 indutseerija) samaaegne manustamine kaks korda ööpäevas tasakaalukontsentratsiooni seisundis vähendas ponesimoodi C_{max} -i 19,6% ja AUC-d 25,7% võrra. See vähenemine ei ole kliiniliselt oluline.

Ponesimood ei ole P-gp, BCRP, OATP1B1 ega OATP1B3 transporterite substraat. Neid transportereid inhibeerivad ravimid ei mõjuta tõenäoliselt ponesimoodi farmakokineetikat.

Ponesimoodi mõju teistele ravimitele

Ponesimood ja selle metaboliidid ei põhjusta tõenäoliselt mis tahes võimalikke kliiniliselt olulisi ravimikoostoimeid CYP või UGT ensüümide või transporteritega (vt lõik 5.2).

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Ponesimoodi võtmine koos suukaudse hormonaalse rasestumisvastase vahendiga (sisaldab 1 mg noretisterooni/noretindrooni ja 35 µg etüünlöstradioli) ei põhjustanud kliiniliselt olulisi farmakoloogilisi koostoimeid ponesimoodiga. Seetõttu ei ole samaaegsel kasutamisel ponesimoodiga oodata hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsuse vähenemist. Muid progestageene sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud, kuid ponesimoodi mõju nende ekspositsioonile ei ole oodata.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel

Ponvory on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.3). Enne Ponvoryga ravi alustamist rasestumisvõimelistel naistel peab olema saadud negatiivne rasedustesti tulemus ja naist tuleb nõustada võimalikust tõsisest riskist lootele ja vajadusest kasutada ravi ajal ponesimoodiga efektiivset rasestumisvastast vahendit. Kuna ponesimood eritub organismist ligikaudu 1 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist, võib risk lootele sel ajal püsida ja rasestumisvõimelised naised peavad sel perioodil kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.4).

Erimeetmed on lisatud ka Tervishoiutöötaja kontroll-loendisse. Neid meetmeid peab rakendama enne naissoost patsientidele ponesimoodi määramist ja ravi ajal.

Kui raseduse planeerimise tõttu lõpetatakse ravi ponesimoodiga, tuleb arvestada haiguse naasmise võimalusega (vt lõik 4.4).

Rasedus

Ponvory on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ehkki puuduvad andmed ponesimoodi kasutamise kohta rasedatel naistel, on loomkatsetes näidatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Kui naine rasestub ravi ajal, tuleb ravi ponesimoodiga kohe lõpetada. Vajalikud on arstlik konsultatsioon ravist tingitud lootekahjustuse riskiga seoses (vt lõik 5.3) ja järelkontrolli läbivaatused.

Põhinedes kliinilisele kogemusele teist S1P retseptori modulaatorit saanud patsientidega, on ravimi kasutamine seotud suurte kaasasündinud väärarengute suurenenud riskiga.

Imetamine

On teadmata, kas ponesimood või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Uuring lakteerivate rottidega näitas, et ponesimood eritub rinnapiima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Imetamise ajal ei tohi Ponvoryt kasutada.

Fertiilsus

Ponesimoodi mõju inimese viljakusele ei ole hinnatud. Prekliiniliste uuringute andmed ei näidanud võimalikku seost ponesimoodi ja fertiilsuse vähenemise suurenenud riski vahel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ponvory ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on nasofarüngiit (19,7%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (17,9%) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (11%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Ponesimoodi kõrvaltoimed, millest teatati kontrolliga kliinilistes uuringutes ja kontrollita jätku-uuringutes, on liigitatud esinemissageduse alusel, kõige sagedamad kõrvaltoimed eespool. Esinemissagedused määratleti järgneva konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon	kuseteede infektsioon, bronhiit, gripp, riniit, hingamisteede infektsioon, hingamisteede viirusinfektsioon, farüngiit, sinusiit, viirusinfektsioon, <i>Herpes zoster</i> , larüngiit, pneumoonia	
Vere ja lümfisüsteemi häired		lümfopenia, lümfotsüütide arvu vähenemine	
Psühhiaatrilised häired		depressioon, unetus, ärevus	
Närvisüsteemi häired		pearinglus, hüpoesteesia, unisus, migreen, krambihood	
Silma kahjustused		maakula turse	
Kõrva ja labürindi kahjustused		vertiigo	
Südame häired			bradükardia
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon	

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		düspnoe, köha	
Seedetrakti häired		düspepsia	suukuivus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		seljavalu, artralgia, valu jäsemetes, liigesesideme venitus	liigese turse
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus, püreeksia, perifeersed tursed, ebamugavustunne rinnus	
Uuringud	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hüperkolesteroleemia, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, vere kolesteroolisisalduse suurenemine	hüperkaleemia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Bradüarütmia

III faasi uuringus OPTIMUM (vt lõik 5.1) esines ravi alustamisel bradükardiat (siinusbradükardia / südame löögisagedus vähem kui 50 lööki minutis 1. päeva EKG uuringul) 5,8% ponesimoodiga ravitud patsientidest, võrreldes 1,6%-ga 14 mg teriflunomiidi saanud patsientidest. Bradükardiaga patsiendid olid üldiselt asümptomaatilised. Bradükardia lahenes kõigil patsientidel ilma sekkumiseta ja ponesimoodiga ravi lõpetamine ei olnud vajalik. 1. päeval esines 3 ponesimoodiga ravitud patsiendil annuse võtmise järgselt asümptomaatiline südame löögisageduse vähenemine 40 või vähema löögini minutis; kõigil 3 patsiendil oli ravieelne südame löögisagedus alla 55 löögi minutis.

Ponesimoodiga ravi alustamist on seostatud mööduva AV-juhtivuse aeglustumisega, mille ajaline muster annuse tiitrimise ajal on samasugune nagu täheldatud südame löögisageduse vähenemise puhul. AV-juhtivuse aeglustumine avaldub esimese astme AV-blokaadina (pikenenud PR-intervall EKG-l), mida esines uuringus OPTIMUM 3,4% ponesimoodiga ravitud patsientidest ja 1,2% 14 mg teriflunomiidi saanud patsientidest. Uuringus OPTIMUM ei esinenud Mobitzi I tüüpi (Wenckebach) teise astme AV-blokaade. Südame juhtivuse kõrvalekalded olid tüüpiliselt mööduvad, asümptomaatilised, lahenesid 24 tunni jooksul, lahenesid ilma sekkumiseta ning ei nõudnud ponesimoodiga ravi lõpetamist.

Infektsioonid

III faasi uuringus OPTIMUM (vt lõik 5.1) oli infektsioonide üldine esinemissagedus ponesimoodiga ravitud patsientidel ja 14 mg teriflunomiidi saanud patsientidel võrreldav (vastavalt 54,2% vs. 52,1%). Nasofarüngiiti ja viirusinfektsioone esines ponesimoodiga ravitud patsientidel sagedamini. Tõsiseid või raskeid infektsioone esines 1,6%-l ponesimoodiga ravitud patsientidest ja 0,9%-l 14 mg teriflunomiidiga ravitud patsientidest.

Uuringus OPTIMUM ei erinenud herpesviiruse infektsioonide esinemissagedused ponesimoodiga ravitud patsientidel 14 mg teriflunomiidi saanud patsientidest (4,8%).

Lümfotsüütide arvu vähenemine veres

Uuringus OPTIMUM esines lümfotsüütide arvu langust alla $0,2 \times 10^9/l$ 3,2%-l ponesimoodiga ravitud patsientidest võrreldes mitte ühegi patsiendiga 14 mg teriflunomiidi saanute rühmas; ponesimoodiga ravi jätkamisel need väärtused üldjuhul taastusid tasemel üle $0,2 \times 10^9/l$.

Maakula turse

Uuringus OPTIMUM teatati maakula tursest 1,1% ponesimoodiga ravitud patsientidest, võrreldes mitte ühegi patsiendiga 14 mg teriflunomiidi saanute rühmas.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Uuringus OPTIMUM suurenes ALAT aktiivsus kolm ja viis korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN) vastavalt 17,3% ja 4,6% ponesimoodiga ravitud patsientidest, võrreldes vastavalt 8,3% ja 2,5%-ga patsientidest, kes said 14 mg teriflunomiidi. ALAT aktiivsus suurenes kaheksa korda üle ULN 0,7% ponesimoodiga ravitud patsientidest, võrreldes 2,1%-ga 14 mg teriflunomiidi saanud patsientidest. Enamikul juhtudel suurenes ensüümide aktiivsus 6...12 kuu jooksul pärast ravi alustamist. ALAT aktiivsus normaliseerus pärast ravi lõpetamist ponesimoodiga. ALAT aktiivsuse suurenemised $\geq 3 \times ULN$ lahenesid enamikul juhtudel ponesimoodiga ravi jätkamisel ning ülejäänud juhtudel lahenes kõrvaltoime pärast ravi lõpetamist. Kliinilistes uuringutes lõpetati ravi ponesimoodiga, kui ensüümi aktiivsus suurenes rohkem kui 3-kordselt ning patsiendil esines maksafunktsiooni häirega seotud sümptomeid.

Respiratoorsed toimed

Ponesimoodiga ravitud patsientidel esines annusest sõltuv forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu (FEV_1) vähenemine (vt lõik 4.4). Uuringus OPTIMUM esines eeldatava FEV_1 protsendi vähenemist ravieelsega võrreldes rohkem kui 20% võrra suuremal protsendil ponesimoodiga ravitud patsientidest (19,4%) võrreldes 10,6%-ga 14 mg teriflunomiidi saanud patsientidest. 2 aasta pärast oli eeldatav FEV_1 protsent ravieelsega võrreldes vähenenud 8,3% võrra ponesimoodi ravirühmas ja 4,4% võrra 14 mg teriflunomiidi saanute rühmas. FEV_1 ja DL_{CO} muutused on ilmselt osaliselt mööduvad pärast ravi lõpetamist. Uuringus OPTIMUM lõpetas ravi ponesimoodiga pulmonaalsete kõrvaltoimete (düspnoe) tõttu 7 patsienti. Ponesimoodi on testitud hulgiskleroosiga patsientidel, kellel oli kerge kuni mõõdukas astma või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus. FEV_1 muutused olid selles alarühmas samasugused kui patsientidel, kellel ravieelselt kopsuhäireid ei esinenud.

Vererõhu tõus

Uuringus OPTIMUM tõusis ponesimoodiga ravitud patsientidel süstoolne vererõhk keskmiselt 2,9 mmHg võrra ning diastoolne vererõhk 2,8 mmHg võrra, võrreldes vastavalt 2,8 mmHg ja 3,1 mmHg suurenemistega 14 mg teriflunomiidi saanud patsientidel. Vererõhu tõusu täheldati ponesimoodi rühmas esmalt ligikaudu 1 kuu pärast ravi alustamist ja see jäi ravi jätkamisel püsima. Vererõhuväärtused on pöörduvad pärast ravi lõpetamist ponesimoodiga. Hüpertensioonist teatati kõrvaltoimena 10,1% ponesimoodiga ravitud patsientidest ja 9,0% 14 mg teriflunomiidi saanud patsientidest.

Nahakasvajad

Uuringus OPTIMUM teatati ponesimoodiga ravi saanud patsientide seas ühel juhul pahaloomulisest melanoomist ja kahel juhul basaarakulisest kartsinoomist (0,4%), võrreldes ühe basaarakulise kartsinoomi juhuga (0,2%) 14 mg teriflunomiidi saanud patsientidel. Naha pahaloomuliste kasvujate riski suurenemisest on teatatud seoses teise S1P retseptori modulaatoriga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Ponesimoodi üleannustamisel, eriti ravi alustamise/taasalustamise korral, on oluline patsienti jälgida nii bradükardia kui ka AV-blokaadi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib tähendada ka jälgimist järgmise hommikuni. Vajalik on pulsikiiruse ja vererõhu regulaarne mõõtmine ja tuleb teha EKG (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Ravi

Ponesimoodil ei ole spetsiifilist antidooti. Dialüüs ega plasmavahetus ei aita oluliselt ponesimoodi organismist kõrvaldada. Ponesimoodi toimel vähenenud südame löögisagedust saab ümber pöörata atropiini abil.

Üleannustamise korral tuleb ravi ponesimoodiga lõpetada ja alustada üldist toetavat ravi, kuni kliiniline toksilisus on vähenenud või taandunud. Soovitatav on võtta ühendust mürgistusteabekeskusega, et saada üleannustamise raviks viimaseid ajakohastatud soovitusi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA50

Toimemehhanism

Ponesimood on sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) retseptor-1 modulaator. Ponesimood seondub suure afiinsusega S1P retseptor-1-ga, mis paikneb lümfotsüütidel.

Ponesimood pidurdab lümfotsüütide lümfisõlmedest väljumist, vähendades seega lümfotsüütide arvu perifeerses veres. Ponesimoodi terapeutilise toime mehhanism hulgiskleroosi ravis võib hõlmata lümfotsüütide vähenenud migreerumist kesknärvisüsteemi.

Farmakodünaamilised toimed

Immuunsüsteem

Tervetel vabatahtlikel kutsus ponesimood esile annusest sõltuva lümfotsüütide arvu vähenemise perifeerses veres alates ühekordsest annusest 5 mg, suurimat langust täheldati 6 tundi pärast annuse võtmist. Selle põhjuseks on lümfotsüütide pöörduv sidumine lümfoidkudedes. Pärast 20 mg annuse võtmist 7 päeva jooksul oli suurim absoluutse keskmise lümfotsüütide arvu vähenemine 26%-ni ravieelsest väärtusest (650 rakku/ μ l), mida täheldati 6 tundi pärast manustamist. Muutused hõlmasid perifeerse vere B-rakkusid [CD19+] ja T-rakkusid [CD3+], T-abistajarakkude [CD3+CD4+] ja T-tsütotoksiliste [CD3+CD8+] rakkude alamüksusi, samas puudus mõju NK-rakkudele. T-abistajarakud olid ponesimoodi toime suhtes tundlikumad võrreldes T-tsütotoksiliste rakkudega.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline mudel näitab, et lümfotsüütide arvud taastusid normivahemiku piiresse >90% tervetest isikutest 1 nädala jooksul pärast ravi peatamist. Arendusprogrammis taastusid lümfotsüütide arvud normivahemiku piiresse 1 nädala jooksul pärast ponesimoodiga ravi lõpetamist.

Uuringus OPTIMUM taastusid lümfotsüütide arvud normivahemiku piiresse 94% patsientidest ja tasemele üle $0,8 \times 10^9$ raku/l 99% patsientidest esimesel plaanipärasel jälgimisvisiidil (15. päeval) pärast ponesimoodiga ravi lõpetamist.

Südame löögisagedus ja rütm

Ponesimood põhjustab mõõduvat annusest sõltuvat südame löögisageduse vähenemist ja AV juhtivuse aeglustumist ravi alustamisel (vt lõik 4.4). Südame löögisageduse vähenemine saavutab platoo annustega vähemalt 40 mg või rohkem ning bradüarütmilisi kõrvaltoimeid (AV-blokaad) leiti ponesimoodi ravirühmas suurema esinemissagedusega kui platseeborühmas. See toime algab esimese tunni jooksul pärast annustamist ja saavutab maksimaalse tugevuse 2...4 tundi pärast annuse võtmist. Südame löögisagedus taastub üldjuhul annustamiseelset tasemel 4...5 tundi pärast annuse võtmist 1. päeval ning see toime väheneb ravimi korduval võtmisel, mis viitab taluvuse tekkele.

Ponesimoodi annuse järkjärgulisel suurendamisel on südame löögisageduse vähenemine vähem väljendunud ning Mobitzi II tüüpi teise astme ega kõrgema astme AV-blokaade ei täheldatud.

Ponesimoodi poolt põhjustatud südame löögisageduse vähenemist saab ümber pöörata atropiini abil.

Mõju QT/QTc-intervallile ja südame elektrofüsioloogiale

Ühes põhjalikus QT-intervalli uuringus kasutati ponesimoodi supratherapeutilisi annuseid 40 mg ja 100 mg (vastavalt 2 ja 5 korda suuremad soovitatavast säilitusannusest) tasakaalukontsentratsiooni seisundis. Ravi ponesimoodiga põhjustas kergelt individuaalselt korrigeeritud QT-intervalli (QTcI) pikendamist, kusjuures 90% kahepoolse usaldusintervalli (CI) ülemine piir oli 11,3 millisekundit (40 mg) ja 14,0 millisekundit (100 mg). QTcI kõrvalekallete suurenenud esinemissagedust ponesimoodiga ravimisel ei saanud üheselt tuvastada, nagu ka absoluutseid väärtusi või muutust võrreldes ravieelsega. Kontsentratsiooni-toime suhte alusel ei ole raviannusega 20 mg oodata kliiniliselt olulist mõju QTc-intervallile (vt lõik 4.4).

Kopsufunktsioon

Ponesimoodiga ravitavatel patsientidel esines absoluutse forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu annusest sõltuvat vähenemist, mis oli suurem kui platseebot saanud isikutel (vt lõik 4.8).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ponesimoodi efektiivsust hinnati III faasi uuringus OPTIMUM. See oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega, aktiivse kontrolliga paremuse uuring ägenemistega kulgeva hulgiskleroosiga (*relapsing multiple sclerosis*, RMS) patsientidel, keda raviti 108 nädala jooksul. Uuringusse kaasati ägenemistega kulgeva hulgiskleroosiga patsiendid alates algusest (ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) või sekundaarselt progresseeruv hulgiskleroos (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) liituvate ägenemistega) ja laiendatud puudeskaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skooriga 0 kuni 5,5, kellel oli eelnenud aasta jooksul esinenud vähemalt üks ägenemine või eelneva kahe aasta jooksul kaks ägenemist või kellel oli eelneva 6 kuu jooksul või ravieelselt tuvastatud MRT uuringuga peaaegu vähemalt üks gadoliiniumkontrastne (Gd⁺) kolle.

Patsiendid randomiseeriti saama üks kord ööpäevas kas ponesimoodi või 14 mg teriflunomiidi, alustades 14-päevase annuse tiitrimisega (vt lõik 4.2). Patsientide neuroloogilist seisundit hinnati iga 12 nädala järel ja samuti arvatava ägenemise ajal. Peaaju MRT-uuring tehti ravieelselt ning 60. ja 108. nädalal.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ägenemiste määr aastas (*annualised relapse rate*, ARR) alates ravieelsest kuni uuringu lõpuni (*end of study*, EOS). Eelnevalt täpsustatud tagasilanguse hindamise astmeline järjestus hõlmas esmast tulemusnäitajat ja sekundaarseid tulemusnäitajaid: kombineeritud unikaalsete ägedate kollete kumulatiivne arv (*combined unique active lesions*, CUALs, määratletud kui uued Gd⁺ T1 kolded pluss uued või suurenevad T2 kolded [vältides kollete topelt lugemist]) võrreldes ravieelsega 108. nädalal; aeg 12 nädala kinnitatud puude kumulatsioonini (*confirmed disability accumulation*, CDA) alates ravieelsest kuni uuringu lõpuni; ning aeg 24 nädala CDA-ni alates ravieelsest kuni uuringu lõpuni. 12 nädala CDA-d määratleti kui EDSS suurenemist vähemalt 1,5 võrra isikutel, kellel ravieelne EDSS skoor oli „0“; või EDSS suurenemist vähemalt 1,0 võrra isikutel, kellel ravieelne EDSS skoor oli vahemikus 1,0 kuni 5,0; või EDSS suurenemist vähemalt 0,5 võrra isikutel, kellel ravieelne EDSS skoor oli $\geq 5,5$, mida kinnitati 12 nädala pärast.

Uuringus OPTIMUM randomiseeriti 1133 patsienti saama kas ponesimoodi (N=567) või 14 mg teriflunomiidi (N=566); 86,4% ponesimoodiga ravitud patsientidest ja 87,5% 14 mg teriflunomiidiga ravitud patsientidest läbisid uuringu protokollile vastavalt. Ravielised demograafilised omadused ja haigustunnused olid ravirühmades tasakaalustatud. Patsientide keskmine ravieelne vanus oli 37 aastat (standardhälve 8,74), 97% olid valgest rassist ja 65% naissoost. Haiguse kestus oli keskmiselt 7,6 aastat, ägenemiste arv eelmise aasta jooksul oli keskmiselt 1,3 ning keskmine EDSS skoor oli 2,6; 57% patsientidest ei olnud varem hulgiskleroosi tõttu saanud ühtegi haigust modifitseerivat ravi (*disease-modifying treatment*, DMT). Ravielset esines 40%-l ponesimoodiga ravi saanud patsientidest üks või enam Gd⁺ T1 kollet peaaegu MRT uuringul (keskmiselt 1,9).

Uuringutulemused on esitatud tabelis 3. Analüüsidest erineva ravieelse haiguse aktiivsusega patsiendipopulatsioone (sealhulgas aktiivne ja väga aktiivne haigus) leiti, et ponesimoodi efektiivsus esmase ja teiseste tulemusnäitajate puhul oli üldpopulatsioonis ühtlane.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused uuringus OPTIMUM

	Ponesimood 20 mg	Teriflunomiid 14 mg
Kliiniline tulemusnäitaja	N=567	N=566
Esmane tulemusnäitaja		
Keskmine ägenemiste määr aastas ^a	0,202	0,290
Suhteline määra vähenemine	30,5% (p=0,0003)* (95% usalduspiirid: 15,2%; 43,0%)	
Vähemalt ühe kinnitatud ägenemisega patsiendid	29,3%	39,4%
Teisesed tulemusnäitajad		
Kinnitatud puude kumulatsioon (CDA) ^b	N=567	N=566
12 nädala CDA-ga patsiendid ^b	10,8%	13,2%
Suhteline riski vähenemine ^c	17% (p=0,2939) (95% usalduspiirid: -18%; 42%)	
24 nädala CD-ga patsiendid ^b	8,7%	10,5%
Suhteline riski vähenemine ^c	16% (p=0,3720) (95% usalduspiirid: -24%; 43%)	
MRT tulemusnäitajad		
Kombineeritud unikaalsete ägedate kollete kumulatiivne arv (<i>Cumulative number of Combined Unique Active Lesions</i> , CUALs)	N=539	N=536
CUALs keskmine arv aastas ^d	1,41	3,16
Suhteline vähenemine	56% (p<0,0001)* (95% usalduspiirid: 45,8%; 63,6%)	

Kõik analüüsid põhinevad täielikul analüüsivalimil (*full analysis set*, FAS), mis hõlmab kõiki randomiseeritud patsiente. „N“ tähistab iga tulemusnäitaja analüüsi kaasatud patsientide arvu ravirühmade järgi.

- a Defineeritud kui kinnitatud ägenemiste arv ühe aasta kohta kuni uuringu lõpuni (negatiivne binomiaalne regressioonimudel stratifikatsioonimuutujatega (EDSS \leq 3,5 versus EDSS $>$ 3,5; DMT 2 aasta jooksul enne randomiseerimist [jah/ei]) ja ägenemiste arv ühe aasta kohta enne uuringusse kaasamist (\leq 1, \geq 2) kaasmuutujatena)
- b Aluseks on aeg esimese 12 nädala/24 nädala CDA sündmusest kuni uuringu lõpuni (Kaplan-Meieri hinnangufunktsioon 108. nädalal)
- c Määratleti kui aeg 12 nädala/24 nädala CDA-ni alates ravieelsest kuni uuringu lõpuni (stratifitseeritud Coxi proportsionaalne riskimudel, p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil). Kahe eelnevalt planeeritud kaudse võrdlusmeetodi tulemused näitasid ühtlast kliiniliselt olulist mõju ajale esimese 12 nädala CDA-ni ponesimoodi kasutamisel võrreldes platseeboga. Sobitatud-kohandatud kaudse võrdluse (*Matching-Adjusted Indirect Comparison*, MAIC) meetod näitas, et ponesimood vähendas 12 nädala CDA-d 40% võrra võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe: 0,60 [95% CI: 0,34; 1,05]) ja mudelipõhine metaanalüüs (*Model-Based Meta-Analysis*, MBMA) näitas, et ponesimood vähendas 12 nädala CDA riski 39% võrra võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe: 0,61 [95% usalduspiirid: 0,47; 0,80]).
- d Määratleti kui uued Gd+ T1 kolded koos uute või suurenevate T2 kolletega [vältides kollete topelt lugemist] aastas alates ravieelsest kuni 108. nädalani (ravieelne negatiivne binomiaalne regressioonimudel, kaasmuutujateks olid ravieelsed stratifikatsioonitegurid ja Gd+ T1 kolded (esinevad/puuduvad))
- * Statistiliselt oluline eelnevalt defineeritud mitmesuse testimise strateegia alusel

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Ponvoryga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta hulgiskleroosi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ponesimoodi farmakokineetika oli sarnane tervetel isikutel ja hulgiskleroosiga isikutel.

Ponesimoodi farmakokineetiline profiil näitas “kerget kuni mõõdukat” isikutevahelist varieeruvust, uuringute läbilõikes ligikaudu 6%...33%, ning „vähest“ isikusisest varieeruvust, ligikaudu 12%...20%.

Imendumine

Ponesimoodi plasmakontsentratsioon saavutab maksimumi 2...4 tundi pärast annuse võtmist. 10 mg annuse absoluutne suukaudne biosaadavus on 83,8%.

Toidu mõju

Toit ei mõjuta ponesimoodi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral, seetõttu võib ponesimoodi võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Pärast intravenoosset manustamist tervetele isikutele on ponesimoodi jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni seisundis 160 l.

Ponesimood seondub ulatuslikult plasmavalkudega ($>$ 99%) ja jaotub peamiselt (78,5%) täisvere plasmafraktsioonis. Loomkatsed näitavad, et ponesimood läbib kergesti hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon

Ponesimood metaboliseerub enne eritumist inimese organismis ulatuslikult, ehkki põhiline plasmaringlev komponent oli muutumatu ponesimood. Inimese plasmas on tuvastatud ka kaks inaktiivset metaboliiti, M12 ja M13. M13 moodustab ligikaudu 20% ja M12 6% kogu ravimiga seotud ekspositsioonist. Mõlemad metaboliidid on mitteaktiivsed S1P retseptoritel ponesimoodi terapeutiliste annustega saavutatud kontsentratsioonide juures.

In vitro uuringud inimese maksapreparaatidel näitavad, et ponesimoodi metabolism toimub läbi paljude erinevate ensüümisüsteemide, sealhulgas paljud CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A ja CYP4F12), UGT (peamiselt UGT1A1 ja UGT2B7) ja mitte-CYP450 oksüdatiivsed ensüümid, kuid ühegi üksiku ensüümi roll ei ole suur.

In vitro uuringud näitavad, et raviannusega 20 mg üks kord ööpäevas ei ole ponesimoodil ja selle metaboliidil M13 mingit kliiniliselt olulist ravimikoostoitmete potentsiaali CYP või UGT ensüümide ega transportvalkudega.

Eritumine

Pärast ühekordset intravenooset manustamist on ponesimoodi kogukliirens 3,8 l/h. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 33 tundi.

Pärast ¹⁴C-ponesimoodi ühekordset suukaudset manustamist tuvastati roojas 57% kuni 80% annusest (16% muutumatu ponesimoodina) ning uriinis 10% kuni 18% annusest (muutumatu ponesimoodi ei leidunud).

Lineaarsus

Ponesimoodi suukaudse manustamise järel suurenesid C_{max} ja AUC uuritud annusevahemikus (1...75 mg) ligikaudu annusega proportsionaalselt. Tasakaalukontsentratsiooni tasemed olid ligikaudu 2,0...2,6 korda suuremad kui üksikannuse puhul ja saabusid pärast ponesimoodi säilitusannuse võtmist 4 päeva jooksul.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka või raske neerukahjustusega (hinnanguline kreatiniini kliirens (CrCl) Cockcroft-Gaulti valemi alusel 30...59 ml/min mõõduka ja <30 ml/min raske neerukahjustuse korral) täiskasvanud isikutel ei esinenud olulisi muutusi ponesimoodi C_{max} ja AUC väärtustes võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (CrCl>90 ml/min) isikutega. Dialüüsi mõju ponesimoodi farmakokineetikale ei ole uuritud. Tulenevalt ponesimoodi ulatuslikust seonduvusest plasmavalkudega (rohkem kui 99%) ei ole oodata, et dialüüsiga saaks muuta üldise ja seonduvata ponesimoodi kontsentratsioone ning neil kaalutlustel ei ole annust vaja kohandada.

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega (vastavalt Child-Pugh klassid A, B ja C, igas kategoorias N = 8), ilma SM-ita täiskasvanud isikutel suurenes ponesimoodi $AUC_{0...∞}$ vastavalt 1,3, 2,0 ja 3,1 korda võrreldes tervete isikutega. Põhinedes suurema uuritavate rühma (N = 1245, kaasa arvatud 55 SM-iga isikut, kellel oli kerge maksakahjustus (klassifikatsiooni aluseks Riikliku Vähiinstituudi organfunktsiooni kahjustuse töögrupi (*National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group*) kriteeriumid)) populatsiooni farmakokineetilisel hinnangul, suurenes ponesimoodi $AUC_{0...∞}$ hinnanguliselt 1,1 korda võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

Ponesimood on vastunäidustatud mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidele, sest neil võib kõrvaltoimete risk olla suurem.

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh klass A) patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Vanus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemused näitasid, et vanus (vahemik: 17 kuni 65 aastat) ei mõjuta märkimisväärselt ponesimoodi farmakokineetikat. Ponesimoodi ei ole uuritud eakate populatsioonis (> 65-aastased).

Sugu

Sugu ei mõjuta ponesimoodi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Rass

Jaapani ja europiidse rassi ning mustanahaliste ja valgete isikute vahel ei esinenud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirte, rottide ja koerte kopsudes esines pärast 4 nädalat kestnud ponesimoodi manustamist mööduvat adaptiivset kopsu histiotsütoosi ja kopsude kaalu suurenemist, kuid neid muutusi ei leitud enam või need olid vähem väljendunud pärast ravimi manustamist 13 või 52 nädala jooksul. Kopsuleidude kõrvaltoimete vabad tasemed (*no-observed-adverse-effect levels*, NOAEL) tuvastati rottide ja koerte 4 nädala pikkustes toksilisusuuringutes ning need olid seotud C_{max} ja $AUC_{0...24}$ väärtustega, mis olid sarnased või väiksemad võrreldes inimese süsteemsete ekspositsioonidega pärast soovitatavat inimeste annust (*recommended human dose*, RHD) 20 mg/ööpäevas.

Koertel esines südames arteriaalseid kahjustusi, mis olid sekundaarsed hemodünaamika muutustele. On teada, et koerad on eriti tundlikud hemodünaamika muutustele südames ja vastav toksilisus võib olla liigispetsiifiline ega pruugi ennustada riski inimestele. Võrreldes inimese süsteemsete ekspositsioonidega RHD 20 mg/ööpäevas puhul oli koertel NOAEL 4,3 ja 6,2 korda suurem võrreldes inimese süsteemsete ekspositsioonidega vastavalt $AUC_{0...24}$ ja C_{max} alusel.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Ponesimoodil ei leitud genotoksilist potentsiaali *in vitro* ja *in vivo*.

Ponesimoodi suukaudse kartsinogeensusu uuringud viidi läbi hiirtel ja rottidel kestusega kuni 2 aastat. Rottidel ei täheldatud kasvjalisi muutusi kuni suurimate testitud annusteni, mis vastab ponesimoodi plasmakontsentratsioonidele (AUC), mis ületavad 18,7 korda kontsentratsiooni inimestel RHD 20 mg puhul. Hiirtel suurendas ponesimood hemangiosarkoomi ja hemangioomi kombineeritud üldist esinemust kõigil ravi saanud isasloomadel ja suuri annuseid saanud emasloomadel. Väikseim emasloomadel testitud annus oli kartsinogeensusu toimevabal tasemel (NOEL) ja $AUC_{0...24}$ on 2,4 korda suurem võrreldes inimese süsteemsete ekspositsioonidega RHD 20 mg puhul.

Fertiilsus ja reproduktsioonitoksilisus

Ponesimood ei mõjutanud isas- ja emasloomade fertiilsust rottidel plasmaekspositsioonide (AUC) puhul, mis ületasid ligikaudu 18 ja 31 korda (vastavalt isas- ja emasloomadel) inimestel RHD 20 mg/ööpäevas puhul täheldatud kontsentratsioone.

Ponesimoodi suukaudsel manustamisel tiinetele rottidele organogeneesi perioodil esinesid embrüofetaalse elulemuse, kasvamise ja morfoloogilise arengu rasked kahjustused. Samuti täheldati teratogeenseid toimeid koos suurte skeleti ja vistseraalsete väärarengutega. Ponesimoodi suukaudsel manustamisel tiinetele küülikutele organogeneesi perioodil suurenesid veidi implantatsioonijärgsed kaod ja täheldati leide (vistseraalseid ja skeletimuutusi) loodetel. Rottide ja küülikute plasmaekspositsioonid (AUC) NOAEL tasemel (1 mg/kg/ööpäevas mõlema liigi puhul) olid väiksemad kui inimestel RHD 20 mg/ööpäevas puhul.

Ponesimoodi suukaudsel manustamisel emastele rottidele tiinuse ja laktatsiooni jooksul täheldati järglaste elulemuse ja kaaluübe vähenemist ja suurima testitud annuse puhul esines järglastel sugulise küpsemise hilinemist. F1 emasloomade fertiilsus oli vähenenud. NOAEL tasemel 10 mg/kg/ööpäevas on $AUC_{0...24}$ 1,2...1,5 korda suurem võrreldes inimese RHD 20 mg/ööpäevas puhul. Ponesimoodi leidus F1 järglaste plasmas, mis viitab ekspositsioonile lakteerivate emasloomade piima kaudu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Naatriumkroskarmelloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon K30
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Naatriumlaurüülsulfaat

Tableti kate

Hüpromelloos 2910
Laktoosmonohüdraat
Makrogool 3350
Titaandioksiid
Triatsetiin

Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blister koosneb integreeritud desikandiga lamineeritud külmvormitud alumiiniumfooliumist ja lamineeritud läbisurutavast alumiiniumfooliumist kattekihist.

Ravialustuspakend

Üks blisterpakend 14 õhukese polümeerikattega tabletiga 2-nädalase raviskeemi jaoks sisaldab:

kaks 2 mg õhukese polümeerikattega tabletti
kaks 3 mg õhukese polümeerikattega tabletti
kaks 4 mg õhukese polümeerikattega tabletti
üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett
üks 6 mg õhukese polümeerikattega tablett
üks 7 mg õhukese polümeerikattega tablett
üks 8 mg õhukese polümeerikattega tablett
üks 9 mg õhukese polümeerikattega tablett
kolm 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid (säilitusravi pakend)

Pakend 28 õhukese polümeerikattega tabletiga või mitmikpakend, mis sisaldab 84 (3 karpi, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. mai 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Ponvory turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama riikliku pädeva asutusega koolitusprogrammi sisu ja formaadi, sealhulgas teavitamisvahendid, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Ponvoryt turustatakse, jagatakse kõigile tervishoiutöötajatele, kes kavatsevad Ponvoryt välja kirjutada, tervishoiutöötaja teabepakend, mis sisaldab järgmisi elemente:

- Teave selle kohta, kust leida Ponvory ravimi omaduste kokkuvõtte viimane versioon;
- Tervishoiutöötaja kontroll-loend;
- Patsiendi/hooldaja juhend;
- Patsiendi meeldetuletuskaart raseduse kohta.

Tervishoiutöötaja kontroll-loend

Tervishoiutöötaja kontroll-loend sisaldab järgmisi põhisõnumeid:

- Annuse suurendamine ravi alustamisel:
 - Ravi alustamise 1. päeval võetakse suu kaudu üks 2 mg tablett üks kord ööpäevas ja jätkatakse 14-päevase tiitrimisskeemi alusel, nagu on näidatud alljärgnevas tabelis:

Tiitrimise päev	Ööpäevane annus
1. ja 2. päev	2 mg
3. ja 4. päev	3 mg
5. ja 6. päev	4 mg
7. päev	5 mg
8. päev	6 mg
9. päev	7 mg
10. päev	8 mg
11. päev	9 mg
12., 13. ja 14. päev	10 mg

Kui annuse tiitrimine on lõppenud, on Ponvory soovitatav säilitusannus üks 20 mg tablett suu kaudu üks kord ööpäevas.

- Ponvoryga ravi taasalustamine pärast ravikatkestust annuse tiitrimise või säilitusravi perioodil:
 - kui vahele on jäänud vähem kui 4 järjestikust annust, tuleb ravi jätkata esimese vahelejäänud annusega.
 - kui vahele on jäänud 4 või rohkem järjestikust annust, tuleb ravi taasalustada tiitrimisskeemi 1. päevast (2 mg) (uus ravialustuspakend).

Kui tiitrimise või säilitusravi perioodil on vahele jäänud 4 või rohkem ponesimoodi järjestikust annust, on pärast esimese annuse võtmist soovitatav teha samasugune jälgimine nagu ravi alustamisel.

- Kohustuslikud tegevused enne ravi alustamist:

Enne Ponvory esimest annust

- Teha elektrokardiogramm (EKG), et kontrollida, kas patsient vajab jälgimist pärast esimese annuse võtmist. Teatud olemasolevate haigustega patsientide puhul on soovitatav jälgimine pärast esimese annuse võtmist (vt allpool).
- Üle vaadata täisvereanalüüsi (CBC) ja leukogrammi (sealhulgas lümfotsüütide arv), mis on tehtud 6 kuu jooksul enne ravi alustamist või pärast eelneva ravi lõpetamist, tulemused.
- Maksafunktsiooni analüüsid (transaminaasid, bilirubiin) peavad olema tehtud 6 kuu jooksul enne ravi alustamist.
- Enne ravi alustamist tuleb kontrollida silmapõhjasid, sealhulgas maakulat. Maakula tursega patsientidel ei tohi alustada ravi Ponvoryga, enne kui seisund on taandunud.
- Rasestumisvõimelistel naistel peab enne ravi alustamist tehtud rasedustesti tulemus olema negatiivne.
- Patsientidel, kellel puudub anamneesis tervishoiutöötaja kinnitus tuulerõugete põdemise kohta või dokumenteeritud kinnitus tuulerõugeviiruse (*varicella zoster virus*, VZV) vaksineerimise täieliku seeria läbimise kohta, tuleb teha VZV antikehade analüüs. Antikehade suhtes negatiivsetel patsientidel on soovitatav teha VZV-vastane vaksineerimine vähemalt 4 nädalat enne ravi alustamist Ponvoryga, et tagada vaksineerimise täielik toime.
- Raske aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb ravi alustamine Ponvoryga edasi lükata kuni paranemiseni.
- Vaadata üle hetkel kasutatavad või varasemad ravimid. Kui patsient kasutab kasvajavastaseid, immunosupressiivseid või immunomoduleerivaid ravimeid või on neid

ravimeid varem kasutanud, tuleb enne ravi alustamist arvesse võtta võimalikke täiendavaid soovimatuid toimeid immuunsüsteemile.

- Teha kindlaks, kas patsient võtab teisi ravimeid, mis võivad aeglustada südame löögisagedust või atrioventrikulaarset (AV) juhtivust.

Jälgimine pärast esimese annuse võtmist

- See on soovitatav stabiilses seisundis patsientidele, kellel on siinusbradükardia (südame löögisagedus <55 lööki minutis), esimese või teise astme (Mobitzi I tüüpi) AV-blokaad, anamneesis müokardiinfarkt või südamepuudulikkus, mis on tekkinud rohkem kui 6 kuud enne ravi alustamist.
 - Jälgida patsiente bradükardia nähtude ja sümptomite suhtes 4 tundi pärast esimese annuse võtmist, mõõtes vähemalt üks kord tunnis pulssi ja vererõhku.
 - 4-tunnise jälgimisperioodi lõpus tehakse neile patsientidele EKG.
 - Pikendada jälgimist seisundi paranemiseni, kui:
 - 4 tundi pärast annuse võtmist on südame löögisagedus <45 lööki minutis,
 - 4 tundi pärast annuse võtmist mõõdetud südame löögisageduse väärtus on kogu annustamisjärgse perioodi jooksul väikseim, või
 - 4 tundi pärast annuse võtmist on EKG-l nähtav uus teise või suurema astme AV-blokaad.
 - Kui vajalik on farmakoloogiline ravi, tuleb jälgimist pikendada järgmise hommikuni ja korrata 4-tunnist jälgimist pärast teise annuse võtmist.
- Enne ravi alustamist ponesimoodiga tuleb järgmiste patsientide puhul konsulteerida kardioloogiga üldise kasu/riski suhte ja kõige sobivama jälgimisstrateegia väljaselgitamiseks:
 - Olulise QT-intervalli pikenemisega patsiendid (QTc-intervall >500 millisekundit) või patsiendid, kes saavad juba ravi QT-intervalli pikendavate ravimitega, millel on teadaolevalt arütmiaat soodustavad omadused (*torsades de pointes*'i tekkerisk).
 - Patsiendid, kellel on kodade laperdus/virvendusarütmia või arütmia, mida ravitakse Ia klassi (nt kinidiin, prokainamiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikumidega.
 - Ravi ei ole soovitatav patsientidele, kellel on ebastabiilne südame isheemiatõbi, dekompenseeritud südamepuudulikkus, mis on esinenud rohkem kui 6 kuud enne ravi alustamist, anamneesis südameseiskus, tserebrovaskulaarne haigus (TIA, insult, mis on esinenud rohkem kui 6 kuud enne ravi alustamist) ja ravimata hüpertensioon, sest oluline bradükardia võib neil patsientidel olla raskesti talutav.
 - Patsiendid, kellel on anamneesis Mobitzi II tüüpi teise astme AV-blokaad või kõrgema astme AV-blokaad, siinussõlme nõrkuse sündroom või sinuatriaalne südameblokaad.
 - Patsiendid, kellel on anamneesis korduv süngoop või sümptomaatiline bradükardia.
 - Patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis vähendavad südame löögisagedust (nt beetablokaatorid, mitte-dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid [diltiaseem ja verapamiil] ning teised ravimid, mis võivad vähendada südame löögisagedust, nt digoksiin), tuleb kaaluda võimalikku vajadust üleviimiseks südame löögisagedust mittevähendavatele ravimitele. Nende ravimite samaaegse kasutamisega ajal, kui alustatakse ravi ponesimoodiga, võivad kaasneda raske bradükardia ja südameblokaad.
 - Ponvory on vastunäidustatud järgmistele patsientidele:
 - Patsiendid, kellel on ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiainetega suhtes.
 - Immuunpuudulikkusega patsiendid.
 - Patsiendid, kellel on viimase 6 kuu jooksul olnud müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, insult, TIA, dekompenseeritud südamepuudulikkus, mis nõudis hospitaliseerimist või New Yorgi Südameeliidu (NYHA) III/IV klassi südamepuudulikkus.
 - Patsiendid, kellel esineb Mobitzi II tüüpi teise astme AV-blokaad, kolmanda astme AV-blokaad või siinussõlme nõrkuse sündroom, välja arvatud juhul kui patsiendil on toimiv südamerütmur.

- Raskete aktiivsete infektsioonidega patsiendid ja aktiivsete krooniliste infektsioonidega patsiendid.
 - Aktiivsete pahaloomuliste kasvajatega patsiendid.
 - Mõõduka või raske maksakahjustusega patsiendid (vastavalt Child-Pugh klass B ja C).
 - Rasedad naised ja rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit.
- Ponvory vähendab lümfotsüütide arvu perifeerses veres. Kõigil patsientidel tuleb enne ravi alustamist üle vaadata täisvere analüüs (CBC) koos leukogrammiga (sealhulgas lümfotsüütide arv), mis on tehtud viimase 6 kuu jooksul või pärast eelneva ravi lõpetamist. Soovitatav on hinnata CBC-d ka ravi jooksul perioodiliselt. Kui leiab kinnitust lümfotsüütide absoluutarv $<0,2 \times 10^9/l$, tuleb ravi Ponvoryga lõpetada, kuni see arv taastub väärtuseni $>0,8 \times 10^9/l$, seejärel võib kaaluda Ponvoryga ravi taasalustamist.
 - Ponvoryl on immunosupressiivne toime, mis soodustab infektsioonide, sealhulgas oportunistlike infektsioonide teket, mis võivad lõppeda surmaga, ning võib suurendada pahaloomuliste kasvajate, eriti nahakasvajate tekkeriski. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida, eriti kui neil on kaasnevaid seisundeid või teadaolevaid riskitegureid, nagu varasem immunosupressiivne ravi. Ravi lõpetamist suurenenud infektsiooni- või pahaloomuliste kasvajate riskiga patsientidel tuleb kaaluda individuaalselt üksikjuhu tasandil.
 - Raske aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb ravi alustamine Ponvoryga edasi lükata kuni seisundi paranemiseni. Tõsise infektsiooni ajal tuleb kaaluda ravi lõpetamist. Kasvajavastase, immunomoduleeriva või immunosupressiivse ravi koosmanustamisel tuleb rakendada ettevaatust riski tõttu immuunsüsteemi toimete liitumiseks; see kehtib ka nende patsientide kohta, kellel on varasem kasutamine anamneesis. Samal põhjusel peab pikaajalise samaaegse kortikosteroidravi kasuks otsustamine toimuma pärast hoolikat kaalumist ning üleminekul immuunsüsteemile pikaajalist mõju omavatel ravimpreparaatidelt tuleb arvesse võtta nende ravimpreparaatide poolväärtusaega ja toimetehhanismi.
 - Soovitatav on olla tähelepanelik nahakasvajate suhtes. Patsiente tuleb hoiatada, et nad väldiksid ilma kaitseta päikesevalguse ja UV-kiirguse käes viibimist. Patsiendid ei tohi samaaegselt saada valgusravi ultraviolet-B (UVB) kiirgusega ega psoraleeni ja ultraviolet-A (PUVA) fotokemoterapiat. Olemasolevate nahahaigustega ja uute või muutuvate nahakolletega patsiendid tuleb suunata dermatoloogi vastuvõtule, et määrata neile sobiv jälgimine.
 - Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid otsekohe ravi määranud arstile, kui ravi ajal või 1 nädala jooksul pärast Ponvory viimase annuse manustamist tekivad infektsiooni nähud ja sümptomid. Samuti peavad arstid olema valvel infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.
 - Krüptokokkmeningiidi (CM) kahtlusel tuleb ravi Ponvoryga peatada, kuni krüptokoki infektsioon on välistatud. CM diagnoosimisel tuleb alustada sobivat ravi.

Teiste sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) retseptori modulaatoritega ravi saanud patsientidel on teatatud fataalsest CM-ist ja dissemineerunud krüptokoki infektsioonidest.

- Arstid peavad olema tähelepanelikud kliiniliste nähtude ja sümptomite või magnetresonantsuuringu (MRT) tulemuste suhtes, mis võivad viidata progresseeruvale multifokaalsele leukoentsefalopaatialle (PML). PML on peaju oportunistlik infektsioon, mida põhjustab John Cunninghami polüoomiviirus. PML-i kahtlusel tuleb ravi Ponvoryga katkestada, kuni PML on välistatud. Diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi Ponvoryga lõpetada.

PML-i juhtudest on teatatud teist S1P retseptori modulaatorit ja muud hulgiskleroosi (SM) ravi saanud patsientidel.

- Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamisel võib esineda infektsioonirisk ja seetõttu tuleb hoiduda nende kasutamisest ravi ajal Ponvoryga ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist. Kui immuniseerimine nõrgestatud elusvaktsiiniga on vajalik, tuleb peatada ravi Ponvoryga 1 nädal enne plaanitud vaksineerimist kuni 4 nädalaks pärast seda.
- Oftalmoloogiline silmapõhjade, sealhulgas maakula uuring on soovitatav kõigile patsientidele:
 - Enne ravi alustamist Ponvoryga.
 - Iga kord, kui patsient teatab mis tahes muutustest nägemises ravi ajal Ponvoryga. Maakula tursega patsientidel ei tohi alustada ravi ponesimoodiga, enne kui seisund on paranenud. Patsientidele, kellel esinevad maakula tursele viitavad sümptomid nägemises, tuleb teha läbivaatus; maakula turse diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi Ponvoryga lõpetada. Pärast maakula turse taandumist tuleb enne ravi taasalustamist kaaluda Ponvory võimaliku kasu/riski suhet.
 - Patsientidel, kellel on anamneesis uveiid või suhkurtõbi, tuleb regulaarselt kontrollida silmapõhja, sealhulgas maakulat, esmalt enne ravi alustamist Ponvoryga ja edasi ravi ajal peab tegema korduvaid järelkontrole.
- Ponvory on vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit.
 - Rasestumisvõimelistel naistel peab enne ravi alustamist olema rasedustest negatiivne. Ravi jooksul tuleb rasedustest sobivate intervallidega korrata.
 - Enne Ponvoryga ravi alustamist ja ravi ajal tuleb rasestumisvõimelistele naistele selgitada võimalikku tõsist riski lootele ravi ajal Ponvoryga. Nõustamisel on abiks patsiendi meeldetuletuskaart raseduse kohta.
 - Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal Ponvoryga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.
 - Ravi Ponvoryga tuleb lõpetada vähemalt 1 nädal enne katsset rasestuda.
 - Haigus võib taasaktiveeruda, kui ravi Ponvoryga lõpetatakse kas raseduse tõttu või raseduse planeerimise tõttu.
 - Kui naine rasestub ravi ajal, tuleb Ponvory kasutamine otsekohe lõpetada. Vajalikud on arstlik konsultatsioon seoses Ponvory ravi poolt põhjustatud lootekahjustuse riskiga ja järelkontrolli läbivaatused.
 - Imetamise ajal ei tohi Ponvoryt kasutada.
 - Arste julgustatakse kaasama rasedaid patsiente liituma Ponvory rasedustulemite süvendatud jälgimise programmiga (*Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring, POEM*); rasedad võivad liituda ka iseseisvalt.
- Ponvoryt võtvatel patsientidel võib esineda transaminaaside ja bilirubiini aktiivsuse suurenemine. Enne ravi alustamist tuleb kontrollida viimase 6 kuu jooksul tehtud maksafunktsiooni analüüsile tulemusi. Patsiente, kellel tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid ravi ajal Ponvoryga tuleb jälgida maksatoksilisuse suhtes ning olulise maksakahjustuse diagnoosi kinnitumisel (ntalaniini aminotransferaas (ALAT) ületab 3-kordselt normi ülemist piiri (ULN) ja üldbilirubiin ületab 2-kordselt ULN) tuleb ravi lõpetada.
- Ponvory võib põhjustada kopsufunktsiooni halvenemist. Kliinilise näidustuse korral tuleb ravi ajal Ponvoryga respiratoorse funktsiooni hindamiseks teha spiromeetria.
- Ravi ajal Ponvoryga peab regulaarselt jälgima vererõhku.
- Ponvoryga ravitud patsientidel on teatatud krampihoogudest. Arstid peavad olema tähelepanelikud krampihoogude suhtes, eeskätt patsientide puhul, kellel on anamneesis krampihoogusid või epilepsia perekondlikus anamneesis.
- Harvadel juhtudel on teatatud posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomist (PRES) S1P retseptori modulaatoriga ravi saanud patsientidel. Kui Ponvoryga ravitud patsiendil areneb mis tahes ootamatuid neuroloogilisi või psühhiaatrilisi nähtusid või sümptomeid, mis tahes

intrakraniaalse rõhu suurenemisele viitavaid nähtusid või sümptomeid või süvenev neuroloogiline halvenemine, peab arst kohe tegema täieliku füüsilise ja neuroloogilise läbivaatuse ning kaaluma MRT uuringut. PRES-i sümptomid on tavaliselt pöörduvad, kuid võivad edasi areneda isheemiliseks insuldiks või ajuhemorraagiaks. Diagnoosi ja ravi hilinemisel on võimalikud püsivad neuroloogilised jääknähud. PRES-i kahtlusel tuleb ravi Ponvoryga lõpetada.

Patsiendi/hooldaja juhend

Patsiendi/hooldaja juhend sisaldab järgmisi põhisõnumeid:

- Mis ravim on Ponvory ja kuidas see toimib.
- Mis haigus on hulgiskleroos.
- Enne ravi alustamist peavad patsiendid hoolikalt lugema pakendi infolehte ja hoidma selle alles, et seda hiljem ravi ajal vajadusel uuesti lugeda.
- Enne Ponvory esimese annuse võtmist peab patsientidele tegema EKG, et teha kindlaks, kas vajalik on jälgimine pärast esimese annuse võtmist. EKG tuleb teha ka enne ravi taasalustamist, kui vahele on jäänud 4 või rohkem järjestikust annust.
- Ponvoryga ravi alustamiseks peab patsient kasutama ravialustuspakendit ja järgima 14-päevast tiitrimisskeemi.
- Pärast esimest Ponvory annust peavad patsiendid kohe teatama ravi määranud arstile igast aeglasele südame löögisagedusele viitavast nähust ja sümptomist (nt pearinglus, peapööritus, iiveldus ja südamepekslemine).
- Ravi katkemisel (st kui vahele on jäänud 4 või rohkem järjestikust annust) peavad patsiendid pöörduma ravi määranud arsti poole. Patsiendid ei tohi taasalustada ravi Ponvoryga ilma ravi määranud arstiga nõu pidamata, sest on võimalik, et ravi tuleb uuesti alustada uue ravialustuspakendiga.
- Enne esimese Ponvory annuse manustamist peab patsientidel olema hiljuti (st 6 kuu jooksul või pärast eelneva ravi lõpetamist) tehtud vererakkude arvu näitav vereanalüüs.
- Patsientidel, kes ei ole põdenud tuulerõugeid või keda ei ole varem tuulerõugete vastu vaktsineeritud, tuleb teha (antikehade) analüüs ja vajadusel on neid patsiente soovitatav vaktsineerida vähemalt 4 nädalat enne Ponvoryga ravi alustamist.
- Patsiendid peavad otsekohe teatama igast infektsiooni nähust ja sümptomist ravi määranud arstile ravi ajal Ponvoryga ja 1 nädala jooksul pärast Ponvory viimase annuse manustamist.
- Enne ravi alustamist tuleb kontrollida patsiendi nägemist; patsiendid peavad otsekohe teatama igast nägemishäire nähust ja sümptomist ravi määranud arstile ravi ajal Ponvoryga ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.
- Ponvoryt ei tohi kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimeliste naiste poolt, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit. Rasestumisvõimelistel naistel on tarvis:
 - Saada ravi määravalt arstilt nii enne ravi alustamist kui ka regulaarselt edaspidi teavet lootekahjustuse riski kohta seoses Ponvoryga raviga.
 - Enne ravi alustamist Ponvoryga saada rasedustestil negatiivne tulemus.
 - Ravi ajal Ponvoryga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast Ponvoryga ravi lõpetamist kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit. Patsientidel on soovitatav rääkida arstiga usaldusväärsetest rasestumisvastastest vahenditest.
 - Saada ravi määravalt arstilt teavet selle kohta, et haiguse aktiivsus võib taastuda, kui ravi Ponvoryga lõpetatakse kas raseduse tõttu või raseduse planeerimise tõttu.
 - Igast rasedusest (soovitud või soovimatust), mis algab ravi ajal Ponvoryga või kuni 1 nädala jooksul pärast Ponvoryga ravi lõpetamist, otsekohe teatada ravi määranud arstile.
 - Ravi Ponvoryga otsekohe lõpetada, kui naine rasestub ravi ajal.
 - Mitte kasutada Ponvoryt imetamise ajal.
- Lisainfot ja juhiseid seoses raseduse vältimise, raseduse ja imetamisega vaadake patsiendi meeldetuletuskaardilt raseduse kohta.
- Enne ravi alustamist tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid; patsiendid peavad otsekohe teatama ravi määranud arstile igast nähust või sümptomist, mis viitab maksafunktsiooni häirele

(nt iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, söögiisu kadu, naha või silmavalgete muutumine kollaseks, tume uriin).

- Patsiendid peavad otsekohe teatama ravi määranud arstile igast uue või süveneva hingamisprobleemi nähust või sümptomist (nt hingeldus).
- Ravi ajal Ponvoryga tuleb regulaarselt jälgida vererõhku.
- Ponvoryga ravitud patsientidel on teatatud nahavähist. Patsiendid peavad piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-valgusega, näiteks kandes kaitsvat riietust ja kandes regulaarselt nahale kõrge päikesekaitsefaktoriga päikesekaitsevahendeid. Patsiendid peavad otsekohe teatama ravi määranud arstile, kui neil tekivad mis tahes nahasõlmed (nt läikivad, pärlnutrivärvi nahasõlmed), laigud või avatud haavandid, mis ei parane mõne nädalaga. Nahavähi sümptomite hulka kuuluvad ebanormaalsed nahakasvajad või naha koemuutused (nt ebatavalised sünnimärgid), mille värvus, kuju või suurus aja jooksul muutuvad.
- Patsiendid peavad teatama ravi määravale arstile, kui neil on varem esinenud epilepsiat või on epilepsiat esinenud nende perekonnas.
- Patsiendid peavad otsekohe teatama ravi määranud arstile igast posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomile viitavast nähust või sümptomist (st järsku tekkiv tugev peavalu, järsku tekkiv segasus, järsk nägemise kaotus või muud muutused nägemises, krambihood).

Patsiendi meeldetuletuskaart raseduse kohta

Patsiendi meeldetuletuskaart raseduse kohta on mõeldud rasestumisvõimelistele naistele ja sisaldab järgmisi põhisõnumeid:

- Ponvory on vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit.
- Enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt selgitab raviarst patsientidele Ponvory kahjulikke toimeid lootele ja selle riski minimeerimiseks vajalikke tegevusi.
- Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal Ponvoryga ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Patsientidel on soovitatav rääkida arstiga usaldusväärsetest rasestumisvastastest vahenditest.
- Enne ravi alustamist Ponvoryga peab tegema rasedustesti ja arst peab kinnitama, et see on negatiivne. Rasedusteste tuleb ravi ajal sobivate vaheaegade järel korrata.
- Kui naine rasestub, arvab, et ta võib olla rase või otsustab rasestuda, tuleb ravi Ponvoryga otsekohe lõpetada ja konsulteerida arstiga seoses lootekahjustuse riskiga. Tuleb teostada järelkontrolli läbivaatused. Patsiendid peavad otsekohe teatama ravimit määranud arstile igast rasestumisest (soovitud või soovimatust), mis leiab aset ravi ajal Ponvoryga või 1 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist Ponvoryga.
- Ponvory võtmine tuleb lõpetada vähemalt 1 nädal enne katsset rasestuda.
- Haigus võib taas aktiveeruda pärast seda, kui ravi Ponvoryga peatatakse raseduse tõttu või raseduse planeerimise tõttu.
- Naisi, kes puutuvad Ponvoryga kokku raseduse ajal, tuleb julgustada liituma Ponvory rasedustulemite süvendatud jälgimise programmiga (*Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring*, POEM), mille abil jälgitakse raseduse tulemeid.
- Ponvoryt ei tohi kasutada imetamise ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

RAVIALUSTUSPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ponvory 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 2 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg ponesimoodi
Üks 3 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg ponesimoodi
Üks 4 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg ponesimoodi
Üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ponesimoodi
Üks 6 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 6 mg ponesimoodi
Üks 7 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7 mg ponesimoodi
Üks 8 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 8 mg ponesimoodi
Üks 9 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 9 mg ponesimoodi või
Üks 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg ponesimoodi

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Ravialustuspakend

14 õhukese polümeerikattega tabletti

Üks 14 õhukese polümeerikattega tabletiga pakend 2-nädalase raviskeemi jaoks sisaldab:
kaks Ponvory 2 mg õhukese polümeerikattega tabletti
kaks Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletti

kaks Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletti
üks Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tablett
üks Ponvory 6 mg õhukese polümeerikattega tablett
üks Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tablett
üks Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tablett
üks Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tablett
kolm Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1550/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

RAVIALUSTUSPAKENDI VÄLISÜMBRIS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ponvory 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Ravialustuspakend

Üks 14 õhukese polümeerikattega tabletiga pakend 2-nädalase raviskeemi jaoks sisaldab:

kaks Ponvory 2 mg õhukese polümeerikattega tabletti
kaks Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletti
kaks Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletti
üks Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tablett
üks Ponvory 6 mg õhukese polümeerikattega tablett
üks Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tablett
üks Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tablett
üks Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tablett
kolm Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

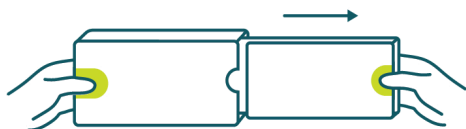
Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

(1) Vajutage ja hoidke all



(2) Tõmmake välja



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1550/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
RAVIALUSTUSPAKENDI VAHEÜMBRIS**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ponvory 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Võtke 1 tablett ööpäevas

Tõmmake lahti



Sulgemiseks murdke kokku



Alustamise kuupäev

1. päev: 2 mg
2. päev: 2 mg
3. päev: 3 mg
4. päev: 3 mg
5. päev: 4 mg
6. päev: 4 mg
7. päev: 5 mg
8. päev: 6 mg
9. päev: 7 mg
10. päev: 8 mg
11. päev: 9 mg
12. päev: 10 mg
13. päev: 10 mg
14. päev: 10 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
RAVIALUSTUSPAKENDI BLISTER (suletud vaheümbrises on 3 blistrit)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ponvory 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 20 mg****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg ponesimoodi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1550/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ponvory 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISÜMBRIS 20 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg ponesimoodi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

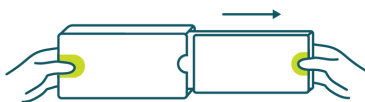
Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

(1) Vajutage ja hoidke all



(2) Tõmmake välja



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1550/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ponvory 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

VAHEÜMBRIS 20 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Võtke 1 tablett ööpäevas

Tõmmake lahti



Sulgemiseks murdke kokku



Alustamise kuupäev

1. NÄDAL: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

2. NÄDAL: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

3. NÄDAL: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

4. NÄDAL: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 20 mg (suletud vaheümbrises on 2 blistrit)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI KARP 20 mg (SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg ponesimoodi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend: 84 (3 karpi, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1550/003 84 tabletti (3 karpi, igas 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ponvory 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISÜMBRIS 20 mg (ILMA SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg ponesimoodi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa. Ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

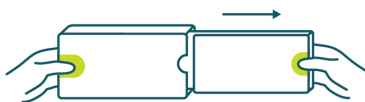
Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

(1) Vajutage ja hoidke all



(2) Tõmmake välja



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1550/003 84 tabletti (3 karpi, igas 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ponvory 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
MITMIKPAKENDI VAHEÜMBRIS 20 mg**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Võtke 1 tablett ööpäevas

Tõmmake lahti



Sulgemiseks murdke kokku



Alustamise kuupäev

1. NÄDAL: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

2. NÄDAL: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

3. NÄDAL: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

4. NÄDAL: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
MITMIKPAKENDI BLISTER 20 mg (2 suletud vaheümbrises olevat blistrit)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ponvory 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ponesimood (*ponesimodum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ponvory ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ponvory võtmist
3. Kuidas Ponvoryt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ponvoryt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ponvory ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Ponvory

Ponvory sisaldab toimeainet ponesimoodi. Ponesimood kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) retseptori modulaatoriteks.

Milleks Ponvoryt kasutatakse

Ponvoryt kasutatakse ägenemistega kulgeva hulgiskleroosiga (*relapsing forms of multiple sclerosis*, RMS) täiskasvanutel aktiivse haiguse raviks. RMS-i puhul loetakse haigus aktiivseks, kui esinevad ägenemised või kui MRT (magnetresonantsuuringu) tulemused näitavad põletikutunnuseid.

Mis on hulgiskleroos

Hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*, SM) kahjustab peaaegu ja seljaaju närve (kesknärvisüsteemi).

SM-i korral ei tööta immuunsüsteem (üks organismi põhilisi kaitsesüsteeme) õigesti. Immuunsüsteem ründab närvirakke ümbritsevat kaitsekihti, mida nimetatakse müeliintuupiks – see põhjustab põletikku. Müeliintuupi terviklikkuse kadumisel (seda nimetatakse demüelinisatsiooniks) ei toimi närvid enam õigesti.

SM-i sümptomid sõltuvad sellest, millist pea- või seljaaju osa haigus haarab. Nende hulka võivad kuuluda näiteks probleemid kõndimisel ja tasakaalu säilitamisel, nõrkus, tuimus, kahelinägemine ja hägune nägemine, koordinatsioonihäired ja kusepõie probleemid.

Ägenemise taandumisel võivad ägenemise sümptomid täielikult kaduda, kuid mõned probleemid võivad jääda püsima.

Kuidas Ponvory toimib

Ponvory vähendab veres ringlevate lümfotsüütide (vere valgelibled, mis osalevad immuunsüsteemi töös) arvu. Selleks hoiab see lümfotsüüte lümfielundites (lümfisõlmedes) kinni. See tähendab, et ringlevas veres on vähem lümfotsüüte, mis ründaksid pea- ja seljaaju närvide müeliintuppe.

Närvikahjustuste vähendamine SM-iga patsientidel vähendab haigushoogude (ägenemiste) arvu ja aeglustab haiguse raskenemist.

2. Mida on vaja teada enne Ponvory võtmist

Ponvoryt ei tohi võtta

- kui olete ponesimoodi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie tervishoiutöötaja on teile öelnud, et teie immuunsüsteem on oluliselt nõrgenenud;
- kui teil on olnud südameinfarkt, valu rinnus, mida nimetatakse ebastabiilseks stenokardiaks, insult või mini-insult (mööduv isheemiline atakk, TIA) või teatud tüüpi südamepuudulikkus viimase 6 kuu jooksul;
- kui teil on teatud tüüpi südameblokaad (kõrvalekalle EKG-l (elektrokardiogrammil), tavaliselt koos aeglase südame löögisagedusega) või ebaregulaarne või ebanormaalne südamerütm (arütmia), välja arvatud juhul kui teile on paigaldatud südamerütmur;
- kui teil on raske aktiivne infektsioon või aktiivne krooniline infektsioon;
- kui teil on aktiivne vähk;
- kui teil on mõõdukad või rasked maksaprobleemid;
- kui te olete rase või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Kui te ei ole kindel, kas midagi sellest kehtib teie kohta, pidage enne Ponvory võtmist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ponvory võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on ebaregulaarne, ebanormaalne või aeglane südame löögisagedus;
- kui teil on kunagi olnud insult või mõni muu peaaegu veresoontega seotud haigus;
- kui te olete kunagi järsku minestanud või kokku kukkunud (sünkoop);
- kui teil on palavik või infektsioon;
- kui teie immuunsüsteem ei toimi õigesti kas haiguse tõttu või kuna võtate ravimeid, mis nõrgestavad immuunsüsteemi;
- kui teil ei ole kunagi olnud tuulerõugeid (*varicella*) või kui te ei ole saanud tuulerõugete vaktsiini. Teie arst võib teha vereanalüüsi tuulerõugete viiruse leidmiseks. Võimalik, et vajate täielikku vaktsineerimiskuuri tuulerõugete vastu ja seejärel peate ootama 1 kuu, enne kui saate alustada Ponvory võtmist;
- kui teil on hingamisprobleeme (näiteks raske hingamisteede haigus, kopsufibroos või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus);
- kui teil on maksaprobleeme;
- kui teil on suhkurtõbi. Võimalus maakula turse (vt allpool) tekkimiseks on suhkurtõvega patsientidel suurenenud;
- kui teil on silmadega probleeme – eeskätt silmapõletik, mida nimetatakse uveiidiiks;
- kui teil on kõrge vererõhk.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Ponvory võtmist nõu oma arstiga.

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib Ponvory võtmise ajal mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Aeglane südame löögisagedus (bradükardia või bradüarütmia)

Ponvory võib aeglustada südame löögisagedust – eriti pärast esimese annuse võtmist. Teil tuleb teha elektrokardiogramm (EKG, et kontrollida teie südame elektrilist aktiivsust), enne kui võtate esimese Ponvory annuse või enne, kui alustate taas Ponvory kasutamist pärast katkestatud ravi.

- Kui teil on suurenenud risk südame löögisagedust aeglustavate kõrvaltoimete tekkeks, võib arst jälgida teie südame löögisagedust ja vererõhku vähemalt 4 tunni jooksul pärast Ponvory esimese annuse võtmist.
- Samuti tehakse teile 4 tunni möödudes EKG. Kui teie südame löögisagedus on endiselt väga aeglane või vähenev, võite vajada jälgimist, kuni need häired on taandunud.

Infektsioonid

Ponvory võib suurendada teie riski tõsiste infektsioonide tekkeks, mis võivad olla eluohtlikud. Ponvory vähendab veres lümfotsüütide arvu. Need vererakud võitlevad infektsioonidega. Nende arv taastub normaalsel tasemel tavaliselt 1 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist. Teie arst peab läbi vaatama teie viimased vererakkude vereanalüüsi tulemused, enne kui alustate Ponvory võtmist.

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib ravi ajal Ponvoryga või 1 nädala jooksul pärast viimase Ponvory annuse võtmist ükskõik milline järgmistest infektsioonisümptomitest:

- palavik
- väsimus
- valud kehas
- külmavärinad
- iiveldus
- oksendamine
- peavalu koos palaviku, kaela jäikuse, valgustundlikkuse, iivelduse, segasusega (need võivad olla meningiidi sümptomid; meningiit on pea- ja seljaaju kattekihi põletik).

Maakula turse

Ponvory võib põhjustada nägemishäiret, mida nimetatakse kollatähni ehk maakula turseks (vedeliku kogunemine silmapõhja (võrkkest), mis võib põhjustada nägemise muutusi, kaasa arvatud pimesust).

Maakula turse sümptomid võivad olla sarnased SM-i ägenemisega (nimetatakse nägemisnärvipõletikuks). Alguses ei pruugi mingeid sümptomeid esineda. Rääkige kindlasti oma arstile mis tahes muutustest nägemises. Kui maakula turse tekib, siis tavaliselt algab see 6 kuu jooksul pärast Ponvory võtmise alustamist.

Arst peab kontrollima teie nägemist, enne kui alustate Ponvory võtmist, ning samuti ravi ajal iga kord, kui märkate muutusi nägemises. Teil on suurem risk maakula turse tekkeks, kui teil on suhkurtõbi või kui teil on olnud silmapõletik, mida nimetatakse uveiidiiks.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib midagi järgnevast:

- hägused alad või varjud nägemisvälja keskel
- pime täpp nägemisvälja keskel
- tundlikkus valguse suhtes
- ebataavaliselt värvunud (toonitud) nägemine

Maksaprobleemid

Ponvory võib põhjustada maksaprobleeme. Arst peab teile tegema vereanalüüse maksatalitluse kontrollimiseks, enne kui alustate Ponvory võtmist.

Teatage kohe oma arstile, kui teil on mõni järgnevatest maksaprobleemide sümptomitest:

- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- väsimus
- söögiisu kaotus
- teie nahk või silmavalged muutuvad kollaseks
- tume uriin.

Vererõhu tõus

Kuna Ponvory võib tõsta teie vererõhku, peab arst ravi ajal Ponvoryga regulaarselt kontrollima teie vererõhku.

Päikese käes viibimine ja päikesekaitse

Kuna Ponvory võib suurendada nahavähi riski, peate te piirama päikese käes viibimist ja vahetut kokkupuudet UV-valgusega (ultravioletvalgus); selleks tuleb:

- kanda kaitsvat riietust
- kanda regulaarselt peale suure päikesekaitsefaktoriga päikesekaitsevahendit.

Hingamisprobleemid

Mõnedel Ponvoryt võtvatel inimestel võib esineda hingeldus. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad või süvenevad hingamisprobleemid.

Peaaju veresoonte turse ja ahenemine

Ponvoryga sarnase toimega ravimite kasutamisel on esinenud seisund, mida nimetatakse PRES-iks (posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom). PRES-i sümptomid tavaliselt paranevad, kui lõpetate Ponvory võtmise, kuid ravita jäämisel võib tekkida insult.

Teatage kohe oma arstile, kui teil on mõni järgnevatest sümptomitest:

- järsku tekkinud tugev peavalu
- järsku tekkinud segasus
- järsku tekkinud nägemise kaotus või muud nägemise muutused
- krampihoog.

Hulgiskleroosi ägenemine pärast Ponvory võtmise lõpetamist

Ponvory võtmise lõpetamisel võivad SM-i sümptomid tagasi tulla ja olla halvemad võrreldes enne ravi või ravi ajal esinenud sümptomitega. Rääkige alati oma arstiga, enne kui lõpetate Ponvory võtmise. Teatage oma arstile, kui teil esineb pärast Ponvory võtmise lõpetamist SM-i sümptomite raskenemine.

Lapsed ja noorukid

Ponvoryt ei ole lastel ja noorukitel uuritud, seetõttu ei ole seda soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Ponvory

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud retseptiravimid, käsimüügiravimid, vitamiinid ja taimsed preparaadid. Eeskätt rääkige oma arstile, kui te võtate:

- ravimeid, mis aitavad hoida kontrolli all südamerütmi (antiarütmikumid), vererõhku (hüpertensioonivastased ained) või südame löögisagedust (nt kaltsiumikanali blokaatorid või beetablokaatorid – ravimid, mis võivad aeglustada südame löögisagedust);

- ravimeid, mis mõjutavad immuunsüsteemi, sest võimalik on immuunsüsteemi mõjutavate toimete liitumine.

Vaktsiinid ja Ponvory

Teatage oma arstile, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või kui teil on kavas lasta ennast vaktsineerida. Ravi ajal Ponvoryga tuleb vältida elusvaktsiinide manustamist. Kui te saate elusvaktsiini, võib teil tekkida see infektsioon, mida vaktsiin pidi ära hoidma. Ponvory kasutamine tuleb peatada 1 nädal enne ja 4 nädalaks pärast elusvaktsiini manustamist. Ka teised vaktsiinid ei pruugi nii hästi toimida, kui neid manustatakse ravi ajal Ponvoryga.

Rasedus, raseduse vältimine ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

- Ärge kasutage Ponvoryt raseduse ajal. Ponvory kasutamisel raseduse ajal on risk kahjustada sündimata last.
- Ärge kasutage, kui kavatsete rasestuda või olete rasedumisvõimeline naine ja ei kasuta efektiivset rasedumisvastast vahendit.

Rasedumisvõimelised naised / raseduse vältimine naistel

Kui te olete rasedumisvõimeline naine:

- Enne kui alustate ravi Ponvoryga, teavitab arst teid riskist, et teie sündimata laps võib saada kahjustada, ning te peate rasedustestiga kontrollima, et te ei ole rase.
- Ponvory kasutamise ajal ja 1 nädala jooksul pärast ravimi võtmise lõpetamist peate kasutama efektiivset rasedumisvastast vahendit.

Rääkige oma arstiga usaldusväärsetest rasedumisvastastest meetoditest.

Kui te siiski rasestute Ponvory võtmise ajal, lõpetage Ponvory võtmine ja teatage sellest kohe oma arstile.

Kui te rasestute 1 nädala jooksul pärast Ponvory võtmise lõpetamist, pidage nõu oma arstiga.

Imetamine

Ponvory võtmise ajal ei tohi imetada. See on vajalik selleks, et vältida lapsel kõrvaltoimete tekkimist, sest Ponvory võib erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ponvory puhul ei ole oodata mõju autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele.

Ponvory sisaldab laktoosi

Ponvory sisaldab laktoosi, mis on teatud tüüpi suhkur. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ponvory sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ponvoryt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kuidas ravimit võtta

- Võtke Ponvoryt täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Ärge muutke oma annust ega lõpetage Ponvory võtmist, välja arvatud juhul kui arst on seda soovitanud.
- **Võtke iga päev ainult 1 tablett.** Et teil oleks kergem ravimi võtmist meeles pidada, peaksite seda võtma iga päev samal kellaajal.
- Võtke ravimit koos toiduga või ilma.

Ravialustuspakend (14-päevane)

- Alustage ravi Ponvoryga **ainult** ravialustuspakendit kasutades, millega suurendate oma annust järk-järgult 14 päeva jooksul. Tiitrimisfaasi eesmärgiks on vähendada mis tahes kõrvaltoimeid, mis tekivad seoses südame löögisageduse aeglustumisega ravi alustamisel.
- Kirjutage kuupäev, mil alustate ravimi võtmist, 1. päeva kõrvale Ponvory ravialustuspakendil.
- Järgige seda 14-päevast raviskeemi.

Ravialustuspakendi päev	Ööpäevane annus
1. päev	2 mg
2. päev	2 mg
3. päev	3 mg
4. päev	3 mg
5. päev	4 mg
6. päev	4 mg
7. päev	5 mg
8. päev	6 mg
9. päev	7 mg
10. päev	8 mg
11. päev	9 mg
12. päev	10 mg
13. päev	10 mg
14. päev	10 mg

Säilitusannus

- **Pärast** seda, kui olete lõpetanud tablettide võtmise ravialustuspakendist, jätkake ravi 20 mg säilitusannusega.
- Kirjutage kuupäev, mil alustate 20 mg säilitusannuse võtmist, „1. NÄDAL“ kõrvale Ponvory 20 mg blisterpakendil.

Kui te võtate Ponvoryt rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud Ponvoryt rohkem, kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti poole või haiglasse. Võtke ravimi pakend ja see pakendi infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate Ponvoryt võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

- Kui olete unustanud võtta kuni 3 Ponvory tabletti järjest sel ajal, kui võtate tablette ravialustuspakendist või säilitusannust, võite jätkata ravi, võttes **esimese** annuse, mis teil vahele jäi. Võtke 1 tablett niipea kui see meenub, seejärel võtke 1 tablett ööpäevas, et jätkata plaanipäraselt ravialustuspakendi annusega või säilitusannusega.
- Kui olete unustanud võtta 4 või rohkem Ponvory tabletti järjest sel ajal, kui võtate tablette ravialustuspakendist või säilitusannust, peate ravi taas alustama uue 14-päevase ravialustuspakendiga. Teatage kohe oma arstile, kui te unustasite võtta 4 või rohkem Ponvory annust.

Kirjutage üles kuupäev, mil alustate ravimi võtmist, et te teaksite, kas teil jäi võtmata 4 või rohkem annust järjest.

Ärge lõpetage Ponvory võtmist ilma eelnevalt arstiga rääkimata.

Ärge taas alustage Ponvory võtmist pärast seda, kui te ei ole võtnud ravimit 4 või rohkem päeva järjest, ilma arstiga nõu pidamata. Teil tuleb ravi taas alustada uue ravialustuspakendiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised või muutuda tõsiseks

Rääkige kohe oma arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda allpool loetletud kõrvaltoimetest, sest need nähud võivad viidata tõsistele kõrvaltoimetele:

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kuseteede infektsioon
- bronhiit
- gripp
- nina, kurgu või rindkere viirusinfektsioon (hingamisteede viirusinfektsioon)
- viirusinfektsioon
- *herpes zoster* viirusinfektsioon (vöötohatis)
- kopsuinfektsioon (kopsupõletik)
- pöörlemistunne (vertiigo)
- palavik (pürektsia)
- vedeliku kogunemine silmapõhja (võrkkest), mis võib põhjustada muutusi nägemises, sealhulgas nägemiskaotust (maakula turse)
- tõmbused (krambihood).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- aeglane südame löögisagedus (bradükardia).

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- nina, nina kõrvalkoobaste või kurgu infektsioon (nasofarüingiit, hingamisteede infektsioon)
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres (maksaprobleemide näht)
- teatud tüüpi vere valgeliblede, mida nimetatakse lümfotsüütideks, väike arv (lümfopenia).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- seljavalu
- suur väsimustunne (kurnatus)
- pearingluse tunne
- hingeldus (düspnoe)
- vere suur kolesteroolisisaldus (hüperkolesteroleemia)
- liigesevalu (artralgia)
- käe või jala valu
- depressioon
- unehäired (unetus)
- köha
- sügelev, vesine või kinnine nina (nohu), kurguinfektsioon või -ärritus (farüingiit, larüingiit); nina kõrvalkoobaste infektsioon (sinusiit)
- ärevuse tunne (ärevus)
- tundlikkuse, eeskätt nahatundlikkuse vähenemine (hüpoesteesia)
- teatud verevalgu sisalduse suurenemine, mis võib viidata infektsioonile või põletikule (C-reaktiivse valgu suurenenud sisaldus)

- unisuse tunne (unisuus)
- seedehäire (düspepsia)
- paistes käed, pahklud või jalad (perifeersed tursed)
- migreen
- liigesesideme venitused
- ebamugavustunne rinnus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- vere suur kaaliumisisaldus (hüperkaleemia)
- tursed liiges
- suukuivus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ponvoryt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja fooliumblistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ponvory sisaldab

- Toimeaine on ponesimood
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum

Naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat (vt „Ponvory sisaldab laktoosi“), magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, povidoon K30, veevaba kolloidne ränidioksiid ja naatriumlaaurüülsulfaat.

Tableti kate

Hüpromelloos 2910, laktoosmonohüdraat, makrogool 3350, titaandioksiid ja triatsetiin.

Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane raudoksiid (E172) ja kollane raudoksiid (E172)

Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172)

Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Must raudoksiid (E172) ja kollane raudoksiid (E172)

Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Punane raudoksiid (E172) ja kollane raudoksiid (E172)

Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172)

Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172)

Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Punane raudoksiid (E172) ja kollane raudoksiid (E172)

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollane raudoksiid (E172)

Kuidas Ponvory välja näeb ja pakendi sisu

Ponvory 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 5 mm, mille ühel küljel on „2“ ja teisel küljel on kaar.

Ponvory 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punased ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 5 mm, mille ühel küljel on „3“ ja teisel küljel on kaar.

Ponvory 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid on purpurpunased ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 5 mm, mille ühel küljel on „4“ ja teisel küljel on kaar.

Ponvory 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on rohelised ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „5“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory 6 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „6“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punased ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „7“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid on purpurpunased ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „8“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunid ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „9“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „10“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8,6 mm, mille ühel küljel on „20“ ning teisel küljel on kaar ja „A“.

Ponvory ravialustuspakend (ümbrise kujundusega)

Üks blisterpakend 14 õhukese polümeerikattega tabletiga 2-nädalase raviskeemi jaoks sisaldab: kahte 2 mg õhukese polümeerikattega tabletti

kahte 3 mg õhukese polümeerikattega tabletti
kahte 4 mg õhukese polümeerikattega tabletti
ühte 5 mg õhukese polümeerikattega tablett
ühte 6 mg õhukese polümeerikattega tablett
ühte 7 mg õhukese polümeerikattega tablett
ühte 8 mg õhukese polümeerikattega tablett
ühte 9 mg õhukese polümeerikattega tablett
kolme 10 mg õhukese polümeerikattega tabletti

Ponvory 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid (säilitusravi pakend) (ümbrise kujundusega)

Pakend, mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti 4-nädalase raviskeemi jaoks või mitmikpakend, mis sisaldab 84 (3 karpi, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti 12-nädalase raviskeemi jaoks.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil teie riigis.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.