

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ponvory 2 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 6 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Ponvory 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg ponesimodia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*  
Yksi tabletti sisältää 23 mg laktoosia.

### Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg ponesimodia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*  
Yksi tabletti sisältää 22 mg laktoosia.

### Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg ponesimodia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*  
Yksi tabletti sisältää 21 mg laktoosia.

### Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg ponesimodia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*  
Yksi tabletti sisältää 118 mg laktoosia.

### Ponvory 6 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6 mg ponesimodia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*  
Yksi tabletti sisältää 117 mg laktoosia.

#### Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7 mg ponesimodia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi tabletti sisältää 117 mg laktoosia.

#### Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 8 mg ponesimodia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi tabletti sisältää 116 mg laktoosia.

#### Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 9 mg ponesimodia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi tabletti sisältää 115 mg laktoosia.

#### Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg ponesimodia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi tabletti sisältää 114 mg laktoosia.

#### Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg ponesimodia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi tabletti sisältää 104 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

#### Ponvory 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5 mm ja jossa on ”2” toisella puolella ja kaarikuvio vastakkaisella puolella.

#### Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5 mm ja jossa on ”3” toisella puolella ja kaarikuvio vastakkaisella puolella.

#### Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Purppuranvärinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5 mm ja jossa on ”4” toisella puolella ja kaarikuvio vastakkaisella puolella.

#### Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vihreä, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”5” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

#### Ponvory 6 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”6” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

#### Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”7” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

#### Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Purppuranvärinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”8” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

#### Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ruskea, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”9” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

#### Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Oranssi, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”10” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella

#### Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”20” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Ponvory on tarkoitettu aaltomaisen MS-taudin (RMS) hoitoon aikuispotilaille, kun tauti on aktiivinen kliinisten piirteiden tai kuvantamisen perusteella.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Hoito on aloitettava multippeliskleroosin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Annostus

##### *Hoidon aloitus*

Hoito on aloitettava 14 päivän hoidonaloituspakkauksella (ks. kohta 6.5). Hoito alkaa päivänä 1 yhdellä 2 mg:n tabletilla suun kautta kerran päivässä. Annosta suurennetaan taulukossa 1 esitetyn titrausohjelman mukaisesti.

**Taulukko 1. Annostitrusohjelma**

<b>Titrauspäivä</b>	<b>Vuorokausiannos</b>
Päivät 1 ja 2	2 mg
Päivät 3 ja 4	3 mg
Päivät 5 ja 6	4 mg
Päivä 7	5 mg
Päivä 8	6 mg
Päivä 9	7 mg
Päivä 10	8 mg
Päivä 11	9 mg
Päivät 12, 13 ja 14	10 mg

Jos annostitus keskeytyy, on noudatettava ottamatta jäänyttä annosta koskevia ohjeita (ks. myös kohdasta 4.2 Hoidon jatkaminen sen keskeydyttyä annostituksen tai ylläpitohoitojakson aikana).

#### *Ylläpitoannos*

Kun annostitus on tehty (ks. myös kohta 4.2 Hoidon aloitus), suositeltu Ponvory-ylläpitoannos on yksi 20 mg:n tabletti suun kautta kerran päivässä.

#### *Hoidon jatkaminen sen keskeydyttyä annostituksen tai ylläpitohoitojakson aikana:*

- jos ottamatta on jäänyt vähemmän kuin 4 peräkkäistä annosta, jatka hoitoa ensimmäisestä ottamatta jääneestä annoksesta
- jos ottamatta on jäänyt 4 tai useampia peräkkäisiä annoksia, aloita hoito uudelleen titrusohjelman päivästä 1 (2 mg) (uusi hoidonaloituspakkaus).

Kun neljä tai useampi peräkkäinen ponesimodiannos on jäänyt ottamatta titrus- tai ylläpitojakson aikana, suositellaan samaa ensimmäisen annoksen seurantaakin kuin hoitoa aloitettaessa.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Kliinisissä ponesimoditutkimuksissa ei ollut mukana 65-vuotiaita ja vanhempia potilaita. Ponesimodin määräämisessä vähintään 65-vuotiaille potilaille pitää olla varovainen, sillä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei kliinisten farmakologisten tutkimusten perusteella tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Ponvory-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokat B ja C) (ks. kohdat 4.3, 5.2).

##### *Pediatriset potilaat*

Ponvory-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Ponesimodi pitää ottaa suun kautta kerran päivässä. Ponesimodi voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Immuunipuutostila (ks. kohta 4.4).
- Potilaalla on edeltäneiden 6 kuukauden aikana ollut sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris, aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus), sairaalahoitoa vaatinut dekompensoitumaton sydämen vajaatoiminta tai NYHA-luokan (New York Heart Association) III tai IV sydämen vajaatoimintaa.
- Potilaalla on Mobitz II -tyypin toisen asteen, kolmannen asteen eteis-kammiokatkos tai sairassinus -oireyhtymä, paitsi jos potilaalla on toimiva tahdistin (ks. kohta 4.4).
- Vaikea-asteiset aktiiviset infektiot, aktiiviset krooniset infektiot.
- Aktiiviset syöpäsairaudet.
- Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B ja C).
- Raskaus sekä nainen, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Bradyarytmia

##### *Ponesimodihoidon aloittaminen*

Kaikilta potilailta pitää rekisteröidä sydänsähkökäyrä (EKG) ennen ponesimodihoidon aloittamista, jotta selvitetään, onko potilaalla ennestään johtumishäiriöitä. Potilaan seuranta ensimmäisen annoksen ottamisen yhteydessä suositellaan, jos potilaalla on ennestään tiettyjä sairauksia (ks. jäljempänä).

Ponesimodihoidon aloittaminen voi johtaa ohimenevään sydämen sykkeen hidastumiseen ja eteis-kammiojohtumisen viiveeseen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1), joten ponesimodiannos on suurennettava ylläpitoannokseen (20 mg) titrausohjelman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Sydämen syke alkaa hidastua tyypillisesti tunnin kuluessa ensimmäisen ponesimodiannoksen jälkeen ja on hitaimmillaan 2–4 tunnin kuluessa. Sydämen syke palautuu lähtötilanteeseen tyypillisesti 4–5 tunnin kuluttua annoksen ottamisen jälkeen. Sydämen syke hidastui hoitopäivänä 1 (2 mg) keskimäärin 6 lyöntiä minuutissa. Titrattaessa annosta suuremmaksi päivän 1 jälkeen sydämen sykkeen hidastuminen oli vähäisempää eikä sykkeen hidastumista havaittu enää päivän 3 jälkeen.

Aloitettaessa ponesimodihoitoa potilaille, jotka saavat beetasalpaajahoitoa, on oltava varovainen sydämen sykettä hidastavan additiivisen vaikutuksen vuoksi; beetasalpaajahoito voi olla tarpeen keskeyttää tilapäisesti ennen ponesimodihoidon aloittamista (ks. kohta jäljempänä ja kohta 4.5).

Vakaalla beetasalpaaja-annostuksella hoitoa saavien potilaiden sydämen leposyke on tarkistettava ennen ponesimodihoidon aloittamista. Ponesimodihoito voidaan aloittaa, jos sydämen leposyke on yli 55 lyöntiä minuutissa pitkäaikaista beetasalpaajahoitoa käytettäessä. Jos sydämen leposyke on 55 lyöntiä minuutissa tai hitaampi, beetasalpaajahoito pitää keskeyttää, kunnes sydämen syke on lähtötilanteessa yli 55 lyöntiä minuutissa. Ponesimodihoito voidaan sitten aloittaa. Beetasalpaajahoito voidaan jatkaa, kun ponesimodiannos on titrattu ylläpitoannokseen (ks. kohta 4.5). Vakaita ponesimodiannoksia saaville potilaille voidaan aloittaa beetasalpaajahoito.

##### *Tiettyjä sydänsairauksia ennestään sairastavien potilaiden seuranta ensimmäisen annoksen yhteydessä*

Koska ponesimodihoidon aloittamisesta voi aiheutua sydämen sykkeen hidastumista, potilaan seuranta 4 tunnin ajan ensimmäisen annoksen jälkeen on suositeltavaa, jos potilaalla on sinusperäistä bradykardiaa (sydämen syke alle 55 lyöntiä minuutissa), ensimmäisen tai toisen asteen (Mobitz I -tyypin) eteis-kammiokatkos tai jos potilaalla on aiemmin ollut sydäninfarkti tai sydämen vajaatoimintaa yli 6 kuukautta ennen hoidon aloittamista ja potilaan tila on stabiili (ks. kohta 5.1).

Anna ensimmäinen ponesimodiannos paikassa, jossa oireinen bradykardia voidaan hoitaa asianmukaisesti. Seuraa potilasta 4 tunnin ajan ensimmäisen annoksen jälkeen bradykardian merkkien

ja oireiden havaitsemiseksi tarkistamalla syke ja verenpaine vähintään tunneittain. Rekisteröi näiden potilaiden sydänsähkökäyrä (EKG) 4 tunnin seurantajakson päättyessä.

Seuranta suositellaan jatkamaan 4 tunnin jälkeen, jos potilaalla on jokin seuraavista poikkeavuuksista (vaikkei oireita olisikaan), ja seuranta jatketaan, kunnes poikkeavuus häviää:

- sydämen syke on 4 tuntia annoksen jälkeen alle 45 lyöntiä minuutissa
- sydämen syke on 4 tuntia annoksen jälkeen hitain mitatuista arvoista, mikä viittaa siihen, ettei sydämeen kohdistuvaa farmakodynaamista maksimivaikutusta ole saavutettu
- EKG:ssä todetaan 4 tuntia annoksen jälkeen toisen tai vaikeamman asteen eteis-kammiokatkos ensimmäistä kertaa.

Jos annoksen jälkeen ilmaantuu oireista bradykardiaa, bradyarytmioita tai johtumiseen liittyviä oireita tai jos EKG:ssä todetaan 4 tuntia annoksen jälkeen toisen asteen tai vaikeampi eteis-kammiokatkos ensimmäistä kertaa tai QTc-aika on vähintään 500 ms, aloita asianmukainen hoito, aloita jatkuva EKG:n seuranta ja jatka seuranta, kunnes oireet ovat hävinneet, jos lääkehoitoa ei tarvita. Jos lääkehoitoa tarvitaan, jatka seuranta yön yli ja toista 4 tunnin seuranta toisen annoksen jälkeen.

*Kardiologia on konsultoitava hyötyjen ja riskien sekä asianmukaisimman seurantastrategian arvioimiseksi ennen ponesimodihoidon aloittamista seuraaville potilaille*

- potilaat, joilla on merkittävää QT-ajan pitenemistä (QTc yli 500 ms) tai jotka käyttävät ennestään QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita, joilla tiedetään olevan rytmihäiriöitä aiheuttavia ominaisuuksia (kääntyvien kärkien takykardian riski)
- potilaat, joilla on eteislepatusta/-värinää tai rytmihäiriöitä ja jotka käyttävät ryhmän Ia (esim. kinidiini, prokaiiniamiidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeitä (ks. kohta 4.5)
- potilaat, joilla on epästabiili iskeeminen sydänsairaus, joilla on ollut dekompensoitumaton sydämen vajaatoiminta yli 6 kuukautta ennen hoidon aloittamista, joilla on ollut sydämenpysähdys, aivoverisuonitauti (ohimenevä aivoverenkiertohäiriö [TIA-kohtaus], aivohalvaus yli 6 kuukautta ennen hoidon aloittamista) tai huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio, koska nämä potilaat saattavat sietää merkittävää bradykardiaa huonosti eikä hoitoa suositella heille
- potilaat, joilla on ollut Mobitz II -tyypin toisen asteen eteis-kammiokatkos tai vaikeampi eteis-kammiokatkos, sairas sinus -oireyhtymä tai sinoatriaalinen johtumishäiriö (ks. kohta 4.3)
- potilaat, joilla on aiemmin ollut toistuvia pyörtyymiä tai oireista bradykardiaa
- potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti sydämen sykettä hidastavia lääkkeitä (esim. beetasalpaajia, dihydropyridiineihin kuulumattomia kalsiumkanavan salpaajia diltiatseemia ja verapamiilia tai muita sydämen sykettä mahdollisesti hidastavia lääkkeitä, kuten digoksiinia) (ks. edellä ja kohta 4.5); harkitse mahdollista tarvetta vaihtaa lääkitys sellaiseen, joka ei hidasta sydämen sykettä. Näiden lääkevalmisteiden samanaikaiseen käyttöön ponesimodihoidon aloitettaessa voi liittyä vaikea-asteista bradykardiaa ja johtumishäiriöitä.

## Infektiot

### *Infektioiden riski*

Ponesimodi vähentää perifeeristen lymfosyyttien määrää annosriippuvaisesti 30–40 %:iin lähtötilanteen arvoista imusolmukkeissa tapahtuvan lymfosyyttien palautuvan sekvestraation vuoksi. Ponesimodi voi siksi lisätä infektioiden riskiä (ks. kohta 4.8). Sfingosiini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattorien käytössä on raportoitu henkeä uhkaavia ja harvoin kuolemaan johtaneita infektioita.

Ennen ponesimodihoidon aloittamista on tarkistettava äskettäin (eli edeltävien 6 kuukauden aikana tai aiemman hoidon lopettamisen jälkeen) otetun täydellisen veren kuvan ja erittelylaskennan (mukaan lukien lymfosyyttien määrä) tulokset. Täydellinen verenkuvan suositellaan tarkistamaan säännöllisin väliajoin myös hoidon aikana. Jos absoluuttiseksi lymfosyyttimääräksi varmistuu  $< 0,2 \times 10^9/l$ , ponesimodihoidon pitää keskeyttää, kunnes määrä palautuu tasolle  $> 0,8 \times 10^9/l$ , jolloin ponesimodihoidon jatkamista voidaan harkita.

Jos potilaalla on vaikea-asteinen aktiivinen infektio, ponesimodihoidon aloittamista pitää siirtää, kunnes infektio on parantunut.

Jos potilaalla on hoidon aikana infektion oireita, on ryhdyttävä tehokkasiin diagnostisiin ja hoitotoimenpiteisiin. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, ponesimodihoidon keskeyttämistä pitää harkita.

Valmisteen kehitysohjelman aikana farmakodynaamiset vaikutukset, kuten perifeeristen lymfosyyttien määrän väheneminen, normalisoituivat 1 viikon kuluessa ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen. OPTIMUM-tutkimuksessa perifeeristen lymfosyyttien määrä normalisoitui 2 viikon kuluessa ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen, joka oli ensimmäinen arvioitu aikapiste. Infektion merkkejä ja oireita on tarkkailtava vielä 1–2 viikon ajan ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen (ks. jäljempänä ja kohta 4.8).

#### *Herpesvirusinfektiot*

Ponesimodin kehitysohjelman aikana on raportoitu herpesvirusinfektioita (ks. kohta 4.8).

Jos potilas ei ole aiemmin sairastanut terveydenhoidon ammattilaisen toteamaa vesirokkoa (*Varicella zoster* -infektioita) tai jos potilas ei ole dokumentoidusti saanut täyttä vesirokkorokotussarjaa, potilaalta on testattava *Varicella zoster* -infektion vasta-aineet ennen hoidon aloittamista. Jos potilaalla ei ole vasta-aineita, ennen ponesimodihoidon aloittamista suositellaan täyttä vesirokkorokotussarjaa. Ponesimodihoidon saa aloittaa vasta 4 viikkoa rokotuksen jälkeen, jotta rokotesuoja ehtii kehittyä täysin. Ks. jäljempänä kohta Rokotukset.

#### *Kryptokokki-infektiot*

Muiden S1P-reseptorin modulaattorien käytössä on raportoitu kuolemaan johtaneita kryptokokkimeningiittejä ja disseminoituneita kryptokokki-infektioita. Ponesimodihoidon saaneilla potilailla ei ole raportoitu kryptokokkimeningiittejä valmisteen kehitysohjelman aikana. Lääkärin on tarkkailtava kryptokokkimeningiitin kliinisiä oireita ja merkkejä. Jos potilaalla on kryptokokki-infektioon sopivia oireita tai merkkejä, on ryhdyttävä viipymättä diagnostisiin tutkimuksiin ja annettava potilaalle hoitoa. Ponesimodihoidon on keskeytettävä, kunnes kryptokokki-infektio epäilyä ei ole. Jos kryptokokkimeningiitti todetaan, on aloitettava asianmukainen hoito.

#### *Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia*

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML) on aivojen opportunistinen virusinfektio, jonka aiheuttaja on JC-virus (JCV) ja jota ilmenee tyypillisesti immuunipuutteisilla potilailla. Se johtaa tavallisesti kuolemaan tai vaikea-asteiseen invaliditeettiin. Tyypilliset PML-oireet ovat moninaisia ja etenevät päivien tai viikkojen kuluessa. Oireita ovat mm. kehon toispuolinen etenevä heikkous tai raajojen kömpelyys, näköhäiriöt sekä muutokset ajattelussa, muistissa ja orientaatiossa, joista aiheutuu sekavuutta ja persoonallisuuden muuttumista.

Ponesimodihoidon valmisteen kehitysohjelmassa saaneilla potilailla ei ole raportoitu PML-tapauksia, mutta sitä on raportoitu S1P-reseptorin modulaattoreita ja muita MS-taudin hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä käyttäneillä potilailla, joilla on ollut joitakin riskitekijöitä (esim. immuunipuutteiset potilaat, immunitettia suppressoivia valmisteita sisältävä monilääkitys). Lääkärin on tarkkailtava kliinisiä oireita ja magneettikuvauslöydöksiä, jotka voivat liittyä PML:aan. Magneettikuvauslöydökset voivat olla nähtävissä ennen kliinisiä merkkejä ja oireita. Jos epäillään PML:aa, ponesimodihoidon on keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Jos PML varmistuu, ponesimodihoidon pitää lopettaa.

#### *Aiempi ja samanaikainen hoito syöpälääkkeillä tai immunitettia muuntavilla tai suppressoivilla lääkkeillä*

Jos potilas käyttää syöpälääkkeitä tai immunitettia muuntavia tai suppressoivia lääkkeitä (mukaan lukien kortikosteroideja) tai jos potilas on aiemmin käyttänyt tällaisia lääkevalmisteita, mahdolliset tahattomat additiiviset vaikutukset immuunijärjestelmään pitää ottaa huomioon ennen ponesimodihoidon aloittamista (ks. kohta 4.5).



Siirryttäessä lääkevalmisteista, joilla on pitkäaikaisia vaikutuksia immunitettiin, näiden lääkevalmisteiden puoliintumisaika ja vaikutustapa on huomioitava, jotta ponosimodihoitoa aloitettaessa vältetään tahattomat additiiviset vaikutukset immuunijärjestelmään ja samalla minimoidaan taudin reaktivaation riski.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus osoittaa, että lymfosyyttimäärä palautui normaalille tasolle > 90 %:lla terveistä tutkittavista 1 viikon kuluessa ponosimodihoidon lopettamisesta (ks. kohta 5.1). Valmisteen kehitysohjelman aikana farmakodynaamiset vaikutukset, kuten perifeeristen lymfosyyttien määrän väheneminen, normalisoituivat 1 viikon kuluessa viimeisen annoksen jälkeen.

Immunosuppressiivisten valmisteiden käytöstä voi aiheutua additiivisia vaikutuksia immuunijärjestelmään, joten varovaisuutta on noudatettava 1 viikon ajan viimeisen ponosimodiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.5).

#### *Rokotukset*

Rokotusten tehosta ja turvallisuudesta ponosimodia käyttäville potilaille ei ole kliinisiä tietoja saatavissa. Ponosimodihoidon aikana annettujen rokotusten teho voi olla tavanomaista heikompi.

Vältä eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä potilaan ponosimodihoidon aikana. Jos rokotus eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella tarvitaan, ponosimodihoidossa pitää pitää 1 viikon tauko ennen suunniteltua rokotusta ja jatkaa taukoa 4 viikkoa rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.5).

#### Makulaturvotus

Ponosimodi lisää makulaturvotuksen riskiä (ks. kohta 4.8). Silmälääkärin tekemää silmänpohjan, mukaan lukien makulan, tutkimusta suositellaan kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista ja uudelleen milloin tahansa, jos potilas raportoi ponosimodihoidon aikana muutoksia näkökyvyssä.

Kaikista ponosimodiannoksista kliinisissä tutkimuksissa saadun kokemuksen perusteella makulaturvotuksen ilmaantuvuus oli 0,7 %, ja valtaosalla potilaista oli ennestään riskitekijöitä tai muita samanaikaisia sairauksia. Makulaturvotus ilmeni useimmiten 6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta.

Jos potilaalla on makulaturvotusta, ponosimodihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin makulaturvotus häviää.

Potilailla, joilla on makulaturvotusta, ei ole arvioitu ponosimodihoidon jatkamista. Potilaat, joilla on makulaturvotukseen liittyviä näköoireita, pitää tutkia ja jos makulaturvotus varmistuu, ponosimodihoito pitää lopettaa. Päätöksen ponosimodihoidon jatkamisesta makulaturvotuksen häviämisen jälkeen pitää perustua potilaan yksilöllisiin mahdollisiin hyötyihin ja riskeihin.

#### *Makulaturvotus potilailla, joilla on aiemmin ollut uveiitti tai diabetes mellitus*

Potilailla, joilla on aiemmin ollut uveiitti tai joilla on diabetes mellitus, on S1P-reseptorin modulaattorihoidon aikana tavanomaista suurempi makulaturvotuksen riski. Sen vuoksi näiden potilaiden silmänpohja, mukaan lukien makula, pitää tutkia säännöllisesti ennen ponosimodihoidon aloittamista ja hoidon aikaisessa seurannassa.

#### Vaikutukset hengityselimistöön

Ponosimodihoitoa saaneilla potilailla havaittiin annosriippuvaista uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV<sub>1</sub>) pienenemistä ja keuhkojen diffuusiokapasiteetin (DL<sub>CO</sub>) vähenemistä lähinnä hoidon aloittamisen jälkeisen ensimmäisen kuukauden aikana (ks. kohta 4.8). Ponosimodihoitoon liittyvät hengitysoireet voivat korjautua lyhytvaikutteisella beeta<sub>2</sub>-agonistilla.

Ponesimodin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on vaikea-asteinen hengityselinsairaus, keuhkofibroosi tai keuhkohtaumatauti. Keuhkojen toiminta on tutkittava spirometrialla ponesimodihoidon aikana, jos se on kliinisesti aiheellista.

### Maksavaurio

Ponesimodihoitoa saavilla potilailla voi ilmetä transaminaasipitoisuuden kohoamista (ks. kohta 4.8). Äskettäiset (eli edeltävien 6 kuukauden) transaminaasi- ja bilirubiinipitoisuudet pitää tarkistaa ennen ponesimodihoidon aloittamista.

Jos potilaalle kehittyy hoidon aikana maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, uupumusta, ruokahaluttomuutta, ihottumaa, johon liittyy eosinofiliaa tai ikterusta ja/tai tummaa virtsaa, pitää potilasta seurata maksatoksisuuden varalta. Ponesimodihoito pitää lopettaa, jos merkittävä maksavaurio varmistuu (esimerkiksi ALAT yli 3 kertaa viitearvojen ylärajan [upper limit of normal, ULN] ja kokonaisbilirubiinipitoisuus yli 2 kertaa ULN).

Vaikkei tietoja ole sen varmistamiseksi, onko ennestään maksasairautta sairastavilla potilailla muita suurempi kohonneiden maksan toimintakoearvojen riski ponesimodihoidon aikana, ponesimodin käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin ollut merkittävä maksasairaus (ks. kohta 4.2).

### Verenpaineen nousu

Ponesimodihoitoa saaneilla potilailla havaittiin lievää, palautuvaa verenpaineen nousua (keskimääräinen muutos alle 3 mmHg) (ks. kohta 4.8). Verenpainetta pitää seurata säännöllisesti ponesimodihoidon aikana ja hoitaa sitä asianmukaisesti.

### Ihokasvaimet

Koska ihosyöpien mahdollinen riski on olemassa (ks. kohta 4.8), ponesimodihoitoa saavia potilaita on varoitettava altistumasta suojautumatta auringonvalolle. Näille potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti UVB-säteilyyn perustuvaa valohoitoa eikä PUVA-hoitoa.

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ponesimodi voi eläinkokeiden perusteella vahingoittaa sikiötä. Ponesimodi on sikiölle aiheutuvan riskin vuoksi vasta-aiheista raskauden aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Ennen kuin hoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on saatava negatiivinen raskaustestitulokset (ks. kohta 4.6). Ponesimodin poistuminen elimistöstä kestää noin 1 viikon, joten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä raskauden alkamisen estämiseksi ponesimodihoidon aikana ja 1 viikon ajan ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen.

### Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

S1P-reseptorin modulaattoria käyttäneillä potilailla on raportoitu harvinaisina tapauksina posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES). Ponesimodihoitoa valmisteen kehitysohjelmassa saaneilla potilailla ei ole raportoitu tällaisia tapahtumia. Jos ponesimodihoitoa saavalle potilaalle kuitenkin kehittyy odottamattomia neurologisia tai psykiatrisia oireita/merkkejä (esim. kognitiivisia puutoksia, käyttäytymisen muutoksia, kortikaalisia näköhäiriöitä tai muita neurologisia kortikaalisia oireita/merkkejä), kallonsisäisen paineen nousuun viittaavia oireita/merkkejä tai nopeutunutta neurologista heikkenemistä, pitää lääkärin tehdä viipymättä fyysiset ja neurologiset tutkimukset ja harkittava magneettikuvausta. Posteriorisen reversiibelin enkefalopatiaoireyhtymän oireet ovat usein palautuvia, mutta saattavat kehittyä iskeemiseksi aivohalvaukseksi tai aivoverenvuodoksi. Diagnoosin ja hoidon viivästyminen voi johtaa pysyviin neurologisiin jälkiseurauksiin. Jos posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää epäillään, ponesimodihoito pitää lopettaa.

## Taudin aktiivisuuden uusiutuminen ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen

S1P-reseptorin modulaattorin käytön lopettamisen jälkeen on raportoitu harvoin taudin vaikea-asteista pahenemista, mukaan lukien taudin rebound-ilmiötä. Taudin vaikea-asteisen pahenemisen mahdollisuus ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen pitää ottaa huomioon. Potilaita on tarkkailtava ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen taudin vaikea-asteisen pahenemisen tai suuren aktiivisuuden uusiutumisen varalta, ja tarvittaessa on aloitettava asianmukainen hoito (ks. edellä).

### Apuaineet

#### *Laktoosi*

Ponvory-tabletit sisältävät laktoosia (ks. kohta 2). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Syöpälääkkeet, immunitettia muuntavat tai suppressoivat lääkkeet

Ponesimodia ei ole tutkittu yhdistelmänä syöpälääkkeiden eikä immunitettia muuntavien tai suppressoivien lääkkeiden kanssa. Samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen, koska tällaisen hoidon aikana ja sen jälkeisten viikkojen aikana on immunitettiin kohdistuvien additiivisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.4).

### Rytmihäiriölääkevalmisteet, QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet, sydämen sykettä mahdollisesti hidastavat lääkevalmisteet

Ponesimodia ei ole tutkittu QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.4).

### Beetasalpaajat

Ponesimodin ja propranololin samanaikaisesta käytöstä aiheutuvia negatiivisia kronotrooppisia vaikutuksia tutkittiin niitä koskevassa farmakodynaamisessa turvallisuustutkimuksessa. Ponesimodin lisääminen propranololihoitoon vaikutti vakaassa tilassa additiivisesti sydämen sykkeeseen kohdistuvaan vaikutukseen.

Lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia koskeneessa tutkimuksessa propranololia (80 mg) kerran päivässä vakaassa tilassa käyttäneille tutkittaville annettiin ponesimodia titrausohjelman mukaisina suurenevina annoksina (ks. kohta 4.2). Pelkkään ponesimodihoitoon verrattaessa propranololiin yhdistetty ensimmäinen ponesimodiannos (2 mg) hidasti tunneittain mitattua keskimääräistä sydämen sykettä 12,4 lyöntiä minuutissa (90 %:n luottamusväli: -15,6 – -9,1) ja titrauksen jälkeinen ensimmäinen ponesimodiannos (20 mg) hidasti tunneittain mitattua keskimääräistä sydämen sykettä 7,4 lyöntiä minuutissa (90 %:n luottamusväli: -10,9 – -3,9). Ponesimodin tai propranololin farmakokinetiikassa ei havaittu merkittäviä muutoksia.

### Rokotteet

Ponesimodihoidon aikana ja 1 viikon aikana sen lopettamisen jälkeen annettujen rokotteiden teho voi olla heikompi (ks. kohta 4.4).

Eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöön voi liittyä infektioriski, joten niitä pitää välttää ponesimodihoidon aikana ja 1 viikon ajan ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ponesimodiin

Lääkevalmisteet, jotka ovat keskeisten CYP- tai UGT-entsyymien estäjiä, eivät todennäköisesti vaikuta ponesimodin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Ponesimodin samanaikainen anto ponesimodin useiden metaboliareittien voimakkaiden indusoijien kanssa (ks. kohta 5.2) voi pienentää systeemistä ponesimodialtistusta. On epäselvää, onko tällainen pieneneminen kliinisesti oleellista.

Ponesimodi ei ole P-gp-, BCRP-, OATP1B1- tai OATP1B3-kuljettajien substraatti. Lääkevalmisteet, jotka ovat näiden kuljettajien estäjiä, eivät todennäköisesti vaikuta ponesimodin farmakokinetiikkaan.

### Ponesimodin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Ponesimodilla ja sen metaboliiteilla ei todennäköisesti ole kliinisesti oleellisia yhteisvaikutuksia CYP- tai UGT-entsyymien tai näiden kuljettajien kanssa (ks. kohta 5.2).

### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Ponesimodin samanaikaisessa käytössä suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa (jotka sisältävät 1 mg:n noretisteronia ja 35 mikrog etinyyliestradiolia) ponesimodilla ei todettu kliinisesti oleellisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Ponesimodin samanaikainen käyttö ei näin ollen oletettavasti heikennä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Muita progestiineja sisältävillä suun kautta otettavilla ehkäisyvalmisteilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia, mutta ponesimodilla ei oleteta olevan niihin vaikutusta.

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy naisilla

Ponvory on vasta-aiheista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.3). Ennen Ponvory-hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaustestin tuloksen on oltava negatiivinen, ja naiselle pitää kertoa sikiölle aiheutuvasta mahdollisesta vakavasta riskistä sekä tehokkaan ehkäisyn käytön tarpeesta ponesimodihoidon aikana. Ponesimodin poistuminen elimistöstä hoidon lopettamisen jälkeen kestää noin 1 viikon, joten sikiölle aiheutuva mahdollinen riski voi olla silloin edelleen olemassa, ja naisen on käytettävä tänä aikana tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.4).

Terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslistassa mainitaan myös erityisiä toimenpiteitä. Nämä toimenpiteet on oltava käytössä ennen ponesimodin määräämistä naispotilaille ja hoidon aikana.

Kun ponesimodihoito lopetetaan raskautta suunniteltaessa, sairauden aktiivisuuden mahdollinen uusiutuminen pitää ottaa huomioon (ks. kohta 4.4).

### Raskaus

Ponvory on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Ei ole olemassa tietoja ponesimodin käytöstä raskauden aikana, mutta eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Jos nainen tulee raskaaksi ponesimodihoidon aikana, hoito on lopetettava heti. Lääkäriin on kerrottava hoitoon liittyvästä sikiötä vahingoittavien vaikutusten riskistä (ks. kohta 5.3), ja potilaalle on tehtävä seurantatutkimuksia.

Toista S1P-reseptorin modulaattoria käyttäneistä potilaista saadun kliinisen kokemuksen perusteella vakavien synnynnäisten epämuodostumien riski on suurentunut tällaisten lääkkeiden käytössä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ponesimodi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imettävillä rotilla tehty tutkimus osoitti, että ponesimodi erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Ponvory-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Ponesimodin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Prekliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät viittaa siihen, että ponesimodiin liittyisi tavanomaista suurempi hedelmällisyyden heikkenemisen riski (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ponvory-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat nasofaryngiitti (19,7 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (17,9 %) ja ylähengitysteiden infektio (11 %).

### Haittavaikutustaulukko

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja kontrolloimattomissa jatkotutkimuksissa raportoidut ponesimodin haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan siten, että yleisimmät reaktiot mainitaan ensin. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 2. Haittavaikutustaulukko**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>
<b>Infektiot</b>	nasofaryngiitti, ylähengitysteiden infektio	virtsatieinfektio, keuhkoputkitulehdus, influenssa, nuha, hengitystieinfektio, virusperäinen hengitystieinfektio, faryngiitti, sinuiitti, virusinfektio, vyöruusu, laryngiitti, keuhkokuume	
<b>Veri ja imukudos</b>		lymfopenia, pienentynyt lymfosyyttien määrä	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		masennus, unettomuus, ahdistuneisuus	
<b>Hermosto</b>		heitehuimaus, hypestesia, uneliaisuus, migreeni	
<b>Silmät</b>		makulaturvotus	

<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		kierto huimaus	
<b>Sydän</b>			bradykardia
<b>Verisuonisto</b>		hypertensio	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		hengenhädistys, yskä	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		dyspepsia	suun kuivuminen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		selkäkipu, nivelkipu, raajakipu, nivelsiteen venähdys	nivelen turpoaminen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		uupumus, kuume, raajaturvotus, epämukavat tunteet rintakehässä	
<b>Tutkimukset</b>	suurentunut alaniini-amino-transferaasipitoisuus	suurentunut aspartaatti-amino-transferaasipitoisuus, hyperkolesterolemia, suurentunut maksa-entsyymipitoisuus, suurentunut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus, suurentunut transaminaasipitoisuus, suurentunut veren kolesterolipitoisuus	hyperkalemia

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Bradyarytmia*

Bradykardiaa ilmeni vaiheen 3 OPTIMUM-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) hoitoa aloitettaessa (sinusperäinen bradykardia/sydämen syke EKG:ssä alle 50 lyöntiä minuutissa päivänä 1) 5,8 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista verrattuna 1,6 %:iin 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista. Potilailla, joilla bradykardiaa ilmeni, se oli yleensä oireetonta. Bradykardia hävisi kaikilla potilailla ilman hoitoa eikä se vaatinut ponesimodihoidon lopettamista. Kolmella ponesimodihoitoa saaneella potilaalla oli päivänä 1 annoksen jälkeen sydämen syke  $\leq 40$ /min (ilman oireita); kaikkien kolmen potilaan sydämen syke oli lähtötilanteessa  $< 55$ /min.

Ponesimodihoidon aloittamiseen on liittynyt ohimenevää eteis-kammiojohtumisen viivettä, jonka ajallinen kulku on ollut samankaltainen kuin annostituksen aikana havaitussa sydämen sykkeen hidastumisessa. Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkoksenä (pidetty PR-aika EKG:ssä) ilmennyt eteis-kammiojohtumisen viivettä esiintyi OPTIMUM-tutkimuksessa 3,4 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista ja 1,2 %:lla 14 mg teriflunomidia saaneista potilaista. OPTIMUM-tutkimuksessa ei havaittu Mobitz I -tyypin (Wenckebach) toisen asteen eteis-kammiokatkoksia. Johtumisen poikkeavuudet olivat tyypillisesti ohimeneviä, oireettomia ja hävisivät 24 tunnin kuluessa; ne hävisivät ilman hoitoa eivätkä vaatineet ponesimodihoidon lopettamista.

#### *Infektiot*

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus vaiheen 3 OPTIMUM-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) oli toisiaan vastaava ponesimodihoitoa saaneilla (54,2 %) ja 14 mg teriflunomidia saaneilla potilailla (52,1 %). Nasofaryngiitti ja virusinfektiot olivat yleisempiä ponesimodihoitoa saaneilla potilailla. Vakavia tai vaikeaa-asteisia infektoita ilmaantui 1,6 %:lle ponesimodihoitoa saaneista potilaista verrattuna 0,9 %:iin 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista.

Herpesinfektioiden ilmaantuvuus OPTIMUM-tutkimuksessa ei eronnut ponesimodihoitoa ja 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneiden potilaiden välillä (4,8 %).

#### *Veren lymfositivämäärän väheneminen*

Lymfositivämäärän vähenemistä alle tason  $0,2 \times 10^9/l$  esiintyi OPTIMUM-tutkimuksessa 3,2 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista. Arvot palautuivat yleensä yli tason  $0,2 \times 10^9/l$ , kun ponesimodihoitoa jatkettiin.

#### *Makulaturvotus*

Makulaturvotusta raportoitiin OPTIMUM-tutkimuksessa 1,1 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista.

#### *Kohonneet maksaentsyymiarvot*

ALAT-arvon suurenemista havaittiin OPTIMUM-tutkimuksessa 17,3 %:lla kolminkertaiseksi ja 4,6 %:lla viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden (upper limit of normal, ULN) ponesimodihoitoa saaneista potilaista verrattuna 8,3 %:iin (kolminkertainen) ja 2,5 %:iin (viisinkertainen) 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista. ALAT-arvo suureni kahdeksankertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden 0,7 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista verrattuna 2,1 %:iin 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista. Valtaosa arvojen kohoamisista todettiin 6 tai 12 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. ALAT-arvot palautuivat normaaleiksi ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen. ALAT-arvon suureneminen tasolle  $\geq 3 \times \text{ULN}$  palautui useimmiten ponesimodihoitoa jatkettaessa ja muissa tapauksissa se palautui hoidon lopettamisen jälkeen. Ponesimodihoito lopetettiin kliinisissä tutkimuksissa, jos arvo kohosi yli kolminkertaiseksi ja potilaalla oli maksan toimintahäiriöön liittyviä oireita.

#### *Kouristuskohtaukset*

Kouristuskohtauksia raportoitiin OPTIMUM-tutkimuksessa 1,4 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista verrattuna 0,2 %:iin 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista. Ei tiedetä, liittyivätkö nämä tapahtumat MS-tautiin, ponesimodiin vai näihin molempiin.

#### *Vaikutukset hengityselimistöön*

Ponesimodihoitoa saaneilla potilailla havaittiin annosriippuvaista uloshengityksen sekuntikapasiteetin ( $\text{FEV}_1$ ) pienenemistä (ks. kohta 4.4). Yli 20 %:n pieneneminen viitearvoon nähden uloshengityksen sekuntikapasiteetissa ( $\text{FEV}_1$ ) lähtötilanteeseen nähden todettiin suuremmalla osalla ponesimodihoitoa saaneista potilaista (19,4 %) kuin 14 mg teriflunomidia saaneista potilaista (10,6 %) OPTIMUM-tutkimuksessa. Uloshengityksen ennustettu sekuntikapasiteetti ( $\text{FEV}_1$ ) pieneni kahden vuoden hoidon jälkeen ponesimodihoitoa saaneilla potilailla 8,3 % lähtötilanteesta ja 14 mg teriflunomidia saaneilla potilailla 4,4 %. Muutokset uloshengityksen sekuntikapasiteetissa ( $\text{FEV}_1$ ) ja keuhkojen diffuusiokapasiteetissa ( $\text{DL}_{\text{CO}}$ ) näyttävät palautuvan osittain hoidon lopettamisen jälkeen. OPTIMUM-tutkimuksessa 7 potilasta lopetti ponesimodihoidon keuhkoihin liittyvien haittatapahtumien vuoksi (hengenahdistus). Ponesimodia on tutkittu MS-potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea astma tai keuhkohtaumatauti. Muutokset uloshengityksen sekuntikapasiteetissa ( $\text{FEV}_1$ ) olivat tässä potilaiden osajoukossa samankaltaisia kuin niiden potilaiden osajoukossa, joilla ei ollut lähtötilanteessa keuhkosairautta.

#### *Verenpaineen nousu*

OPTIMUM-tutkimuksessa ponesimodihoitoa saaneiden potilaiden systolinen verenpaine nousi keskimäärin 2,9 mmHg ja diastolinen verenpaine nousi 2,8 mmHg verrattuna 14 mg teriflunomidia saaneilla potilailla havaittuun verenpaineen nousuun 2,8 mmHg (systolinen verenpaine) ja 3,1 mmHg (diastolinen verenpaine). Verenpaineen nousu ponesimodin käytössä havaittiin vasta noin 1 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja verenpaine pysyi koholla hoitoa jatkettaessa. Verenpaine-*arvot* ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen osoittavat niiden olevan palautuvia. Hypertensiota raportoitiin haittavaikutuksena 10,1 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista ja 9,0 %:lla 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista.

### *Ihokasvaimet*

OPTIMUM-tutkimuksessa ponesimodihoitoa saaneilla potilailla raportoitiin yksi pahanlaatuinen melanoomatapaus ja kaksi tyvisolusyöpätapausta (0,4 %) verrattuna yhteen tyvisolusyöpätapaukseen (0,2 %) 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneilla potilailla. Toisen S1P-reseptorin modulaattorin käyttöön on raportoitu liittyvän suurentunut pahanlaatuisten ihomuutosten riski.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet ja löydökset

Jos potilas on saanut ponesimodiyliannostuksen etenkin hoitoa aloitettaessa tai jatkettaessa hoidon keskeytymisen jälkeen, on tärkeää tarkkailla bradykardian sekä eteis-kammiokatkosten merkkejä ja oireita, mikä voi tarkoittaa tarkkailua yön yli. Sydämen syke ja verenpaine on mitattava säännöllisesti, ja EKG pitää rekisteröidä (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

### Hoito

Ponesimodille ei ole spesifiä vasta-ainetta. Dialyysi tai plasmanvaihto eivät poista ponesimodia merkittävästi elimistöstä. Ponesimodin aiheuttama sydämen sykkeen hidastuminen voidaan kumota atropiinilla.

Yliannostuksen yhteydessä ponesimodihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava yleistä tukihoitoa, kunnes kliininen toksisuus on vähentynyt tai hävinnyt. On suositeltavaa ottaa yhteyttä Myrkytystietokeskukseen, joka antaa viimeisimmät suositukset yliannostuksen hoidosta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA50.

### Vaikutusmekanismi

Ponesimodi on sfingosini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattori. Ponesimodi sitoutuu suurella affiniteetilla lymfosyyteissä sijaitseviin S1P-reseptoreihin.

Ponesimodi estää lymfosyyttien kykyä siirtyä pois imusolmukkeista ja vähentää siten lymfosyyttien määrää ääreisverenkierrossa. Ponesimodin vaikutusmekanismiin multipeliskleroosissa saattaa liittyä lymfosyyttien vähentynyt siirtyminen keskushermostoon.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### *Immuunijärjestelmä*

Ponesimodi sai aikaan lymfosyyttimäärän annosriippuvaisen vähenemisen ääreisverenkierrossa kerta-annoksesta 5 mg lähtien terveillä vapaaehtoisilla. Suurin vähenemä havaittiin 6 tuntia annoksen jälkeen. Sen aiheutti lymfosyyttien palautuva sekvestraatio imukudoksessa. Seitsemän 20 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen absoluuttinen keskimääräinen lymfosyyttimäärä väheni pienimmillään 26 %:iin lähtötilanteesta (650 solua/mikrol), ja tämä havaittiin 6 tuntia valmisteen annon jälkeen. Vaikutus kohdistuu ääreisverenkierron B-soluihin [CD19+] ja T-soluihin [CD3+], auttaja-T-soluihin



[CD3+CD4+] ja sytotoksiiniin T-solujen alalajeihin [CD3+CD8+], mutta ei NK-soluihin. Auttaja-T-solut olivat herkempiä ponesimodin vaikutuksille kuin sytotoksiset T-solut.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus osoittaa, että lymfosyyttimäärä palautui normaaliksi > 90 %:lla terveistä tutkittavista 1 viikon kuluessa ponesimodihoidon lopettamisesta. Valmisteen kehitysohjelman aikana havaittiin ääreisverenkierron lymfosyyttimäärän palautuvan normaaliksi 1 viikon kuluessa ponesimodihoidon lopettamisesta.

OPTIMUM-tutkimuksessa lymfosyyttimäärä palautui normaaliksi 94 %:lla potilaista, ja 99 %:lla potilaista se oli palautunut yli tason  $0,8 \times 10^9$  solua/l ensimmäisellä sovitulla seurantakäynnillä (päivä 15) ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen.

#### *Sydämen syke ja rytmi*

Ponesimodi aiheuttaa hoidon alussa ohimenevää annosriippuvaista sydämen sykkeen hidastumista ja eteis-kammiojohtumisen viivettä (ks. kohta 4.4). Sydämen sykkeen hidastuminen tasaantui 40 mg:n ja sitä suuremmilla annoksilla. Bradyarytmiatapahtumia (eteis-kammiokatkoksia) havaittiin yleisemmin ponesimodihoidossa kuin lumehoidossa. Tämä vaikutus alkaa ensimmäisen tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta ja on suurimmillaan 2–4 tuntia annoksen jälkeen. Sydämen syke palautuu tavallisesti annosta edeltävälle tasolle 4–5 tunnin kuluessa päivän 1 annoksen jälkeen ja vaikutus vähenee annoksia toistettaessa, mikä viittaa toleranssiin.

Kun ponesimodiannosta titrataan vähitellen suuremmaksi, sydämen syke hidastuu vähemmän eikä Mobitz II -tyypin toisen asteen tai vaikeampia eteis-kammiokatkoksia havaittu.

Ponesimodin indusoima sydämen sykkeen hidastuminen voidaan kumota atropiinilla.

#### *Vaikutus QT-/QTc-aikaan ja sydämen elektrofysiologiaan*

Hoitoannoksia suuremmilla 40 mg:n ja 100 mg:n (2- ja 5-kertaiset annokset suositeltuun ylläpitoannokseen nähden) annoksilla ponesimodin vakaassa tilassa tehdyssä kattavassa QT-tutkimuksessa ponesimodihoidosta aiheutui lievää yksilöllisesti korjattua QT-ajan (QTcI) pitenemistä, ja kaksisuuntaisen 90 %:n luottamusvälin yläraja oli 11,3 ms (40 mg) ja 14,0 ms (100 mg). Ponesimodihoitoon liittyvien poikkeavien QTcI-havaintojen lisääntyneestä ilmaantuvuudesta ei ollut yhdenmukaisia signaaleja absoluuttisina arvoina eikä muutoksina lähtötilanteesta. 20 mg:n hoitoannoksella ei pitoisuus-vastesuhteen perusteella oletettavasti esiinny kliinisesti oleellisia vaikutuksia QTc-aikaan (ks. kohta 4.4).

#### *Keuhkojen toiminta*

Absoluuttinen uloshengityksen sekuntikapasiteetti pieneni annosriippuvasti; ponesimodihoitoa saaneilla potilailla pieneneminen oli huomattavampaa kuin lumelääkettä saaneilla tutkittavilla (ks. kohta 4.8).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Ponesimodin tehoa arvioitiin vaiheen 3 OPTIMUM-monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksessa, joka oli asetelmaltaan satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu, aktiivikontrolloitu paremmuustutkimus, hoidettiin aaltomaista MS-tautia (RMS) sairastavia potilaita 108 viikon ajan. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli MS-taudin aaltomainen taudinkulku sairauden ilmaantumisesta lähtien (aaltomaisesti etenevä MS-tauti [RRMS] tai toissijaisesti etenevä MS-tauti [SPMS], joihin liittyy pahenemisvaiheita) ja joiden EDSS (Expanded Disability Status Scale) -pisteet olivat 0–5,5 ja joilla oli edeltävän vuoden aikana ollut vähintään yksi pahenemisvaihe tai edeltävien kahden vuoden aikana kaksi pahenemisvaihetta tai edeltävien 6 kuukauden aikana tai lähtötilanteessa vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva (Gd+) leesio aivojen magneettikuvauksessa.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko kerran päivässä annoksen ponesimodia tai 14 mg teriflunomidia aloittaen 14 päivän annostitrausjaksolla (ks. kohta 4.2). Neurologisia tutkimuksia tehtiin 12 viikon välein sekä epäiltäessä pahenemisvaihetta. Aivojen magneettikuvaus tehtiin lähtötilanteessa sekä viikoilla 60 ja 108.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli pahenemisvaiheiden vuosittainen esiintyvyys lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen saakka. Ennalta määritelty hierarkkinen varmistustestaussekvenssi käsitti ensisijaisen päätetapahtuman ja toissijaiset päätetapahtumat: yhdistettyjen yksittäisten aktiivisten leesioiden kumulatiivinen lukumäärä (combined unique active lesions, CUAL, joiksi on määritelty uudet Gd+ T1 -leesiöt sekä uudet ja laajenevat T2-leesiöt [laskematta leesioita kahteen kertaan]) lähtötilanteesta viikkoon 108, aika 12 viikon vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen (confirmed disability accumulation, CDA) lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen ja aika 24 viikon vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen. 12 viikon vahvistetuksi toimintakyvyn heikkenemiseksi määriteltiin vähintään 1,5 EDSS-pisteen lisäys, jos tutkittavan EDSS-pisteet olivat lähtötilanteessa 0, tai vähintään 1,0 EDSS-pisteen lisäys, jos tutkittavan EDSS-pisteet olivat lähtötilanteessa 1,0–5,0 pistettä, tai vähintään 0,5 EDSS-pisteen lisäys, jos tutkittavan EDSS-pisteet olivat lähtötilanteessa  $\geq 5,5$  pistettä, mikä varmistettiin 12 viikon jälkeen.

OPTIMUM-tutkimuksessa 1133 potilasta satunnaistettiin saamaan joko ponesimodia (N = 567) tai 14 mg teriflunomidia (N = 566). 86,4 % ponesimodihoitoa saaneista potilaista ja 87,5 % 14 mg teriflunomidia saaneista potilaista oli mukana tutkimussuunnitelman mukaisesti tutkimuksen loppuun saakka. Potilaiden demografiset tiedot ja sairauden ominaisuudet olivat lähtötilanteessa hyvin samankaltaisia hoitoryhmien kesken. Lähtötilanteessa potilaiden keski-ikä oli 37 vuotta (keskihajonta 8,74), 97 % oli valkoihoisia ja 65 % oli naisia. Sairauden keskimääräinen kesto oli 7,6 vuotta, pahenemisvaiheiden keskimääräinen määrä edeltäneenä vuonna oli 1,3 ja keskimääräiset EDSS-pisteet olivat 2,6. Potilaista 57 % ei ollut aiemmin saanut taudinkulkuun vaikuttavia lääkkeitä (disease-modifying treatments, DMT) MS-taudin hoitoon. Lähtötilanteessa 40 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista oli aivojen magneettikuvauksessa yksi tai useampi Gd+ T1 -lesio (keskiarvo 1,9).

Tulokset esitetään taulukossa 3. Analyysi potilasjoukoista, joissa sairauden aktiivisuus oli lähtötilanteessa erilainen, mukaan lukien aktiivinen ja erittäin aktiivinen sairaus, osoitti ponesimodin tehon ensisijaisiin ja toissijaisiin päätetapahtumiin olleen yhdenmukainen koko potilasjoukon kanssa.

**Taulukko 3. OPTIMUM-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset**

	<b>20 mg ponesimodia</b>	<b>14 mg teriflunomidia</b>
Kliininen päätetapahtuma	N = 567	N = 566
Ensisijainen päätetapahtuma		
Pahenemisvaiheiden keskimääräinen vuosittainen määrä <sup>a</sup>	0,202	0,290
Suhteellinen vähenemä	30,5 % (p = 0,0003)* (95 %:n luottamusrajat: 15,2 %; 43,0 %)	
Potilaita, joilla vähintään yksi varmistettu pahenemisvaihe	29,3 %	39,4 %
Toissijaiset päätetapahtumat		
Vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen <sup>b</sup>	N = 567	N = 566
Potilaita <sup>b</sup> , joilla 12 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen	10,8 %	13,2 %
Suhteellinen riskin vähenemä <sup>c</sup>	17 % (p = 0,2939) (95 %:n luottamusrajat: -18 %; 42 %)	
Potilaita <sup>b</sup> , joilla 24 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen	8,7 %	10,5 %
Suhteellinen riskin vähenemä <sup>c</sup>	16 % (p = 0,3720) (95 %:n luottamusrajat: -24 %; 43 %)	

Magneettikuvauksen päätapahtumat		
Yhdistettyjen yksittäisten aktiivisten leesioiden (CUAL) kumulatiivinen lukumäärä	N = 539	N = 536
Yhdistettyjen yksittäisten aktiivisten leesioiden keskimääräinen lukumäärä vuodessa <sup>d</sup>	1,41	3,16
Suhteellinen vähenemä	56 % (p < 0,0001)* (95 %:n luottamusrajat: 45,8 %, 63,6 %)	

Kaikki analyysit perustuvat koko analyysitietueeseen, jossa on mukana kaikki satunnaistetut potilaat. N viittaa kuhunkin päätapahtuman analyysiin mukaan otettujen potilaiden lukumäärään hoitoryhmittäin.

- <sup>a</sup> Määritelty vuodessa varmistetuiksi pahenemisvaiheiksi tutkimuksen loppuun saakka (negatiivinen binomiregressiomalli, jossa kovariaatteina ovat ositusmuuttujat [EDSS-pisteet ≤ 3,5 pistettä tai EDSS-pisteet > 3,5 pistettä; MS-taudin taudinkulkuun vaikuttava lääkitys (DMT) satunnaistamista edeltäneiden 2 vuoden aikana [kyllä/ei]] sekä pahenemisvaiheiden lukumäärä tutkimukseen mukaan tuloa edeltäneenä vuonna [≤1, ≥2]).
- <sup>b</sup> Perustuu ensimmäiseen 12 viikon / 24 viikon vahvistetun toimintakyvyn heikkenemiseen liittyvään tapahtumaan kuluneeseen aikaan tutkimuksen päättymiseen saakka (Kaplan–Meierin estimaatit viikolla 108).
- <sup>c</sup> Määritelty 12 viikon / 24 viikon vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen kuluneeksi ajaksi lähtötilanteesta tutkimukseen loppuun (ositettu Coxin suhteellisen riskin malli, p-arvo perustuu oositettuun log rank -testiin). Kumpikin kahdesta ennalta suunnitellusta epäsuorasta vertailumenetelmästä osoitti ponesimodin yhdenmukaisen kliinisesti merkittävän vaikutuksen lumelääkkeeseen verrattuna 12 viikon vahvistetun toimintakyvyn heikkenemiseen kuluneessa ajassa. MAIC-menetelmä (Matching-Adjusted Indirect Comparison) osoitti, että ponesimodi vähensi 12 viikon vahvistetun toimintakyvyn heikkenemisen kumuloitumista 40 % lumelääkkeeseen verrattuna (riskisuhde [HR]: 0,60 (95 %:n luottamusväli: 0,34; 1,05)), ja MBMA-analyysi (Model-Based Meta-Analysis) osoitti, että ponesimodi vähensi 12 viikon vahvistetun toimintakyvyn heikkenemisen riskiä 39 % lumelääkkeeseen verrattuna (riskisuhde [HR]: 0,61 (95 %:n luottamusrajat: [0,47; 0,80]).
- <sup>d</sup> Määritelty uusiksi Gd+ T1 -leesioiksi sekä uusiksi tai laajeneviksi T2-leesioiksi [laskematta leesioita kahteen kertaan] vuodessa lähtötilanteesta viikkoon 108 (negatiivinen binomiregressiomalli, kovariaatteina ositustekijät sekä Gd+ T1 -leesiot [on/ei ole] lähtötilanteessa)
- \* Tilastollisesti merkitsevä ennalta määritellyn monivertailustrategian mukaan

## Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Ponvory-valmisteen käytöstä multippliskleroosin hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Ponesimodin farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä tutkittavilla ja multippliskleroosia sairastavilla tutkittavilla.

Ponesimodin farmakokineettisessä profiilissa oli vähäisiä tai kohtalaisia eroja tutkittavien välillä, noin 6–33 %, ja pientä tutkittavan sisäistä vaihtelua, noin 12–20 %.

### Imeytyminen

Aika ponesimodin maksimipitoisuuden saavuttamiseen plasmassa on 2–4 tuntia annoksen jälkeen. 10 mg:n annoksen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on 83,8 %.

### *Ruoan vaikutus*

Ruoalla ei ole kliinisesti oleellista vaikutusta ponesimodin farmakokinetiikkaan, joten ponesimodi voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

### Jakautuminen

Terveille tutkittaville laskimoon annettuna ponesimodin vakaan tilan jakautumistilavuus on 160 l.

Ponesimodi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %) ja jakautuu pääasiassa (78,5 %) plasman kokoverifraktioon. Eläinkokeet osoittavat, että ponesimodi läpäisee veri-aivoesteen.

## Biotransformaatio

Ponesimodi metaboloituu ihmisellä laajasti ennen erittymistä, mutta plasmassa pääasiallinen kiertävä komponentti on muuttumaton ponesimodi. Ihmisen plasmassa on tunnistettu myös kaksi inaktiivista kiertävää metaboliittia, M12 ja M13. M13 vastaa noin 20 %:a ja M12 vastaa 6 %:a lääkkeeseen liittyvästä kokonaisaltistuksesta. Kumpikin metaboliitti on inaktiivinen S1P-reseptoreissa ponesimodin hoitoannoksilla saavutettavilla pitoisuuksilla.

Ihmisen maksapreparaateilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että ponesimodi metaboloituu useiden erillisten entsyymijärjestelmien kautta, mukaan lukien useat CYP450-entsyymit (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A ja CYP4F12), UGT-entsyymit (pääasiassa UGT1A1 ja UGT2B7) sekä muut kuin oksidatiiviset CYP450-entsyymit, eikä minkään yksittäisen entsyymin osuus ole suuri.

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että kerran päivässä otettavalla 20 mg:n ponesimodiannoksella ja sen metaboliitilla M13 ei ole kliinisesti oleellisia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia CYP- tai UGT-entsyymien eikä kuljettajaproteiinien kanssa.

## Eliminaatio

Laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen ponesimodin kokonaispuhdistuma on 3,8 l/tunti. Suun kautta annettuna eliminaation puoliintumisaika on noin 33 tuntia.

Suun kautta annetun <sup>14</sup>C-ponesimodikerta-annoksen jälkeen 57–80 % annoksesta havaittiin ulosteessa (16 % muuttumatonta ponesimodia) ja 10–18 % virtsassa (ei muuttumatonta ponesimodia).

## Lineaarisuus

Suun kautta otetun ponesimodin  $C_{max}$  ja AUC suurenivat tutkitulla annosvälillä (1–75 mg) suunnilleen suhteessa annokseen. Vakaan tilan pitoisuudet ovat noin 2,0–2,6 kertaa suuremmat kuin yksittäisellä annoksella, ja ne saavutetaan 4 päivän kuluttua ponesimodin ylläpitoannoksen ottamisen jälkeen.

## Erityiset potilasryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma [CrCl] Cockcroft-Gaultin menetelmällä määritettynä keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa 30–59 ml/min ja vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa < 30 ml/min) sairastavilla aikuisilla tutkittavilla ponesimodin  $C_{max}$ - ja AUC-arvoissa ei ollut merkittäviä muutoksia verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CrCl > 90 ml/min). Dialyysin vaikutusta ponesimodin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska ponesimodi sitoutuu voimakkaasti (yli 99 %) plasman proteiineihin, dialyysi ei oletettavasti muuta ponesimodin kokonaispitoisuutta tai sitoutumattoman ponesimodin pitoisuutta, joten tämän perusteella annosta ei oletettavasti ole tarpeen muuttaa.

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A, B ja C, N = 8 kussakin luokassa) sairastavilla aikuisilla tutkittavilla, jotka eivät sairastaneet MS-tautia, ponesimodin AUC<sub>0-∞</sub>-arvo suureni 1,3-kertaiseksi (lievä), 2,0-kertaiseksi (keskivaikea) ja 3,1-kertaiseksi (vaikea) verrattuna terveisiin tutkittaviin. Laajemmassa tutkittavien ryhmässä (N = 1 245), jossa oli mukana myös 55 MS-tautia ja lievää maksan vajaatoimintaa sairastavaa tutkittavaa (luokiteltu National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group -kriteerien perusteella), ponesimodin AUC<sub>0-∞</sub>-arvon arvioitiin populaatiofarmakokineettisen arvion perusteella suurenevan 1,1-kertaiseksi verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali.

Ponesimodi on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, sillä haittavaikutusten riski saattaa olla heillä tavanomaista suurempi.

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Ikä*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset osoittivat, että ikä (vaihteluväli: 17–65 vuotta) ei vaikuta merkittävästi ponesimodin farmakokinetiikkaan. Ponesimodia ei ole tutkittu iäkkäiden potilasryhmässä (> 65-vuotiaat).

#### *Sukupuoli*

Sukupuolella ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta ponesimodin farmakokinetiikkaan.

#### *Etninen tausta*

Japanilaisten ja eurooppalaista alkuperää olevien tai mustaihoisten ja valkoihoisten tutkittavien välillä ei havaittu kliinisesti oleellisia farmakokineettisiä eroja.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Hiirillä, rotilla ja koirilla havaittiin keuhkoissa ohimenevää adaptiivista keuhkojen histiosytoosia ja keuhkojen painon lisääntymistä, kun ponesimodia oli annettu 4 viikkoa. Näitä ei kuitenkaan havaittu tai ne eivät olleet enää yhtä selkeitä 13–52 viikkoa jatkuneen annon jälkeen. Rotilla ja koirilla tehdyissä 4 viikon toksisuustutkimuksissa tunnistettiin keuhkolöydösten suhteen haittavaikutuksettomat tasot (NOAEL) ja ne liittyivät  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-24}$ -arvoihin, jotka olivat samankaltaiset tai pienemmät kuin ihmisen systeemiseen altistus ihmiselle suositellun annoksen 20 mg/vrk ottamisen jälkeen.

Koiralla havaittiin sydämen eteisen leesioita, jotka johtuivat hemodynaamisista muutoksista. Koiran tiedetään olevan erityisen herkkä sydämen hemodynaamisille muutoksille, joten siihen liittyvä toksisuus voi olla lajispesifistä eikä ennakoi riskiä ihmisille. Ihmisen systeemiseen altistukseen suositellusta annoksesta 20 mg/vrk verrattaessa haittavaikutukseton taso koiralla oli 4,3- ( $AUC_{0-24}$ ) ja 6,2-kertainen ( $C_{max}$ ) verrattuna ihmisen systeemiseen altistukseen  $AUC_{0-24}$ - ja  $C_{max}$ -arvojen perusteella.

#### Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Ponesimodilla ei todettu genotoksisuutta *in vitro* ja *in vivo*.

Suun kautta otettavaa ponesimodia koskeneet enintään 2 vuotta kestäneet karsinogeenisuustutkimukset tehtiin hiirillä ja rotilla. Rotilla ei havaittu kasvaimia suurimmallakaan tutkitulla annoksella, joka vastaa 18,7-kertaista ponesimodialtistusta ( $AUC$ ) plasmassa verrattuna ihmiselle suositellusta 20 mg:n annoksesta aiheutuvaan altistukseen. Hiirillä ponesimodi lisäsi hemangiosarkooman ja hemangiooman yhdistettyä kokonaisilmaantuvuutta kaikilla hoidetuilla uroksilla ja suurilla annoksilla saaneilla naarailla. Naarailla pienin tutkittu annos on karsinogeenisuuden suhteen vaikutukseton annos (NOEL), ja  $AUC_{0-24}$  on 2,4-kertainen verrattuna ihmisen systeemiseen altistukseen 20 mg:n suositellulla annoksella.

#### Hedelmällisyys ja lisääntymistoksisuus

Ponesimodi ei vaikuttanut rotilla urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen altistuksilla plasmassa ( $AUC$ ), jotka olivat noin 18-kertaisia (uroksilla) ja 31-kertaisia (naarailla) verrattuna ihmiselle suositellusta annoksesta 20 mg/vrk aiheutuvaan altistukseen.

Suun kautta tiineille rotille organogeneesijakson aikana annettulla ponesimodilla oli vakavia vaikutuksia alkion ja sikiön eloonjääntiin, kasvuun ja morfologiseen kehitykseen. Myös teratogeenisiä vaikutuksia, joihin liittyi vakavia luuston ja viskeraalisia poikkeamia, havaittiin. Kun ponesimodia annettiin suun kautta tiineille kaniineille organogeneesijakson aikana, havaittiin vähäistä alkiokuolemaa kiinnittymisen jälkeen ja löydöksiä sikiöissä (viskeraalisia ja luustossa). Rotilla ja kaniineilla haittavaikutukseton altistus plasmassa (kummallakin lajilla 1 mg/kg/vrk) on pienempi kuin ihmiselle suositellusta annoksesta 20 mg/vrk aiheutuva altistus.

Kun ponesimodia annettiin suun kautta naarasrotille koko tiineyden ja imetyksen ajan, poikasten eloonjäänti ja painonkehitys heikkenivät ja sukupuolisen kypsyminen havaittiin viivästyneen jälkeläisillä tutkitulla suurimmalla annoksella. F1-naaraiden hedelmällisyys heikkeni. Haittavaikutuksettoman tason 10 mg/kg/vrk AUC<sub>0-24</sub>-arvo on 1,2–1,5-kertainen verrattuna ihmiselle suositellusta annoksesta 20 mg/vrk aiheutuvaan altistukseen. F1-poikasten plasmassa oli ponesimodia, mikä osoittaa altistumisen imettävän emon maidon välityksellä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni K30  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Natriumlauryylisulfaatti

#### Tabletin päällyste

Hypromelloosi 2910  
Laktoosimonohydraatti  
Makrogoli 3350  
Titaanidioksidi  
Triasetiini

#### *Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

#### *Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Punainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)

#### *Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Musta rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

#### *Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

#### *Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Punainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)

#### *Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Punainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

*Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit*  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

*Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit*  
Keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

4 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alu/alu-läpipainopakkaus, jossa kuivausainetta. Läpipainopakkaus koostuu laminoidusta kylmämuovavasta alumiinikalvosta, johon on integroitu kuivausaine, ja laminoidusta alumiinisestä läpipainopäällyskalvosta.

### Hoidonaloituspakkaus

Yksi 14 kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkaus 2 viikon hoito-ohjelmaa varten sisältää:  
kaksi 2 mg:n kalvopäällysteistä tablettia  
kaksi 3 mg:n kalvopäällysteistä tablettia  
kaksi 4 mg:n kalvopäällysteistä tablettia  
yhden 5 mg:n kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 6 mg:n kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 7 mg:n kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 8 mg:n kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 9 mg:n kalvopäällysteisen tabletin  
kolme 10 mg:n kalvopäällysteistä tablettia

### Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit (ylläpitohoitopakkaus)

28 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus tai 84 (3 x 28) kalvopäällysteisen tabletin kerrannaispakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1550/001

EU/1/21/1550/002

EU/1/21/1550/003

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. toukokuuta 2021

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on ennen Ponvory-valmisteen lanseeraamista sovittava kussakin jäsenvaltiossa kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja muut ohjelmaa koskevat seikat.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kussakin jäsenvaltiossa, jossa Ponvory-valmiste on markkinoilla, että kaikki terveydenhoidon ammattilaiset, jotka aikovat määrätä Ponvory-valmistetta, saavat terveydenhoidon ammattilaisille tarkoitetun tietopaketin, joka sisältää seuraavat:

- tiedon, mistä Ponvory-valmisteen viimeisin valmisteyhteenvedo on saatavissa
- terveydenhoidon ammattilaisen tarkistuslista
- potilaan / potilasta hoitavan henkilön opas
- raskautta koskeva potilaan muistutuskortti.

## Terveydenhoidon ammattilaisen tarkistuslista

Terveydenhoidon ammattilaisen tarkistuslistan pitää sisältää seuraavat keskeiset viestit:

- annoksen suurentaminen hoitoa aloitettaessa:
  - aloita hoito päivänä 1 yhdellä 2 mg:n tabletilla suun kautta kerran päivässä; sen jälkeen jatka noudattamalla seuraavassa taulukossa esitettävää 14 päivän titrausohjelmaa:

Titrauspäivä	Vuorokausiannos
Päivät 1 ja 2	2 mg
Päivät 3 ja 4	3 mg
Päivät 5 ja 6	4 mg
Päivä 7	5 mg
Päivä 8	6 mg
Päivä 9	7 mg
Päivä 10	8 mg
Päivä 11	9 mg
päivät 12, 13 ja 14	10 mg

Kun annostitraus on tehty, suositeltu Ponvory-ylläpitoannos on yksi 20 mg:n tabletti suun kautta kerran päivässä.

- Ponvory-hoidon jatkaminen sen keskeydyttyä annostitrauksen tai ylläpitohoitajakson aikana:
  - jos ottamatta on jäänyt vähemmän kuin neljä peräkkäistä annosta, jatka hoitoa ensimmäisestä ottamatta jääneestä annoksesta
  - jos ottamatta on jäänyt neljä tai useampia peräkkäisiä annoksia, jatka hoitoa titrausohjelman päivästä 1 (2 mg) (uusi hoidonaloituspakkaus).

Kun neljä tai useampi peräkkäinen Ponvory-annos on jäänyt ottamatta titraus- tai ylläpitojakson aikana, suositellaan samaa ensimmäisen annoksen seuranta kuin hoitoa aloitettaessa.

- Pakolliset vaatimukset ennen hoidon aloittamista:

### Ennen ensimmäistä Ponvory-annosta

- Rekisteröi sydänsähkökäyrä (EKG) ensimmäisen annoksen jälkeisen seurannan tarpeen selvittämiseksi. Potilaan seuranta ensimmäisen annoksen ottamisen yhteydessä suositellaan, jos potilaalla on ennestään tiettyjä sairauksia (ks. jäljempänä).
- Tarkista hoidon aloittamista edeltävien 6 kuukauden aikana tai aiemman hoidon lopettamisen jälkeen saadut täydellisen veren kuvan ja erittelylaskennan (mukaan lukien lymfosyyttien määrä) tulokset.
- Tee maksan toimintakokeet (transaminaasit, bilirubiini) hoidon aloittamista edeltävien 6 kuukauden aikana.
- Tutki silmänpohja, mukaan lukien makula, ennen hoidon aloittamista. Jos potilaalla on makulaturvotusta, Ponvory-hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin makulaturvotus häviää.
- Naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaustestituloksen on oltava negatiivinen ennen hoidon aloittamista.
- Tee *varicella zoster* -viruksen vasta-ainetestit, jos potilas ei ole sairastanut vesirokkoa terveydenhoidon ammattilaisen varmistamana tai ei ole saanut koko vesirokkorokotussarjaa dokumentoidusti. Jos testitulokset ovat negatiiviset, vesirokkorokotus suositellaan antamaan viimeistään 4 viikkoa ennen Ponvory-hoidon aloittamista, jotta rokotus tehoaa täysin.
- Jos potilaalla on vaikea-asteinen aktiivinen infektio, Ponvory-hoidon aloittamista pitää siirtää, kunnes infektio on parantunut.
- Tarkista parhaillaan käytössä olevat ja aiemmat lääkitykset. Jos potilas käyttää syöpälääkkeitä tai immunosuppressiivisia tai immunitettia muuntavia lääkkeitä tai jos potilas on aiemmin käyttänyt tällaisia lääkevalmisteita, arvioi ennen hoidon aloittamista immuunijärjestelmään kohdistuvien tahattomien additiivisten vaikutusten mahdollisuus.

- Selvitä, käyttäkö potilas sydämen sykettä mahdollisesti hidastavia tai eteis-kammiojohtumisen viivettä aiheuttavia lääkevalmisteita.

### Seuranta ensimmäisen annoksen jälkeen

- Suositellaan potilaille, joilla on sinusperäistä bradykardiaa (sydämen syke < 55 lyöntiä minuutissa, ensimmäisen tai toisen asteen (Mobitz I -tyyppi) eteis-kammiokatkos tai joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti tai ollut yli 6 kuukautta ennen hoidon aloittamista sydämen vajaatoimintaa ja tila on stabiili.
  - Tarkkaile potilaalla bradykardian merkkejä ja oireita 4 tunnin ajan ensimmäisen annoksen jälkeen mittaamalla sydämen syke ja verenpaine vähintään tunneittain.
  - Rekisteröi näiden potilaiden sydänsähkökäyrä (EKG) 4 tunnin seurantajakson päättyessä.
  - Jatka seurantaa löydösten häviämiseen saakka, jos
    - sydämen syke on 4 tuntia annoksen jälkeen < 45 lyöntiä minuutissa
    - sydämen syke on 4 tuntia annoksen jälkeen hitain mitatuista arvoista tai
    - EKG:ssä todetaan 4 tuntia annoksen jälkeen toisen asteen tai vaikeamman eteis-kammiokatkos ensimmäistä kertaa.
  - Jos lääkehoito on tarpeen, jatka seurantaa yön yli ja toista 4 tunnin seuranta toisen annoksen jälkeen.
- Kardiologia on konsultoitava hyötyjen ja riskien sekä asianmukaisimman seurantastrategian arvioimiseksi ennen kuin Ponvory-hoito aloitetaan seuraaville potilaille:
    - potilaat, joilla on merkittävää QT-ajan pitenemistä ( $QTc > 500$  ms) tai jotka käyttävät ennestään QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita, joilla tiedetään olevan rytmihäiriöitä aiheuttavia ominaisuuksia (kääntyvien kärkien takykardian riski)
    - potilaat, joilla on eteislepatusta/-värinä tai rytmihäiriöitä ja jotka käyttävät ryhmän Ia (esim. kinidiini, prokaiiniamidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeitä
    - potilaat, joilla on epästabiili iskeeminen sydänsairaus, dekompensoitumaton sydämen vajaatoiminta yli 6 kuukautta ennen hoidon aloittamista, joilla on ollut sydämenpysähdys, aivoverisuonitauti (ohimenevä aivoverenkiertohäiriö [TIA-kohtaus], aivohalvaus yli 6 kuukautta ennen hoidon aloittamista) tai huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio, koska nämä potilaat saattavat sietää merkittävää bradykardiaa huonosti eikä hoitoa suositella heille
    - potilaat, joilla on ollut Mobitz II -tyypin toisen asteen tai vaikeampi eteis-kammiokatkos, sairas sinus -oireyhtymä tai sinoatriaalinen johtumishäiriö
    - potilaat, joilla on aiemmin ollut toistuvia pyörtymisiä tai oireista bradykardiaa
    - potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti sydämen sykettä hidastavia lääkkeitä (esim. beetasalpaajia, dihydropyridiineihin kuulumattomia kalsiumkanavan salpaajia [diltiatseemia ja verapamiilia] tai muita sydämen sykettä mahdollisesti hidastavia lääkkeitä, kuten digoksiinia), harkitse tarvetta vaihtaa lääkitys sellaiseen, joka ei hidasta sydämen sykettä. Näiden lääkevalmisteiden samanaikaiseen käyttöön Ponvory-hoitoa aloitettaessa voi liittyä vaikea-asteista bradykardiaa ja johtumiskatkos.
  - Ponvory-hoito on vasta-aiheista seuraaville potilaille:
    - jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
    - joilla on immuunipuutostila
    - joilla on edeltäneiden 6 kuukauden aikana ollut sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris, aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus), sairaalahoitoa vaatinut dekompensoitumaton sydämen vajaatoiminta tai NYHA-luokan (New York Heart Association) III/IV sydämen vajaatoiminta
    - joilla on Mobitz II -tyypin toisen asteen eteis-kammiokatkos, kolmannen asteen eteis-kammiokatkos tai sairas sinus -oireyhtymä, paitsi jos potilaalla on toimiva tahdistin
    - joilla on vaikea-asteinen aktiivinen infektio tai aktiivinen krooninen infektio
    - joilla on aktiivinen syöpäsairaus
    - joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B ja C)

- joka on raskaana oleva nainen tai nainen, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä.
- Ponvory vähentää ääreisverenkierron lymfosyyttimäärää. Ennen hoidon aloittamista kaikilta potilailta pitää tarkistaa hoidon aloittamista edeltävien 6 kuukauden aikana tai aiemman hoidon lopettamisen jälkeen saadut täydellisen verenkuvan ja erittelylaskennan (mukaan lukien lymfosyyttien määrä) tulokset. Myös täydellinen verenkuvatarkistustulokset suositellaan tarkistamaan säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Jos absoluuttiseksi lymfosyyttimääräksi varmistuu  $< 0,2 \times 10^9/l$ , Ponvory-hoito pitää keskeyttää, kunnes määrä palautuu tasolle  $> 0,8 \times 10^9/l$ , jolloin Ponvory-hoidon jatkamista voidaan harkita.
- Ponvory-valmisteella on immunosuppressiivinen vaikutus, joka altistaa potilaat infektioille, mukaan lukien mahdollisesti kuolemaan johtaville opportunistisille infektioille, ja joka saattaa lisätä syöpien, etenkin ihosyövän, kehittymisen riskiä. Potilaita pitää seurata tarkoin, etenkin jos potilaalla on muita samanaikaisia sairauksia tai tunnettuja riskitekijöitä, kuten aiempi immunosuppressiivinen hoito. Jos potilaalla on lisääntynyt infektioiden tai syöpien riski, hoidon lopettamista pitää harkita tapauskohtaisesti.
  - Jos potilaalla on vaikea-asteinen aktiivinen infektio, Ponvory-hoidon aloittamista pitää siirtää, kunnes infektio on parantunut. Hoidon keskeyttämistä vakavan infektion ajaksi pitää harkita. Syöpälääkkeiden tai immuniteettia muuntavien tai immunosuppressiivisten lääkkeiden samanaikaisessa käytössä, myös jos potilas on käyttänyt tällaisia lääkkeitä aiemmin, pitää olla varovainen immuunijärjestelmään kohdistuvien additiivisten vaikutusten riskin vuoksi. Samasta syystä samanaikaisen pitkäkestoisen kortikosteroidihoidon käyttöä on harkittava tarkoin, ja siirryttäessä lääkevalmisteista, joilla on pitkäaikaisia vaikutuksia immuniteettiin, näiden lääkevalmisteiden puoliintumisaika ja vaikutustapa on huomioitava.
  - Pahanlaatuisen ihomuutoksen riskin vuoksi ihoa suositellaan tarkkailemaan. Potilasta on varoitettava altistumasta suojaamatta auringonvalolle tai UV-valolle. Potilaille ei saa antaa samanaikaisesti valohoitoa UVB-säteilyllä (B-ultraviolettivalolla) eikä PUVA-hoitoa (ultraviolettihoido, jonka yhteydessä käytetään psoralenia). Potilaille, joilla on ennestään ihosairaus tai uusia tai muuttuneita ihomuutoksia, on annettava lähete ihotautilääkärille asianmukaisen seurannan selvittämiseksi.
- Potilasta on neuvottava ilmoittamaan Ponvory-hoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen Ponvory-annoksen jälkeen infektioiden merkeistä ja oireista heti lääkkeen määränneelle lääkärille. Myös lääkärin pitää tarkkailla infektion merkkejä ja oireita.
  - Jos kryptokokkimeningiittiä epäillään, Ponvory-hoito on keskeytettävä, kunnes kryptokokkimeningiitti on suljettu pois. Jos kryptokokkimeningiitti todetaan, on aloitettava asianmukainen hoito.

Muilla sfingosini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattoreilla hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu kuolemaan johtanutta kryptokokkimeningiittiä ja disseminoituneita kryptokokki-infektioita.

- Lääkärin pitää tarkkailla progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML) viittaavia kliinisiä merkkejä ja oireita tai magneettikuvauslöydöksiä. PML on John Cunningham -polyoomaviruksen aiheuttama aivojen opportunistinen virusinfektio. Jos PML:a epäillään, Ponvory-hoito on keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Jos PML varmistuu, Ponvory-hoito pitää lopettaa.

PML:a on raportoitu muilla sfingosini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattoreilla ja muilla MS-taudin hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä hoitoa saaneilla potilailla.

- Eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöön voi liittyä infektoriski, joten niitä pitää välttää Ponvory-hoidon aikana ja vielä 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Jos rokotus eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävällä

rokotteella tarvitaan, Ponvory-hoidossa pitää pitää 1 viikon tauko ennen suunniteltua rrokotusta ja jatkaa taukoa 4 viikkoa rrokotuksen jälkeen.

- Kaikilta potilailta suositellaan tutkimaan silmänpohja, makula mukaan lukien:
  - ennen Ponvory-hoidon aloittamista
  - milloin tahansa potilaan ilmoittaessa näkökyvyn muutoksista Ponvory-hoidon aikana. Jos potilaalla on makulaturvotusta, ponesimodihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin makulaturvotus häviää. Potilaat, joilla on makulaturvotuksen näköoireita, pitää tutkia ja jos makulaturvotus varmistuu, Ponvory-hoito pitää lopettaa. Makulaturvotuksen hävittyä Ponvory-hoidon mahdolliset hyödyt ja riskit on arvioitava ennen hoidon jatkamista.
  - jos potilaalla on aiemmin ollut uveiitti tai diabetes mellitus, silmänpohja ja makula pitää tutkia säännöllisesti ennen Ponvory-hoidon aloittamista ja hoidonaikaisessa seurannassa.
- Ponvory on vasta-aiheista raskauden aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä.
  - Naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaustestin tuloksen on oltava negatiivinen ennen hoidon aloittamista; raskaustesti on tehtävä hoidon aikana uudelleen sopivin väliajoin.
  - Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää ennen Ponvory-hoidon aloittamista ja hoidon aikana kertoa sikiölle aiheutuvasta vakavasta riskistä Ponvory-hoidon aikana; kertomisen avuksi on raskautta koskeva potilaan muistutuskortti.
  - Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Ponvory-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
  - Ponvory-hoito on lopetettava viimeistään 1 viikkoa ennen hedelmöitymisen yrittämistä.
  - Sairauden aktiivisuus voi uusiutua, kun Ponvory-hoito lopetetaan raskauden tai sen yrittämisen vuoksi.
  - Jos nainen tulee raskaaksi Ponvory-hoidon aikana, hoito on lopetettava heti. Lääkärin on kerrottava Ponvory-hoitoon liittyvästä sikiötä vahingoittavien vaikutusten riskistä, ja potilaalle on tehtävä jatkotutkimuksia.
  - Ponvory-hoitoa ei pidä käyttää imetyksen aikana.
  - Lääkäreitä kannustetaan ilmoittamaan raskaana olevat potilaat raskauden tulosten tehostettua seurantaa koskevaan Ponvory-valmisteen POEM (Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring) -ohjelmaan tai raskaana oleva nainen voi ilmoittautua siihen itse.
- Ponvory-hoitoa käyttävien potilaiden transaminaasi- ja bilirubiinipitoisuudet voivat kohota. Ennen hoitoa pitää tarkistaa edeltävien 6 kuukauden kuluessa saadut maksan toimintakokeiden tulokset. Jos potilaalle kehittyy Ponvory-hoidon aikana maksan toimintahäiriöihin viittaavia oireita, potilasta pitää seurata maksatoksisuuden varalta, ja hoito pitää lopettaa, jos merkittävä maksavaurio varmistuu (esim. alaniiniaminotransferaasipitoisuus [ALAT] on yli 3 x viitearvojen ylärajan [ULN] ja kokonaisbilirubiinipitoisuus on yli 2 x ULN).
- Ponvory voi heikentää keuhkojen toimintaa. Keuhkojen toiminta pitää tutkia Ponvory-hoidon aikana spirometrialla, jos se on kliinisesti aiheellista.
- Verenpainetta pitää seurata säännöllisesti Ponvory-hoidon aikana.
- Ponvory-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu kouristuskohtauksia. Lääkärin pitää tarkkailla kouristuskohtauksia etenkin potilailla, joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia tai joiden suvussa on ollut epilepsiaa.
- SIP-reseptorin modulaattoria käyttäneillä potilailla on raportoitu harvinaisina tapauksina posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES). Jos Ponvory-hoitoa saavalle potilaalle kehittyy odottamattomia neurologisia tai psykiatrisia merkkejä tai oireita, kohonneeseen kallonsisäiseen paineeseen viittaavia merkkejä tai oireita tai neurologisen tilan nopeutunutta heikkenemistä, kattavat fyysiset ja neurologiset tutkimukset on sovittava viipymättä ja magneettikuvausta pitää harkita. Posteriorisen reversiibelin enkefalopatiaoireyhtymän oireet ovat usein palautuvia, mutta saattavat kehittyä iskeemiseksi

aivohalvaukseksi tai aivoverenvuodoksi. Diagnoosin ja hoidon viivästyminen voi johtaa pysyviin neurologisiin jälkiseurauksiin. Jos posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää epäillään, Ponvory-hoito pitää lopettaa.

## Potilaan / potilasta hoitavan henkilön opas

Potilaan / potilasta hoitavan henkilön oppaan pitää sisältää seuraavat keskeiset viestit:

- mitä Ponvory on ja miten se toimii
  - mikä multipeliskleroosi on
  - potilaan pitää lukea pakkausseloste huolellisesti ennen hoidon aloittamista ja säilytettävä se siltä varalta, että siihen tarvitsee palata hoidon aikana
  - potilaan EKG pitää rekisteröidä ennen ensimmäistä Ponvory-annosta sen selvittämiseksi, tarvitaanko ensimmäisen annoksen jälkeen seurantaa; EKG pitää rekisteröidä myös ennen hoidon jatkamista, jos neljä tai useampi peräkkäinen annos on jäänyt ottamatta
  - Ponvory-hoitoa aloitettaessa potilaan pitää käyttää hoidonaloituspakkausta ja noudattaa 14 päivän titrausohjelmaa
  - potilaan pitää raportoida heti lääkkeen määrääjälle hitaaseen sydämen sykkeeseen viittaavat merkit ja oireet (esim. heitehuimaus, kiertoahuimaus, pahoinvointi ja sydämentykytykset) ensimmäisen Ponvory-annoksen jälkeen
  - potilaan pitää ottaa yhteyttä lääkkeen määränneeseen lääkäriin, jos hoito keskeytyy (eli neljä tai useampi annos jää ottamatta); potilas ei saa jatkaa Ponvory-hoitoa kysymättä neuvoa lääkkeen määränneeltä lääkäriltä, sillä hoitoa voi olla tarpeen jatkaa uudella hoidonaloituspakkauksella
  - potilaalta pitää olla ennen ensimmäisen Ponvory-annoksen saamista äskettäin verinäytteenä tehty (eli kuuden edeltävän kuukauden aikana tai aiemman hoidon lopettamisen jälkeen) verisolujen määräitys
  - jos potilas ei ole sairastanut vesirokkoa tai ei ole aiemmin saanut vesirokkorokotusta, potilas on testattava ja rokotus suositellaan antamaan tarvittaessa viimeistään 4 viikkoa ennen Ponvory-hoidon aloittamista
  - potilaan pitää heti raportoida lääkkeen määränneelle lääkärille Ponvory-hoidon aikana ja 1 viikon aikana viimeisen Ponvory-annoksen jälkeen ilmenneet infektion merkit ja oireet
  - potilaan näkö pitää tutkia ennen hoidon aloittamista; potilaan pitää heti raportoida lääkkeen määränneelle lääkärille Ponvory-hoidon aikana ja 1 viikon aikana hoidon päättymisen jälkeen ilmenneet näkökyvyn heikentymisen merkit ja oireet
  - Ponvory-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana eivätkä sitä saa käyttää naiset, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä. Naisen, joka voi tulla raskaaksi
    - pitää olla saanut ennen hoidon aloittamista ja saada säännöllisesti sen jälkeen lääkkeen määränneeltä lääkäriltä tietoa Ponvory-hoitoon liittyvästä sikiötä vahingoittavien vaikutusten riskistä
    - raskaustestin pitää olla negatiivinen ennen Ponvory-hoidon aloittamista
    - pitää käyttää tehokasta ehkäisyä Ponvory-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan Ponvory-hoidon loppumisen jälkeen; potilaita kehoitetaan kysymään lääkäriltä neuvoa luotettavista ehkäisy menetelmistä
    - pitää olla saanut lääkkeen määränneeltä lääkäriltä tiedon siitä, että sairauden aktiivisuus voi uusiutua, kun Ponvory-hoito lopetetaan raskauden tai sen yrittämisen vuoksi
    - pitää kertoa heti lääkkeen määränneelle lääkärille, jos raskaus alkaa (tahattomasti tai tarkoituksellisesti) Ponvory-hoidon aikana tai 1 viikon aikana Ponvory-hoidon loppumisen jälkeen
    - pitää lopettaa Ponvory-hoito heti, jos hän tulee raskaaksi hoidon aikana
    - ei pidä käyttää Ponvory-valmistetta imetyksen aikana.
- Tarkista raskautta koskevasta potilaan muistutuskortista muut ehkäisyyn, raskauteen ja imetykseen liittyvät tiedot ja ohjeet.
- maksan toimintakokeet on otettava ennen hoidon aloittamista; potilaan pitää raportoida heti lääkkeen määränneelle lääkärille maksan toimintahäiriöihin viittaavat merkit ja oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, väsymys, ruokahaluttomuus, ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, tumma virtsa)

- potilaan pitää raportoida heti lääkkeen määränneelle lääkärille uusien tai pahenevien hengitysongelmien merkit ja oireet (esim. hengenahdistus)
- verenpainetta pitää seurata säännöllisesti Ponvory-hoidon aikana
- Ponvory-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ihosyöpiä. Potilaiden pitää rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle esimerkiksi käyttämällä suojaavaa vaatekappausta sekä käyttämällä säännöllisesti auringonsuojavoidetta, jossa on korkea suojakerroin. Potilaan pitää kertoa heti lääkkeen määränneelle lääkärille, jos ihoon kehittyy kyhmyjä (esim. kiiltäviä, helmimäisiä kyhmyjä), läiskiä tai avoimia haavoja, jotka eivät parane viikkojen kuluessa. Ihosyövän oireita voivat olla ihokudoksen poikkeava kasvu tai muutokset (esim. epätavalliset luomet), joiden väri, muoto tai koko muuttuu ajan kuluessa
- potilaan pitää kertoa lääkkeen määrävälle lääkärille potilaalla itsellään tai potilaan suvussa aiemmin todetusta epilepsiasta
- potilaan pitää raportoida heti lääkkeen määränneelle lääkärille posterioriseen reversiibeliin enkefalopatiaoireyhtymään viittaavat merkit ja oireet (eli äkillinen voimakas päänsärky, äkillinen sekavuus, äkillinen näkökyvyn katoaminen tai muut näkökyvyn muutokset, kouristuskohtaukset).

### **Raskautta koskeva potilaan muistutuskortti**

Raskautta koskeva potilaan muistutuskortti on tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja sen pitää sisältää seuraavat keskeiset viestit:

- Ponvory on vasta-aiheista raskauden aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä.
- Lääkkeen määrävän lääkärin pitää kertoa ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen Ponvory-valmisteen sikiötä vahingoittavista vaikutuksista ja tarvittavista toimenpiteistä tämän riskin minimoimiseksi.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Ponvory-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaita kehoitetaan kysymään lääkäriltä neuvoa luotettavista ehkäisymenetelmistä.
- Lääkkeen määrävän lääkärin on teetettävä raskaustesti ja varmistettava sen negatiivinen tulos ennen Ponvory-hoidon aloittamista. Raskaustestejä on tehtävä uudelleen sopivin väliajoin hoidon aikana.
- Jos nainen tulee raskaaksi, epäilee olevansa raskaana tai yrittää tulla raskaaksi, Ponvory-hoito on lopetettava heti ja lääkäriltä on kysyttävä sikiötä vahingoittavien vaikutusten riskistä. Seurantatutkimuksia pitää tehdä. Potilaiden pitää ilmoittaa heti lääkkeen määränneelle lääkärille Ponvory-hoidon aikana tai Ponvory-hoidon päättymisen jälkeisen 1 viikon aikana alkaneesta (tarkoituksellisesta tai tahattomasta) raskaudesta.
- Ponvory-hoito on lopetettava viimeistään 1 viikko ennen hedelmöitymisen yrittämistä.
- Sairausten aktiivisuus voi uusiutua, kun Ponvory-hoito lopetetaan raskauden tai sen yrittämisen vuoksi.
- Ponvory-valmisteelle raskauden aikana altistunutta naista kannustetaan ilmoittautumaan Ponvory-valmisteen POEM (Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring) -ohjelmaan, jossa seurataan raskauden lopputulosta.
- Ponvory-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.



**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### HOIDONALOITUSPAKKAUKSEN KARTONKIKOTELO

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ponvory 2 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 6 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 2 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg ponesimodia

Yksi 3 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg ponesimodia

Yksi 4 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg ponesimodia

Yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg ponesimodia

Yksi 6 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6 mg ponesimodia

Yksi 7 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7 mg ponesimodia

Yksi 8 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 8 mg ponesimodia

Yksi 9 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 9 mg ponesimodia tai

Yksi 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg ponesimodia

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

Hoidonaloituspakkaus

14 kalvopäällysteistä tablettia

Yksi 14 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus 2 viikon hoito-ohjelmaa varten sisältää:  
kaksi 2 mg:n Ponvory-kalvopäällysteistä tablettia  
kaksi 3 mg:n Ponvory-kalvopäällysteistä tablettia

kaksi 4 mg:n Ponvory-kalvopäällysteistä tablettia  
yhden 5 mg:n Ponvory-kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 6 mg:n Ponvory-kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 7 mg:n Ponvory-kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 8 mg:n Ponvory-kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 9 mg:n Ponvory-kalvopäällysteisen tabletin  
kolme 10 mg:n Ponvory-kalvopäällysteistä tablettia

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

#### **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

#### **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

#### **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

#### **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1550/001

#### **13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### HOIDONALOITUSPAKKAUKSEN ULOMPI TASKUPAKKAUS

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ponvory 2 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 6 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

Hoidonaloituspakkaus

Yksi 14 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus 2 viikon hoito-ohjelmaa varten sisältää:  
kaksi 2 mg:n Ponvory-kalvopäällysteistä tablettia  
kaksi 3 mg:n Ponvory-kalvopäällysteistä tablettia  
kaksi 4 mg:n Ponvory-kalvopäällysteistä tablettia  
yhden 5 mg:n Ponvory-kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 6 mg:n Ponvory-kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 7 mg:n Ponvory-kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 8 mg:n Ponvory-kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 9 mg:n Ponvory-kalvopäällysteisen tabletin  
kolme 10 mg:n Ponvory-kalvopäällysteistä tablettia

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

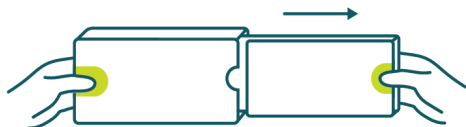
Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

1. Paina ja pidä painettuna



2. Vedä ulos



**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1550/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**HOIDONALOITUSPAKKAUKSEN SISEMPI TASKUPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ponvory 2 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 6 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Janssen-Cilag International NV

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ota yksi tabletti päivässä.

Käännä auki



Taita kiinni



## Aloituspäivämäärä

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

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**HOIDONALOITUSPAKKAUKSEN LÄPIPAINOPAKKAUS (kolme läpipainopakkausta sisemmässä taskupakkauksessa)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ponvory 2 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 6 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Janssen-Cilag International NV

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO 20 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg ponesimodia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1550/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ponvory 20 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULOMPI TASKUPAKKAUS 20 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg ponesimodia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

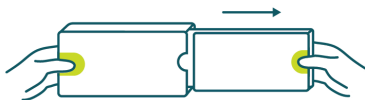
Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

1. Paina ja pidä painettuna



2. Vedä ulos



**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1550/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ponvory 20 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISEMPI TASKUPAKKAUS 20 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Janssen-Cilag International NV

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

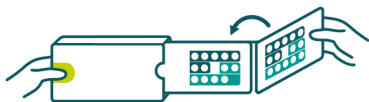
**5. MUUTA**

Ota yksi tabletti päivässä.

Käännä auki



Taita kiinni



Aloituspäivämäärä

VIKKO 1: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

VIKKO 2: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

VIKKO 3: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

VIKKO 4: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS 20 mg (kaksi läpipainopakkausta sisemmässä taskupakkauksessa)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Janssen-Cilag International NV

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERRANNAISPAKKAUKSEN KOTELO 20 mg (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg ponesimodia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Kerrannaispakkaus: 84 (3 x 28) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1550/003      84 tablettia (3 x 28)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Ponvory 20 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULOMPI TASKUPAKKAUS 20 mg (ILMAN BLUE BOX -TEKSTEJÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg ponesimodia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa. Ei saa myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

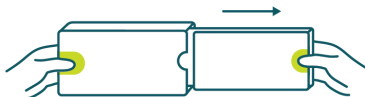
Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

1. Paina ja pidä painettuna



2. Vedä ulos



**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1550/003      84 tablettia (3 x 28)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ponvory 20 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERRANNAISPAKKAUKSEN SISEMPI TASKUPAKKAUS 20 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Janssen-Cilag International NV

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

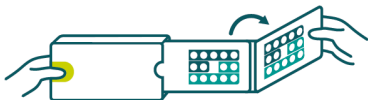
**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ota yksi tabletti päivässä.

Käännä auki



Taita kiinni



Aloituspäivämäärä

VIKKO 1: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

VIKKO 2: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

VIKKO 3: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

VIKKO 4: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERRANNAISPAKKAUKSEN LÄPIPAINOPAKKAUS 20 mg (kaksi läpipainopakkausta sisemmässä taskupakkauksessa)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Janssen-Cilag International NV

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ponvory 2 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 6 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ponesimodi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Ponvory on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ponvory-tabletteja
3. Miten Ponvory-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ponvory-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Ponvory on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Ponvory on**

Ponvory sisältää vaikuttavaa ainetta, jonka nimi on ponesimodi. Ponesimodi kuuluu lääkeryhmään, jonka nimi on sfgingosiini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattorit.

#### **Mihin Ponvory-tabletteja käytetään**

Ponvory-tabletteja käytetään aaltomaista MS-tautia (multippeliskleroosia) sairastaville aikuisille, joilla on aktiivinen tauti. Aaltomainen MS-tauti on aktiivinen, kun siihen liittyy pahenemisjaksoja tai kun magneettikuvauksessa todetaan merkkejä tulehduksesta.

#### **Mikä MS-tauti on**

MS-tauti (multippeliskleroosi) vaikuttaa hermoihin aivoissa ja selkäytimessä (keskushermostossa).

MS-taudissa immuunijärjestelmä (yksi elimistön puolustusjärjestelmistä) ei toimi kunnolla. Immuunijärjestelmä hyökkää hermosoluja peittävää suojaavaa kerrosta (eli myeliinituppea) vastaan, mistä aiheutuu tulehdus. Myeliinitupen hajoamisen (tätä kutsutaan demyelinaatioksi) vuoksi hermot eivät enää toimi kunnolla.

MS-taudin oireet riippuvat siitä, mihin osiin aivoja ja selkäydintä sairaus vaikuttaa. Oireita voivat olla mm. kävely- ja tasapainovaikeudet, heikotus, tunnottomuus, kahtena näkeminen ja näön sumentuminen, heikko koordinaatiokyky ja virtsarakko-ongelmat.

Pahenemisvaiheen oireet voivat hävitä täysin, kun pahenemisvaihe on ohi, mutta joitakin ongelmia voi jäädä.

### **Miten Ponvory toimii**

Ponvory vähentää immuunijärjestelmään osallistuvien verenkierrossa olevien lymfosyyttien määrää; lymfosyytit ovat veren valkosoluja. Tämä tapahtuu pitämällä lymfosyytit imukudoselimissä (imusolmukkeissa). Näin aivoissa ja selkäytimessä on vähemmän lymfosyyttejä hyökkäämässä hermoja ympäröivää myeliinituppea vastaan.

MS-taudista aiheutuvan hermovaurion vähentäminen vähentää puolestaan hyökkäysten (pahenemisvaiheiden) määrää ja hidastaa taudin pahenemista.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ponvory-tabletteja**

### **Älä ota Ponvory-tabletteja**

- jos olet allerginen ponesimodille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos terveydenhoidon ammattilainen on kertonut sinulle, että immuunijärjestelmäsi on vaikeasteisesti heikentynyt
- jos sinulla on ollut sydänkohtaus, epästabiliiksi angina pectorikseksi nimetty rintakipua, aivohalvaus tai ohimenevä aivojen verenkiertohäiriö (TIA-kohtaus) tai edeltäneiden 6 kuukauden aikana tiettytyypistä sydämen vajaatoimintaa
- jos sinulla on tiettytyyppinen sydämen johtumiskatkos (poikkeavuus sydänsähkökäyrässä eli EKG:ssa, yleensä hidas sydämen syke) tai sydämen rytmin epäsäännöllisyyttä tai poikkeavuutta (sydämen rytmihäiriöitä), paitsi jos sinulla on tahdistin
- jos sinulla on aktiivinen vaikea-asteinen infektio tai aktiivinen krooninen infektio
- jos sinulla on aktiivinen syöpä
- jos sinulla on keskivaikeita tai vaikeita maksan toimintahäiriöitä
- jos olet raskaana tai olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, etkä käytä tehokasta ehkäisyä.

Jos olet epävarma, koskeeko jokin näistä sinua, keskustele lääkärin kanssa ennen Ponvory-tablettien ottamista.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Ponvory-tabletteja

- jos sinulla on epäsäännöllinen tai poikkeava tai hidas sydämen syke
- jos sinulla on joskus ollut aivohalvaus tai muita aivoverisuoniin liittyviä sairauksia
- jos olet joskus menettänyt äkillisesti tajuntasi tai pyörtynyt (synkopee)
- jos sinulla on kuumetta tai infektio
- jos immuunijärjestelmäsi ei toimi kunnolla sairauden tai käyttämiesi immuunijärjestelmää heikentävien lääkkeiden vuoksi
- jos et ole koskaan sairastanut vesirokkoa etkä ole saanut vesirokkorokotusta. Lääkäri saattaa testata verestäsi vesirokkoviruksen. Sinun on saatava täysi vesirokkorokotussarja ja odotettava sen jälkeen 1 kuukausi ennen kuin aloitat Ponvory-hoidon.
- jos sinulla on hengitysvaikeuksia (esim. vaikea-asteinen hengityselinsairaus, keuhkofibroosi tai keuhkohtaumatauti)
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla on diabetes, sillä diabetespotilailla makulaturvotuksen (ks. jäljempänä) kehittymisen todennäköisyys on suurempi
- jos sinulla on silmäongelmia, etenkin uveitti-niminen silmätulehdus
- jos sinulla on korkea verenpaine.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kysy asiasta lääkäriltä ennen Ponvory-tablettien ottamista.

**Kerro heti lääkärille**, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista Ponvory-tabletteja käyttäessäsi:

#### Hidas sydämen syke (bradykardia tai bradyarytmia)

Ponvory voi hidastaa sydämen sykettä etenkin ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen. Sinulle on tehtävä sydänsähkökäyrän rekisteröinti (EKG, jonka avulla tarkistetaan sydämesi sähköinen toiminta) ennen ensimmäisen Ponvory-annoksen ottamista tai ennen Ponvory-hoidon jatkamista hoidon keskeydyttyä.

- Jos sinulla on tavanomaista suurempi haittavaikutusten riski sydämen sykkeen hidastumisen vuoksi, lääkäri voi seurata sydämesi sykettä ja verenpainettasi vähintään 4 tunnin ajan ensimmäisen Ponvory-annoksen ottamisen jälkeen.
- Sinulta voidaan myös rekisteröidä EKG 4 tunnin seurannan päättyessä. Jos sydämesi syke on edelleen hyvin hidas tai se edelleen hidastuu, seuranta voi olla tarpeen jatkaa, kunnes oireet häviävät.

#### Infektiot

Ponvory voi lisätä vakavien infektioiden riskiä, ja ne voivat olla hengenvaarallisia. Ponvory vähentää lymfosyyttien määrää veressä. Nämä solut torjuvat infektiota. Niiden määrä palautuu tavallisesti normaaliksi 1 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta. Lääkärin pitää tarkistaa äskettäin otetuista verikokeista veren solumäärä ennen kuin Ponvory-hoito aloitetaan.

Soita heti lääkärille, jos sinulla on Ponvory-hoidon aikana tai 1 viikon kuluessa viimeisen Ponvory-annoksen jälkeen seuraavia infektion oireita:

- kuumetta
- väsymystä
- särkyä kehossa
- vilunväireitä
- pahoinvointia
- oksentelua
- päänsärkyä ja kuumetta, niskan jäykkyyttä, herkkyyttä valolle, pahoinvointia, sekavuutta (nämä voivat olla aivokalvotulehduksen oireita, jolloin aivoja ja selkärankaa ympäröivä kudos on tulehtunut).

#### Makulaturvotus

Ponvory voi aiheuttaa näköongelmia, joita kutsutaan makulaturvotukseksi (silmän takaosaan [verkkokalvoon] kertyy nestettä, mikä voi muuttaa näkökykyä, myös aiheuttaa sokeutumisen).

Makulaturvotuksen oireet voivat olla samankaltaisia kuin MS-kohtauksen näköoireet (näköhermotulehdus). Varhaisvaiheessa ei välttämättä ole mitään oireita. Kerro lääkärille, jos näkökyvyssäsi tapahtuu muutoksia. Jos makulaturvotusta ilmaantuu, se alkaa tavallisesti ensimmäisten 6 kuukauden kuluessa Ponvory-hoidon aloittamisesta.

Lääkärin pitää tutkia näkösi ennen kuin aloitat Ponvory-hoidon sekä aina, jos huomaat hoidon aikana muutoksia näkökyvyssäsi. Makulaturvotuksen riski on suurempi, jos sairastat diabetesta tai jos sinulla on uveitti-niminen silmätulehdus.

Soita heti lääkärille, jos sinulla on jotakin seuraavista:

- sumentumista tai varjoja näkökentän keskellä
- sokea piste näkökentän keskellä
- valoherkkyyttä

- värit näyttävät poikkeavilta.

### Maksasairaudet

Ponvory voi aiheuttaa maksan toimintahäiriöitä. Lääkärin pitää ottaa verikokeita maksan toiminnan tutkimiseksi ennen kuin aloitat Ponvory-hoidon.

Soita heti lääkärille, jos sinulla on jotakin seuraavista maksan toimintahäiriön oireista:

- pahoinvointia
- oksentelua
- mahakipua
- väsymystä
- ruokahaluttomuutta
- iho tai silmänvalkuaiset muuttuvat keltaisiksi
- tummaa virtsaa.

### Verenpaineen nousu

Ponvory voi nostaa verenpainetta, joten lääkärin pitää mitata sinulta verenpaine säännöllisesti Ponvory-hoidon aikana.

### Altistuminen auringolle ja auringolta suojautuminen

Ponvory voi lisätä ihosyöpäriskiä, joten sinun pitää rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle (ultraviolettisäteilylle):

- käyttämällä suojaavaa vaatekappausta
- käyttämällä säännöllisesti auringonsuojavoidetta, jonka suojakerroin on korkea.

### Hengitysvaikeudet

Joillekin Ponvory-hoitoa saaville henkilöille ilmaantuu hengenahdistusta. Soita heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu hengitysvaikeuksia ensimmäistä kertaa tai hengitysvaikeudet pahenevat.

### Aivoverisuonten turpoaminen ja ahtautuminen

Ponvory-valmisteen tavoin vaikuttavien lääkkeiden käytössä on esiintynyt sairautta, jonka nimi on posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES). Posteriorisen reversiibelin enkefalopatiaoireyhtymän oireet tavallisesti lievenevät, kun Ponvory-tablettien ottaminen lopetetaan. Sen hoitamatta jättämisestä voi kuitenkin aiheutua aivohalvaus.

Soita heti lääkärille, jos sinulla on jotakin seuraavista oireista:

- äkillistä voimakasta päänsärkyä
- äkillistä sekavuutta
- äkillinen näön häviäminen tai muita näkökyvyn muutoksia
- kouristuskohotuksia.

### Multippeliskleroosin paheneminen Ponvory-hoidon lopettamisen jälkeen

Kun Ponvory-hoito lopetetaan, MS-taudin oireet voivat uusiutua. Ne voivat olla pahempia hoidon aikana tai hoitoa edeltävään tilanteeseen nähden. Keskustele aina lääkärin kanssa ennen kuin lopetat Ponvory-hoidon. Kerro lääkärille, jos MS-taudin oireet pahenevat Ponvory-hoidon lopettamisen jälkeen.

### **Lapset ja nuoret**

Ponvory-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla, joten sitä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Ponvory**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien reseptilääkkeitä, käsikauppalääkkeitä, vitamiineja ja rohdosvalmisteita. Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät

- sydämen rytmiä sääteleviä lääkkeitä (rytmihäiriölääkkeitä), verenpainelääkkeitä tai sydämen sykkeeseen vaikuttavia lääkkeitä (kuten kalsiumkanavan salpaajia tai beetasalpaajia, jotka saattavat hidastaa sydämen sykettä)
- immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä, sillä lääkkeet voivat lisätä toistensa vaikutuksia immuunijärjestelmään.

### **Rokotteet ja Ponvory**

Kerro lääkärille, jos olet äskettäin saanut minkä tahansa rokotuksen tai jos suunnittelet rokotuksen ottamista. Sinun pitää välttää elävää taudinaiheuttajaa sisältäviä rokotteita Ponvory-hoidon aikana. Jos saat elävää taudinaiheuttajaa sisältävää rokotetta, saatat saada infektion, jonka estämiseen rokotetta käytetään. Ponvory-hoito pitää lopettaa 1 viikkoa ennen elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen saamista ja 4 viikoksi sen jälkeen. Muutkaan Ponvory-hoidon aikana annetut rokotteet eivät välttämättä tehoa.

### **Raskaus, ehkäisy ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

#### Raskaus

- Älä käytä Ponvory-valmistetta raskauden aikana. Jos Ponvory-valmistetta käytetään raskauden aikana, siitä aiheutuu riski, että vauva voi vahingoittua.
- Älä käytä Ponvory-valmistetta, jos yrität tulla raskaaksi tai jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta ehkäisyä.

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi

- lääkäri kertoo sinulle ennen hoidon aloittamista sikiön vahingoittumisen riskistä, ja sinun pitää tehdä raskaustesti sen varmistamiseksi, ettet ole raskaana
- sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Ponvory-hoidon aikana ja vielä 1 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Keskustele luotettavista ehkäisymenetelmistä lääkärin kanssa.

Jos tulet raskaaksi Ponvory-hoidon aikana, lopeta Ponvory-hoito ja ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos tulet raskaaksi 1 viikon kuluessa Ponvory-hoidon lopettamisen jälkeen, kerro siitä lääkärille.

#### Imetys

Et saa imettää Ponvory-hoidon aikana, jotta vältät vauvalle aiheutuvien haittavaikutusten riskin, sillä Ponvory voi erittyä rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ponvory ei oletettavasti vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

### **Ponvory sisältää laktoosia**

Ponvory sisältää laktoosia, joka on eräänlainen sokeri. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### Ponvory sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten Ponvory-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

#### Miten Ponvory-tabletteja otetaan

- Ota Ponvory-tabletit juuri siten kuin lääkäri määrää. Älä muuta annosta äläkä lopeta Ponvory-hoitoa, ellei lääkäri niin kehota.
- **Ota vain 1 tabletti päivässä.** Pyri ottamaan lääke joka päivä samaan aikaan päivästä, jotta sen ottaminen on helpompi muistaa.
- Ota tabletti ruoan yhteydessä tai tyhjään mahaan.

#### Hoidonaloituspakkaus (14 päivää)

- Aloita Ponvory-hoito **vain** hoidonaloituspakkauksen avulla, sillä sitä käyttämällä annoksesi suurenee vähitellen 14 päivän aikana. Titrausvaiheen tarkoituksena on vähentää hoidon alussa sydämen sykkeen hidastumisesta aiheutuvia haittavaikutuksia.
- Merkitse Ponvory-hoidonaloituspakkaukseen päivän 1 kohdalle muistiin päivä, jolloin aloitat lääkkeen käyttämisen.
- Noudata tätä 14 päivän hoito-ohjelmaa.

Hoidonaloituspakkauksen päivä	Vuorokausiannos
Päivä 1	2 mg
Päivä 2	2 mg
Päivä 3	3 mg
Päivä 4	3 mg
Päivä 5	4 mg
Päivä 6	4 mg
Päivä 7	5 mg
Päivä 8	6 mg
Päivä 9	7 mg
Päivä 10	8 mg
Päivä 11	9 mg
Päivä 12	10 mg
Päivä 13	10 mg
Päivä 14	10 mg

#### Ylläpitoannos

- **Kun olet ottanut** kaikki hoidonaloituspakkauksen tabletit, jatka hoitoa 20 mg:n ylläpitoannoksella.
- Merkitse Ponvory 20 mg -tablettien läpipainopakkaukseen viikon 1 kohdalle muistiin päivä, jolloin aloitat 20 mg:n ylläpitoannoksen käyttämisen.

#### Jos otat enemmän Ponvory-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Ponvory-tabletteja kuin sinun pitäisi, soita heti lääkärille tai mene heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

#### Jos unohdat ottaa Ponvory-tabletteja

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

- Jos sinulta jää enintään 3 Ponvory-tablettia ottamatta peräkkäin hoidonaloituspakkausta tai ylläpitoannosta käyttäessäsi, voit jatkaa hoitoa ottamalla **ensimmäisen** unohtuneen annoksen.

Ota **1** tabletti heti kun muistat ja jatka hoitoa sitten ottamalla 1 tabletti päivässä hoidonaloituspakkauksesta tai ylläpitoannos suunnitellusti.

- Jos sinulta jää 4 Ponvory-tablettia tai sitä useampi tabletti ottamatta peräkkäin hoidonaloituspakkauksen käytön aikana tai ylläpitoannosta käyttäessäsi, hoitoa on jatkettava ottamalla käyttöön uusi 14 päivän hoidonaloituspakkaus. Jos sinulta jää ottamatta 4 Ponvory-tablettia tai sitä useampi tabletti, soita heti lääkärille.

Merkitse muistiin päivä, jolloin aloitat tämän lääkkeen käytön, jotta näet, oletko unohtanut 4 tai useampia annoksia peräkkäin.

#### **Älä lopeta Ponvory-tablettien käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.**

Jos Ponvory-hoito on keskeytynyt neljäksi tai useammaksi peräkkäiseksi päiväksi, älä jatka hoitoa kysymättä neuvoa lääkäriltä. Sinun on jatkettava hoitoa aloittamalla uusi hoidonaloituspakkaus.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

##### Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia tai muuttua **vakaviksi**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos huomaat jonkin jäljempänä mainituista haittavaikutuksista, koska ne voivat viitata vakaviin vaikutuksiin:

##### **Yleiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- virtsatieinfektio
- keuhkoputkitulehdus
- flunssa (influenssa)
- nenän, nielun tai rintakehän virusinfektio (virusperäinen hengitystieinfektio)
- virusinfektio
- vyöruusu (*herpes zoster* -virusinfektio)
- keuhkoinfektio (keuhkokuume eli pneumonia)
- pyörrytyksen tunne (kiertohuimaus eli vertigo)
- kuume
- nesteen kertyminen silmän takaosaan (verkkokalvoon), mikä voi muuttaa näkökykyä, mm. aiheuttaa sokeutumisen (makulaturvotus).

##### **Melko harvinaiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- hidas sydämen syke (bradykardia).

##### Muut haittavaikutukset

##### **Hyvin yleiset** (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- nenän, sivuonteloiden tai nielun infektio (nasofaryngiitti, hengitystieinfektio)
- suurentunut veren maksaentsyymipitoisuus (merkki maksan toimintahäiriöstä)
- tietyn tyyppisten veren valkosolujen (lymfosyyttien) vähyys (lymfopenia).

##### **Yleiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- korkea verenpaine (verenpainetauti)
- selkäsärky
- hyvin voimakas väsymys (uupumus)
- huimauksen tunne
- hengenahdistus (dyspnea)
- korkea veren kolesterolipitoisuus (hyperkolesterolemia)

- nivelkipu (artralgia)
- kipu käsivarsissa tai säärissä
- masennus
- univaikeudet (unettomuus)
- yskä
- nenän kutina, vuotaminen tai tukkoisuus (riniitti), nielun infektio tai ärsytys (faryngiitti, laryngiitti), sivuontelotulehdus (sinuiitti)
- ahdistuneisuuden tunne
- heikentynyt tuntoaisti tai tuntoherkkyys, etenkin ihossa (hypestesia)
- suurentunut veren valkuaisainepitoisuus, joka voi viitata infektioon tai tulehdukseen (suurentunut C-reaktiivisen proteiinin arvo)
- unisuuden tunne
- ruoansulatusvaivat (dyspepsia)
- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turpoaminen (raajojen turvotus)
- migreeni
- nivelsiteen venähdys
- epämukava tuntemus rintakehässä.

**Melko harvinaiset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- suuri veren kaliumpitoisuus (hyperkalemia)
- nivelen turpoaminen
- suun kuivuminen.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Ponvory-tablettien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja läpipainopakkauksen foliossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Ponvory sisältää**

- Vaikuttava aine on ponesimodi.
- Muut aineet ovat:  
Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti (ks. Ponvory sisältää laktoosia), magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, povidoni K30, vedetön kolloidinen piidioksidi ja natriumlauryylisulfaatti.



## Tabletin päällyste

Hypromelloosi 2910, laktoosimonohydraatti, makrogoli 3350, titaanidioksidi ja triasetiini.

*Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Punainen rautaoksidi (E172) ja keltainen rautaoksidi (E172)

*Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Punainen rautaoksidi (E172) ja musta rautaoksidi (E172)

*Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Musta rautaoksidi (E172) ja keltainen rautaoksidi (E172)

*Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Punainen rautaoksidi (E172) ja keltainen rautaoksidi (E172)

*Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Punainen rautaoksidi (E172) ja musta rautaoksidi (E172)

*Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Punainen rautaoksidi (E172) ja musta rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172)

*Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Punainen rautaoksidi (E172) ja keltainen rautaoksidi (E172)

*Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Keltainen rautaoksidi (E172)

## **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Ponvory 2 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 5 mm ja joissa on ”2” toisella puolella ja kaarikuvio vastakkaisella puolella.

Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat punaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 5 mm ja joissa on ”3” toisella puolella ja kaarikuvio vastakkaisella puolella.

Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat purppuranvärisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 5 mm ja joissa on ”4” toisella puolella ja kaarikuvio vastakkaisella puolella.

Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vihreitä, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 8,6 mm ja joissa on ”5” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

Ponvory 6 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 8,6 mm ja joissa on ”6” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat punaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 8,6 mm ja joissa on ”7” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat purppuranvärisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 8,6 mm ja joissa on ”8” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeita, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 8,6 mm ja joissa on ”9” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 8,6 mm ja joissa on ”10” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden läpimitta on 8,6 mm ja joissa on ”20” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

#### Ponvory-hoidonaloituspakkaus (taskupakkaus)

Yksi 14 kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkaus 2 viikon hoito-ohjelmaa varten sisältää:  
kaksi 2 mg:n kalvopäällysteistä tablettia  
kaksi 3 mg:n kalvopäällysteistä tablettia  
kaksi 4 mg:n kalvopäällysteistä tablettia  
yhden 5 mg:n kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 6 mg:n kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 7 mg:n kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 8 mg:n kalvopäällysteisen tabletin  
yhden 9 mg:n kalvopäällysteisen tabletin  
kolme 10 mg:n kalvopäällysteistä tablettia

#### Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit (ylläpitohoitopakkaus) (taskupakkaus)

Pakkauksessa 28 kalvopäällysteistä tablettia 4 viikon hoito-ohjelmaa varten tai kerrannaispakkauksessa 84 (3 x 28) kalvopäällysteistä tablettia 12 viikon hoito-ohjelmaa varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Myyntiluvan haltija**

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

#### **Valmistaja**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.